

**EXPOSICIÓN PRENATAL A EMISIONES VEHICULARES Y SU ASOCIACIÓN  
CON PREECLAMPSIA EN MUJERES GESTANTES EN S.E.S HOSPITAL DE  
CALDAS ENTRE JULIO DE 2014 Y JULIO DE 2015**

**Nancy Elizabeth Narváez Enríquez**

Leidy Diana Henao Navarro  
(Directora de Trabajo de Grado)

Beatriz Helena Aristizábal Zuluaga  
Nelson Enrique Arias Ortiz  
(Asesores)

Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Facultad de Ciencias para la Salud  
Universidad de Caldas

Manizales

2022

**EXPOSICIÓN PRENATAL A EMISIONES VEHICULARES Y SU ASOCIACIÓN  
CON PREECLAMPSIA EN MUJERES GESTANTES EN S.E.S HOSPITAL DE  
CALDAS ENTRE JULIO DE 2014 Y JULIO DE 2015**

**Nancy Elizabeth Narváez Enríquez**

Médico

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:  
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Directora:

Leidy Diana Henao Navarro.

Médica y Cirujana, Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Especialista en Medicina Materno Fetal.

Docente Universidad de Caldas

Asesores:

Nelson Enrique Arias Ortiz

Médico y cirujano. Doctor en Salud Pública

Docente Universidad de Caldas

Beatriz Helena Aristizábal Zuluaga

Ingeniera Química. Doctora en Ciencias Químicas

Docente Universidad Nacional de Colombia sede Manizales

Especialización en Ginecología y Obstetricia

Facultad de Ciencias para la Salud

Universidad de Caldas

Manizales

2022

*“Papá... ¿Viste?... Casi gano el año”*

2003

*Dedicado a mi madre Blanca Nancy, la voz que me sostiene, luz y fortaleza eterna.*

*A mi familia, mi hermanita Sandra Patricia, a mis Sobrinos Santi y Dani y a mí cuñado Julio Miguel, ellos lo merecen todo*

*A Jorge por su amor incondicional y soporte durante todo este proceso*

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al S.E.S Hospital Universitario de Caldas y su comité de investigación por su colaboración con las bases de datos necesarias para la ejecución de esta investigación, así como también por el espacio logístico para la revisión de historias clínicas.
- Al Dr. Juan Camilo Ibarra Jurado por sus valiosos aportes en el análisis estadístico.
- Al Grupo de investigación de la Dra Beatriz Helena Aristizábal (QEPD) de la Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales, quienes hacen posible desde sus investigaciones la articulación con otras disciplinas del saber.

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	11
4. MARCO TEÓRICO	15
4.1 Generalidades	15
4.2 Epidemiología.	16
4.3 Fisiopatología de la preeclampsia.	18
4.4 Contaminación aérea	20
4.5 Relación entre contaminación aérea y preeclampsia	23
5. OBJETIVOS	27
5.1 Objetivo general.	27
5.2 Objetivos específicos.	27
6. METODOLOGÍA	28
6.1 Tipo de estudio	28
6.2 Hipótesis	28
6.2.1 Hipótesis nula	28
6.2.2 Hipótesis alterna	28
6.3 Población de estudio	28
6.4 Muestra	28
6.5 Criterios De inclusión y exclusión	29
7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	30
8. PROCESO METODOLÓGICO	34
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
10. RESULTADOS	36

10.1	Análisis descriptivo	36
10.2	Análisis bivariado	41
10.3	Análisis multivariado	42
11.	DISCUSIÓN	46
12.	CONCLUSIONES	52
13.	RECOMENDACIONES	54

## 1. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO y preeclampsia

**Material y método:** se trata de un estudio relacional, retrospectivo, de casos y controles en pacientes con embarazo complicado por preeclampsia, residentes en la zona urbana de Manizales entre julio de 2014 y julio de 2015. Se usó el sitio de residencia para estimación de exposición y la concentración de contaminantes a través de un instrumento de determinación de exposición a emisiones de PM<sub>10</sub> y CO (toneladas por año por cada 250 metros cuadrados). Se utilizaron dos definiciones de exposición: cuartil superior (Q4) vs los cuartiles restantes (Q1 – Q3) y otra: comparación de los cuatro cuartiles tomando como referencia el primero (Q1). Se ajustaron modelos de regresión logística con el objetivo de explorar el efecto de la exposición.

**Resultados:** Se incluyeron 222 pacientes, 74 casos y 148 controles. No se observó relación entre la concentración de PM<sub>10</sub> en el área de residencia de la madre y la probabilidad de presentar preeclampsia tanto con la primera definición de exposición (OR de 1,013 (IC 95% 0,35 a 2,97) p=0,981) como con la segunda (Q2 (p=0,562), Q3 (p= 0,347), Q4 (p=0.887)). Para el caso de CO tampoco se encontró relación estadística en las dos definiciones (OR: 0,829 (IC 95% 0,29 a 2,39) p=0,729.).

**Conclusiones:** no se observó asociación entre los niveles de exposición a PM<sub>10</sub> y CO y la aparición de preeclampsia en mujeres gestantes durante los tiempos descritos.

**Palabras clave:** Embarazo; preeclampsia; contaminación aérea; material particulado; medio ambiente; exposición prenatal.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the association between prenatal exposure of pregnant women to vehicular emissions of PM<sub>10</sub> and CO and preeclampsia.

**Material and method:** This is a relational, retrospective, case-control study in patients with pregnancy complicated by preeclampsia, residents of Manizales-Colombia between July 2014 and July 2015. The place of residence was used to estimate exposure and the concentration of pollutants through an instrument for determining exposure to PM<sub>10</sub> and CO emissions (tons per year for every 250 square meters). Two definitions of exposure were used: upper quartile (Q4) vs the remaining quartiles (Q1 – Q3) and another: comparison of the four quartiles taking the first quartile (Q1) as a reference. Logistic regression models were fitted in order to explore the effect of exposure.

**Results:** 222 patients were included, 74 cases and 148 controls. No relationship was observed between the concentration of PM<sub>10</sub> in the mother's area of residence and the probability of presenting preeclampsia with both the first definition of exposure (OR of 1.013 (95% CI 0.35 to 2.97) p=0.981) as with the second (Q2 (p=0.562), Q3 (p= 0.347), Q4 (p=0.887)). In the case of OC, no statistical relationship was found in the two definitions (OR: 0.829 (95% CI 0.29 to 2.39) p=0.729).

**Conclusions:** No association was observed between the levels of exposure to PM<sub>10</sub> and CO and the appearance of preeclampsia in pregnant women during the times described.

**Keywords:** Pregnancy; preeclampsia; hypertension; air pollution; particulate matter; environment; prenatal exposure.

## 2. INTRODUCCIÓN

Preeclampsia es un síndrome multisistémico de severidad variable específico del embarazo, que puede afectar a todos los sistemas orgánicos. Está caracterizado por elevación de la presión arterial de nueva aparición, acompañada de proteinuria o alguno de los hallazgos de disfunción orgánica considerados de gravedad aun en ausencia de ella (1). Los trastornos hipertensivos del embarazo representan un riesgo de morbilidad y mortalidad materna y neonatal, se cataloga como uno de los más importantes criterios de morbilidad materna extrema. Se estima que la preeclampsia ocurre en aproximadamente el 4% de los embarazos que se extienden más allá de las 20 semanas (2).

La preeclampsia como una enfermedad multifactorial, es desencadenada por elementos anti-angiogénicos, fenómenos de estrés oxidativo placentario y concentraciones de antioxidantes maternos, todos ellos resultantes en disfunción endotelial como punto clave en la fisiopatología de la enfermedad (3). Los factores de riesgo para preeclampsia van desde la edad, la paridad, la raza y características genéticas. Hoy por hoy se reconocen las influencias ambientales, socioeconómicas e incluso estacionales como también causales importantes de esta patología. El interés por fenómenos vigentes como la exposición a la contaminación atmosférica, ha llevado a considerarla como desencadenante de efectos adversos cardiovasculares, respiratorios y en general como factor de riesgo para patologías en todo el embarazo.

La contaminación del aire es el quinto factor de riesgo de mortalidad en el mundo. Respirar aire contaminado durante largos periodos de tiempo ha sido reconocido como predisponente para el aumento de enfermedades cardíacas, respiratorias crónicas, infecciones pulmonares y cáncer (4). Las emisiones contaminantes por parte de vehículos constan de una variedad de sustancias como monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), ozono (O<sub>3</sub>), dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), compuestos orgánicos volátiles y material particulado (PM), constituyéndose como la principal fuente de contaminación atmosférica (5).

Las concentraciones en sectores rurales y urbanos van en crecimiento a nivel mundial convirtiéndose en tema de discusión central entre las sociedades científicas en salud.

Aunque en los estudios realizados, los resultados son variados, hay cada vez más evidencia de la relación que existe entre la exposición a los contaminantes atmosféricos y los niveles elevados de presión arterial durante la gestación particularmente en entornos urbanos (6). En Colombia no se cuenta con estudios que permitan caracterizar en nuestra población esta problemática que pudiera entenderse como de prioridad para la salud pública, por tanto el objetivo de este estudio es establecer la asociación entre la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO y la preeclampsia en la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Preeclampsia es un desorden multisistémico del embarazo definido por la presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación. (7). Sin duda es una de las enfermedades durante el embarazo con mayor interés en el ámbito médico debido a su alta complejidad, su importancia en los diferentes desenlaces perinatales, y por los interrogantes que aún se plantean en los entornos clínicos sobre su patogenia.

Los desórdenes hipertensivos del embarazo están altamente asociados con una mayor morbilidad y mortalidad materna; según el informe de la Organización Mundial de la Salud del año 2014, en el mundo mueren 792 mujeres diariamente por diferentes causales, el 99% provenientes de países con ingresos socioeconómicos medios y bajos (8), con el agravante de que en Bangladesh, Venezuela, Portugal y en nuestro país, Colombia, se tiene la mayor razón de mortalidad materna por preeclampsia del mundo (9). Se estima que en Colombia el 35% de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos durante

la gestación y el puerperio (10) por lo que se considera una de las patologías de manejo prioritario por parte de las políticas de salud pública.

Una variedad de factores de riesgo se han asociado con la probabilidad de preeclampsia; entre los más importantes están el antecedente personal de trastornos hipertensivos gestacionales, sobre todo aquellos cuadros que se presentan de manera más precoz durante el embarazo, la edad materna especialmente por encima de los 35 años, embarazos múltiples, la nuliparidad y primipaternidad y el alto índice de masa corporal. (11)

Desde principios del siglo XIX varios grupos científicos a nivel mundial se han sumergido en controversia sobre el origen de la preeclampsia, hoy sabemos que más allá de una enfermedad se trata de un trastorno multisistémico que involucra varios procesos patológicos que confluyen en la activación de una vía común en su fisiopatología: el daño en las células endoteliales, inflamación intravascular y estrés del sincitiotrofoblasto.(12). Las teorías que se consideran más importantes en la actualidad hablan del papel de la implantación placentaria con invasión trofoblástica anormal de vasos uterinos, asociado a la tolerancia inmunitaria mal adaptada entre tejidos maternos, paternos (placentarios) y fetales y los factores genéticos, incluidos genes predisponentes heredados e influencias epigenéticas (2), de donde nace el interés por determinar diversos condicionantes en torno a las exposiciones de las gestantes en su vida diaria.

La creciente contaminación ambiental registrada en zonas urbanas a nivel mundial obligó a la comunidad científica desde hace más de 50 años a estudiar la relación que puede tener la exposición a polución aérea y algunos desenlaces adversos en salud (13). En 2004 la *American Heart Association (AHA)* publicó su primera declaración científica exponiendo la relación entre la contaminación del aire y las enfermedades cardiovasculares, puntualizando en su actualización del año 2010 el aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en individuos susceptibles, aunque no necesariamente gravemente enfermos. (14)

En estudios recientes la evidencia sobre la exposición a la contaminación ambiental entendida desde la exposición al material particulado aerotransportado (PM) con un

tamaño medio aerodinámico igual o menor que 2.5 o 10 micras (PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub>, respectivamente) como contribuyente a los riesgos especialmente de hipertensión en adultos y ancianos.(5)

Actualmente, se ha hecho un especial énfasis en la implicación que tiene el PM como causante de afecciones cardiovasculares en la población femenina; en el año 2005 en el estudio de Lie Hong Chen *et al*, se encontró un elevado riesgo de enfermedad coronaria fatal asociado con los niveles ambientales de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> en mujeres, a diferencia de la población masculina sin factores de riesgo en quienes no se encontró asociación (15); esto en concordancia con lo expuesto luego por Kristin A. Miller *et al* en 2007 quienes encontraron en una población de mujeres posmenopáusicas, un aumento global del 76% en el riesgo de enfermedad cardiovascular con el aumento de 10 *ugr* por metro cúbico en la exposición a largo plazo de PM<sub>2.5</sub> (16) sugiriendo por tanto que las mujeres pueden estar en mayor riesgo para la mortalidad cardiovascular relacionada con dichos contaminantes atmosféricos.

Desde la mirada de la fisiopatología de los trastornos hipertensivos, se cree que las células endoteliales podrían estar desempeñando un papel importante en la respuesta a dichas partículas contaminantes debido a su implicación en acontecimientos de activación proinflamatoria (17) especialmente por la aparición de estrés oxidativo, inflamación y los cambios inmunológicos que pueden dar lugar a incremento en las cifras de presión arterial.

Estudios emergentes han sugerido que estos contaminantes durante el embarazo pueden desempeñar un papel en el desarrollo de trastornos hipertensivos, incluyendo la hipertensión gestacional y la preeclampsia, Gavin Pereira *et al* en 2013 publicaron un estudio realizado en Australia sobre la exposición en áreas de residencia materna con contaminación del aire relacionado con tráfico vehicular, donde se encontró mayor riesgo de preeclampsia especialmente durante el tercer trimestre del embarazo (18). De igual manera Payam Dadvand *et al* en el mismo año en España describen hallazgos similares destacando como factor desencadenante la exposición a PM<sub>2.5</sub> igualmente en tercer trimestre. (19)

Otras fuentes en la literatura, sin embargo, siguen mostrando resultados variados dadas las inconsistencias metodológicas e incertidumbres sobre los efectos de contaminantes específicos dado las diferencias en las poblaciones blanco de estudio y los períodos estimados como críticos de exposición. En 2014 Hui *et al* presentaron una revisión sistemática y meta-análisis con un número limitado de estudios donde describen que las observaciones hasta ahora trazan relaciones significativas y consistentes entre la contaminación del aire y los trastornos hipertensivos en el embarazo, quizás relativamente menor en comparación con otros factores de riesgo tradicionales, pero plantean la necesidad de continuar explorando en nuevos estudios resultados que puedan ser comparados y extrapolados con los obtenidos a nivel mundial. (20)

En Colombia, el monitoreo y control de la contaminación atmosférica ha tomado día a día mayor relevancia, en línea con las directrices de la OMS, adoptadas por la Resolución 610 de 2010, y recientemente actualizadas por la Resolución 2254 de 2017. Según el informe del IDEAM publicado en noviembre del 2017, los niveles de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> continúan por encima de los rangos permitidos en determinadas regiones del país (21). Entendiéndose por tanto como un problema actual con múltiples repercusiones en la salud pública en general y susceptible a intervenciones para mejorar la calidad de vida de los colombianos.

Actualmente no se cuenta con estudios nacionales que determinen la asociación entre la exposición a emisiones atmosféricas provenientes del tráfico vehicular con preeclampsia, por lo que ésta investigación se convierte en un primer paso para abordar una patología multifactorial, de gran impacto académico dado que trata de evidenciar nuevas asociaciones considerando las características particulares de nuestra población de la ciudad de Manizales y la enfermedad hipertensiva de la gestación, convirtiéndose en un primer paso para posteriores investigaciones, así mismo podría fortalecer las políticas públicas locales para intervenir en un factor de riesgo claramente prevenible como lo es la contaminación atmosférica frente a una patología que ha marcado desde siempre los índices de morbilidad y mortalidad materna.

### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la asociación entre la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO y la presencia de preeclampsia entre julio de 2014 y julio de 2015 en la ciudad de Manizales?

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 Generalidades**

A lo largo de los siglos han proliferado los nombres y clasificaciones de la enfermedad fruto del desconocimiento de su etiología y en buena parte de su fisiopatología. Un milenio antes de que existiera el término “preeclampsia-eclampsia” cerca de 400 años A.C, Hipócrates afirmó que el dolor de cabeza acompañado por pesadez y convulsiones en el embarazo era “grave”, denotando desde ese momento la importancia de estos hallazgos en el contexto de la gestación, pero no fue sino hasta el año 1739 que Bossier de Sauvages estableció las diferencias entre convulsiones derivadas de la eclampsia y las epilépticas, lo que sería un inicio para una serie de observaciones científicas que culminaron con la identificación de características solo presentadas en embarazadas como la proteinuria, edema y signos de vasoespasmo que tras la implementación del esfingomanómetro en 1905 se relacionaron en conjunto con un trastorno hipertensivo propio de la gestante.(22)

Los criterios diagnósticos y la clasificación de la preeclampsia han ido evolucionando en la medida que su compleja fisiopatología se va comprendiendo; el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (por sus siglas en inglés: ACOG) en su boletín de actualización del año 2019 nuevamente establece la clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo en cuatro entidades: preeclampsia,

hipertensión crónica, preeclampsia sobrepuesta a la hipertensión crónica y la hipertensión gestacional (sin la proteinuria asociada a la preeclampsia); así mismo plantea como criterio de diagnóstico toda aquella paciente mayor de 20 semanas de gestación previamente normotensa con presión sanguínea sistólica de 140 mmHg o más o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, registrada en dos ocasiones con 4 horas de separación, esto asociado a proteinuria entendida como hallazgo de 300 mg o más en recolección de orina en 24 horas o relación proteinuria/creatinina de 0.3 mg/dL o más. En algunas pacientes en ausencia de proteinuria se consideran criterios diagnósticos asociados a la hipertensión, cuadros de trombocitopenia menor a 100.000 pl/mcL, insuficiencia renal con creatinina mayor a 1.1 mg/dL, función hepática deteriorada, edema pulmonar o síntomas asociados a vasoespasmo no explicables por otra entidad.(23) Así mismo, esta sociedad científica en miras de estadificar los grados de compromiso de la paciente gestante con preeclampsia ha propuesto la distinción de algunos criterios que clasifican el cuadro clínico como “severo”, los cuales deben ser sujeto de toma de conductas clínicas precoces para preservar el bienestar del binomio madre/hijo; estos criterios incluyen presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg, trombocitopenia, concentraciones al doble del límite superior de las enzimas hepáticas (aminotransferasa de aspartata - aminotransferasa de alanina), dolor marcado en cuadrante abdominal superior derecho o epigástrico, persistente, grave que no responden a tratamiento estándar y no se asocia con otros diagnósticos alternativos y, por último, la insuficiencia renal con patrón de alteración de creatinina ya mencionada. (22)

#### **4.2 Epidemiología.**

Según la OMS fallecen anualmente 500.000 mujeres en el mundo a consecuencia de complicaciones ligadas al embarazo y cuya primera causa es la preeclampsia (8). Se estima que esta enfermedad complica entre el 2 y el 8% de los embarazos y es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna en el mundo, además de ser causal de muertes perinatales, parto prematuro y restricción del

crecimiento intrauterino (24). La incidencia mundial de trastornos hipertensivos del embarazo aumentó de 16,30 millones a 18,08 millones, con un aumento total del 10,92 % entre 1990 y 2019 (25). Se estima que la incidencia de esta enfermedad es siete veces mayor en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados, reflejo de las inequidades en el acceso a los servicios de salud y en general en relación con todos los indicadores de pobreza (26). En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas, lo más llamativo es que alrededor del 80% de esas pueden ser evitables. (23)

En Colombia desde el año 2003 las políticas nacionales de salud sexual y reproductiva han permitido articular las diferentes intervenciones tanto en la vigilancia epidemiológica de la mortalidad materna, como en la intervención del riesgo prenatal y postnatal (27). Dentro de los lineamientos nacionales se incluye el concepto de “morbilidad materna extrema” originalmente planteado por Stones et al, en el año 1991, con el fin de identificar a todas aquellas pacientes con alto riesgo de compromiso de su vida, como las que cursando con una preeclampsia pueden llegar a complicaciones graves para su salud o secuelas a largo plazo.(28)

Según los datos oficiales obtenidos a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) el panorama es muy similar a lo que se muestra en el mundo: la preeclampsia constituye la primera causa de morbilidad materna extrema, tan solo para el año 2020 se notificaron 24.451 casos complicando el 3,9 % de todos los embarazos registrados en nuestro país; el 61,7 % de los casos tuvo como causa los trastornos hipertensivos, el 11,9 % las complicaciones hemorrágicas y el 10,7 % sepsis de origen pulmonar. El departamento de Caldas ocupa el segundo lugar con la mayor razón de morbilidad materna extrema (63,1 casos por cada 1.000 nacidos vivos) solo por detrás de los registros de la ciudad de Bogotá. (29)

Si bien la adecuada identificación de casos ha ido en aumento debido a la sensibilización frente a la importancia del evento, se ha logrado la reducción de la mortalidad materna en Colombia hasta en un 25% desde el año 2012 hasta la actualidad (27). Todos los esfuerzos en temas de salud pública continuarán siendo

encaminados a la obtención de uno de los objetivos de desarrollo del milenio: reducción del 75% en la mortalidad en las gestantes, a una razón de 45 casos por 100.000 nacidos vivos (30), meta solo alcanzable a través del fortaleciendo de los sistemas de salud y mejorando el acceso de la madre a esos servicios.

#### **4.3 Fisiopatología de la preeclampsia.**

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo y multisistémico del embarazo cuya etiología aún en parte se desconoce, aunque la evidencia científica avanza, las medidas preventivas son limitadas y el tratamiento sigue siendo sintomático (31). El inicio temprano de la enfermedad se asocia con trastornos fisiopatológicos muy parecidos a los ocurridos en la aterosclerosis, mientras que la preeclampsia que se manifiesta en los trimestres más avanzados de la gestación y parece ser el resultado de un desajuste de las demandas fetales y el suministro materno (22).

Sea cual sea el momento de diagnóstico, el factor predisponente considerado como el más importante mecanismo de la enfermedad, es la respuesta materna anormal durante el periodo de placentación, donde la invasión superficial de citotrofblastos a través de la decidua uterina en las arterias espirales conduce a isquemia placentaria (32). La primera etapa de la preeclampsia es caracterizada por hipoperfusión e hipoxia placentaria secundaria al fallo de la transformación fisiológica de éstas arterias uterinas en el primer trimestre de la gestación, generando trombosis (equivalente a las lesiones ateroscleróticas observadas en las arterias coronarias) e infarto en las vellosidades coriónicas, la posterior producción y liberación de ciertos factores proinflamatorios en la circulación materna genera un círculo vicioso de cambios vasculares y un estado de inflamación generalizada con la consecuente activación del endotelio; la segunda etapa de la enfermedad se caracteriza por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación, siendo esta, la etapa sintomática o de diagnóstico (12) por lo general en segundo o tercer trimestre, cuando finalmente se expresan las

características clínicas como lo son el edema y la pérdida de proteínas por los capilares glomerulares del riñón.

Pero el trastorno de placentación no es la única causa, entre otras posibles se han propuesto varias hipótesis como: el fallo uteroplacentario crónico, maladaptación inmune, toxicidad de lipoproteínas de muy baja densidad y la carga genética (33). Todas ellas confluyen igualmente en una inadecuada remodelación de las arterias espiraladas uterinas que genera un medio ambiente hipóxico que desencadena la compleja cascada de eventos descritos.

El análisis de aquellos factores circulantes productos de una placenta isquémica y capaces de provocar la activación endotelial fueron estudiados por décadas y han desafiado a los investigadores durante más de un siglo; reconocidos inicialmente como “toxinas” (de ahí el término: toxemia del embarazo) estos factores tras su acceso a la circulación materna median las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (22). Investigaciones recientes involucran a varios agentes vasoactivos, como prostaciclina (vasodilatador), tromboxano A<sub>2</sub> (vasoconstrictor potente), óxido nítrico (vasodilatador potente), y endotelinas (potentes vasoconstrictores), que con sus diferentes variaciones determinan como común denominador los estados de vasoespasmo (23). Al desbalance resultante de ese inadecuado control bioquímico se podría denominar estrés oxidativo que, asociado a la disminución de los agentes antioxidantes (vitamina E, ceruloplasmina, capacidad eritrocitaria de unión al hierro), cimentan el deterioro progresivo y las consecuencias clínicas propias de la preeclampsia.

El estrés oxidativo y la peroxidación lipídica pueden explicar muchas de las características clínicas, bioquímicas y fisiopatológicas de la preeclampsia entre ellas la hipertensión, la proteinuria, el edema, las anomalías de la coagulación, la activación de leucocitos y la disfunción de las células endoteliales que llevan a disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario (3). De ese modo, cuando se contemplan los diferentes factores de riesgo para la enfermedad, muchos se asocian con estados de estrés oxidativo, es decir, el incremento de las citoquinas

proinflamatorias y activación de la cascada de la coagulación, como en el caso de los trastornos hipertensivos crónicos, diabetes mellitus, obesidad e hiperlipidemia.

Con el devenir de la modernidad, la humanidad se ha visto enfrentada a otros nuevos agresores antes no contemplados en la génesis de muchas enfermedades comunes, entre los que se destacan hoy por hoy la contaminación ambiental que se convierte en otro más de los componentes vislumbrados como posible causa de estrés oxidativo en el hombre.

#### **4.4 Contaminación aérea**

La contaminación del aire es un problema global tanto en países en desarrollo como en los desarrollados. Sustancias que invaden nuestro ambiente causando un fuerte impacto negativo en la salud en expuestos, no solo en los sistemas cardiovascular y respiratorio, sino también identificándose como etiología clave de patologías en todo el organismo (34). Según el informe *State of air* en su boletín del año 2019, la contaminación atmosférica constituye el quinto factor de riesgo mortalidad en todo el mundo, se asocia actualmente con cerca de 4,9 millones de muertes y 147 millones de años de vida saludable perdidos, siendo responsable de más enfermedades de alto riesgo que otros factores completamente conocidos como la desnutrición, el consumo de alcohol y la inactividad física (4). Recientemente, los investigadores en salud pública también han comenzado a explorar el papel de las exposiciones dispares a la contaminación ambiental en determinadas zonas como un factor importante que contribuye a la producción de inequidades sanitarias (35), es decir como medidor de desigualdad y pobreza.

Existen diferentes tipos de contaminantes aéreos algunos considerados indicadores clave de la calidad del aire como lo son el PM y el monóxido de carbono (CO) provenientes de las emisiones de los vehículos, las centrales eléctricas que usan como sustrato el carbón, las industrias y muchas otras fuentes humanas. La contaminación del aire por PM es una mezcla suspendida en el aire compuesta por partículas sólidas y líquidas que varían en número, tamaño, forma, área de

superficie, composición química, solubilidad y origen (36). El diámetro o rango de tamaño aerodinámico especificado de este material volátil también es una característica comúnmente considerada como factor de riesgo para determinados desenlaces en salud. La medición de 2,5 o 10 micrómetros de diámetro aerodinámico, denominados respectivamente como  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  son los más comúnmente analizados en la literatura científica. Estas partículas ultrafinas primarias, tienen una circulación en el ambiente muy corta de minutos u horas y crecen rápidamente a través de la coagulación y/o condensación para formar agregados complejos más grandes. El  $PM_{10}$  se considera como desencadenante de trastornos a nivel del tracto respiratorio superior por lo que se conocen como fracción torácica, ocasionando irritación aguda de mucosas especialmente de las vías respiratorias superiores, con el consecuente desarrollo de problemas respiratorios y cardiovasculares.(21). Por su parte el CO está relacionado con la activación de procesos biológicos claves que incluyen la apoptosis, la proliferación celular, la inflamación y la autofagia. (37). En la publicación de *Kai Chen* et al del año 2021 se reporta la recopilación de datos diarios sobre la contaminación del aire por CO y la mortalidad total de 337 ciudades en 18 países desde 1979 hasta 2016, y concluyen que un aumento de  $1 \text{ mg/m}^3$  en la concentración media de CO del día anterior se asoció con un aumento del 0,91% en la mortalidad total diaria (38), lo cual habla de su impacto en la salud de los expuestos.

Se han examinado las concentraciones máximas de PM y CO con el fin de alcanzar las metas planteadas por la OMS, establecidas como concentración media anual de  $PM_{2.5}$  de  $10 \text{ ug/m}^3$  y para  $PM_{10}$  de  $20 \text{ ug/m}^3$ , sobre la base de la evidencia de los efectos en la salud de la exposición a largo plazo. (4) En Colombia los niveles máximos permisibles para los contaminantes en concordancia a lo establecido por la OMS fueron adoptados por la Resolución 610 de 2010, y recientemente actualizados por la Resolución 2254 de 2017, que establece para  $PM_{10}$  de  $50 \text{ ug/m}^3$  con expectativa para el año 2030 de reducción a  $30 \text{ ug/m}^3$  (21)

Una de las estrategias implementadas a nivel nacional para garantizar el cumplimiento de estas metas en calidad del aire, es la medición de los rangos de

contaminación aérea a través de sistemas de vigilancia operando diversas estaciones de monitoreo. En la actualidad se cuenta con 26 sistemas de vigilancia de calidad del aire, 240 estaciones de las cuales 166 son fijas y 38 estaciones indicativas, ubicadas en los grandes centros urbanos, los cuales generan reportes realizados por parte de las corporaciones autónomas regionales y las autoridades ambientales en el Subsistema de Información sobre Calidad del Aire – SISAIRE. (21) La evaluación de los contaminantes se realiza con equipos especializados que cuentan con métodos de detección avalados por reconocidas agencias gubernamentales internacionales e institutos de investigación. Dependiendo la complejidad del sistema de vigilancia de calidad del aire, los objetivos de medición y el presupuesto de cada autoridad ambiental se han venido implementando en el país estaciones de monitoreo con tecnología de monitoreo manual, mixta o automática. Debido a sus potenciales afectaciones a la salud y al tipo de fuentes contaminantes existentes a nivel nacional, el contaminante más evaluado es el PM<sub>10</sub> seguido de otras sustancias de tipo gaseosas como el CO.

Manizales es una ciudad intermedia ubicada a 2150 metros sobre el nivel del mar con una población registrada según los últimos datos del DANE 2018 en el área urbana de 400 mil 436 habitantes, con características de densidad poblacional alta (6800 habitantes/km<sup>2</sup>) (39). Se cuenta en la ciudad con 4 unidades de monitoreo de la calidad del aire ubicadas en los barrios Liceo Isabel La Católica, Licorera, Maltería y Milán bajo la coordinación de CORPOCALDAS (40).

En el año 2018, Gómez et al publican un estudio donde se realizó desagregación espacial y temporal de emisiones de vehículos en carretera en la ciudad de Manizales, Colombia, con una resolución espacial de 1km x 1km y temporal de 1 hora, lo que incluyó análisis de los niveles de flujo de tráfico y la distribución de la red vial de la ciudad, y su análisis arrojó la identificación de varios puntos críticos de emisión en la zona centro, zona residencial y zona comercial, resaltando la importante influencia de las emisiones de CO tanto en zonas céntricas como residencial-comerciales, y el impacto del transporte público en las emisiones de PM<sub>10</sub> en la zona residencial-comercial. (40)

#### 4.5 Relación entre contaminación aérea y preeclampsia

Muchos estudios realizados a lo largo de varias décadas han documentado una amplia gama de formas en que la contaminación del aire afecta nuestra salud. Algunos de estos efectos son a corto plazo y otros relacionados con enfermedades respiratorias o cardiovasculares crónicas, lo que ha llevado a muchos efectos drásticos en la salud de la civilización humana desde el comienzo de su interferencia en los ecosistemas naturales (41). Un meta-análisis que documentó el efecto total del incremento del PM<sub>10</sub> en la mortalidad general realizado por *Romieu* y colaboradores mostró un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad por enfermedad cardiopulmonar en un 0,94%, respiratorias 1,19%, cardiovascular 0,72%, cerebrovascular 1,10% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un 2,44% (42).

El mecanismo por el cual la exposición a largo plazo de las partículas contaminantes del aire pueden aumentar el riesgo de enfermedades sigue siendo incierto y es un tema de investigación intensiva (16). Hasta el momento se sabe que la exposición a dichos contaminantes produce una serie de efectos biológicos que inician en el momento mismo del contacto del PM con las vías pulmonares y termina en una respuesta proinflamatoria sistémica a través de tres vías patológicas: la primera asociada con la liberación de mediadores inflamatorios o moléculas vasoactivas por las células epiteliales de la vía aérea y macrófagos alveolares con la posterior elevación de niveles de citoquinas, interleucina-6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GMCF) (41); la segunda vía dada por alteración del equilibrio del sistema nervioso autónomo y los receptores pulmonares; y la tercera por la translocación de PM a la circulación sistémica. (14). Las vías biológicas mencionadas no son mutuamente excluyentes y algunas de estas reacciones biológicas se asocian con la intensidad y duración de la exposición, la composición química del PM, exposición adicional de otras sustancias y las características del huésped. (43)

La mayoría de los estudios han reportado este estrés oxidativo como el efecto primario de la toxicidad relacionada con PM y otros contaminantes. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) causan daños significativos a los tejidos e inducen además diferentes cascadas de señalización en este proceso.(41) El estrés oxidativo y la consecuente regulación ascendente de las vías sensibles redox por exposición a PM, parece ser el mecanismo esencial de reacciones prohipertensivas (44). La producción excesiva de radicales libres de oxígeno dentro del sistema cardiovascular causa una alteración en el equilibrio pro-oxidante/antioxidante y la caída en la biodisponibilidad del óxido nítrico importante para mantener el tono vasomotor, promoviendo la hipertensión arterial (45).

La exposición a los contaminantes del aire durante el embarazo se ha asociado con una serie de resultados adversos tanto a corto plazo (bajo peso al nacer y el parto pretérmino) como a largo plazo (reducción de la función pulmonar infantil y los trastornos del neurodesarrollo) (46). Los estudios llevados a cabo para establecer la relación entre los diferentes factores de contaminación ambiental y la presentación de trastornos hipertensivos en el embarazo hasta el momento muestran evidencia con relativa variabilidad en el marco de la multicausalidad de la enfermedad que hace de ello un reto para determinar su asociación.

Para el año 2011 aparece uno de los primeros estudios relacionados con esta temática desarrollado por Hooven y colaboradores con población europea tomando una población de 7006 gestantes que participaron en un estudio prospectivo de cohorte, su objetivo fue determinar las asociaciones de la exposición a PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub> con las variaciones de las cifras de presión arterial medida en cada trimestre del embarazo y con ello los riesgos de desarrollar preeclampsia. Sus resultados arrojaron que a pesar de no evidenciar asociación entre la exposición a PM<sub>10</sub> y alteraciones en la presión arterial sistólica y diastólica durante el primer trimestre, sí encontraron que concentraciones por encima de 10 ug/m<sup>3</sup> en los niveles de PM<sub>10</sub> se asociaron con un aumento de 1,11 mmHg y 2,11 mmHg en la presión arterial sistólica en el segundo y tercer trimestre, respectivamente. No encontraron evidencia en afectación en las medidas de presión arterial diastólica, a pesar de ello

ya las variaciones registradas podrían hablar de que la contaminación del aire puede afectar la salud cardiovascular materna durante el embarazo. (6)

Posteriormente en 2013 Gavin Pereira y colaboradores publican su estudio directamente enfocado en la asociación entre la preeclampsia y las emisiones contaminantes producto del tráfico vehicular, un importante contribuyente a la contaminación atmosférica en las zonas urbanas, en una población de 23.452 mujeres gestantes del centro urbano de Perth, en Australia Occidental. Encontraron que el aumento en los niveles de contaminación atmosférica relacionada con el tráfico incrementa el riesgo de preeclampsia en un 12% en todo el embarazo y si la exposición se concentraba en el tercer trimestre se asoció con un aumento del 30%. Rangos que aún se vieron más afectados en algunas poblaciones específicas como mujeres aborígenes, en los límites de la edad reproductiva y con antecedente de diabetes preexistente y gestacional (18); concluyendo que existe relación entre los factores mencionados y aún con mayor interés en pacientes con estados patológicos de base que podrían ser poblaciones de aún más alto riesgo.

Entendiendo la variabilidad de resultados, Carrie J. Nobles y colaboradores en su estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a todas las madres de más de 20 semanas de gestación entre 2002 y 2010 del área de Salt Lake City en EEUU, con un total de 50.005 gestantes incluidas en el análisis, encontraron que la exposición a niveles ambientales más altos de contaminantes atmosféricos se asoció con un mayor riesgo de hipertensión gestacional particularmente en el segundo trimestre y no con preeclampsia (47) que entendiendo la fisiopatología en común de los dos eventos nos lleva a pensar en la heterogenicidad de resultados de los estudios.

Bin Xia y colaboradores en el 2019 publican su estudio sobre la relación de la contaminación por PM<sub>2.5</sub> y los trastornos hipertensivos del embarazo, a través de la medición del nivel de exposición individual por método gravimétrico, este grupo investigativo de manera novedosa analizaron biomarcadores plasmáticos de la función endotelial e inflamación en los momentos de exposición. Sus resultados evidencian de manera robusta la asociación de este contaminante con aumentos en la presión arterial sistólica, diastólica y media en el segundo trimestre del embarazo

además encontraron asociaciones positivas con biomarcadores plasmáticos de la función endotelial (ET-1, E-selectin, ICAM- 1) e inflamación (IL-1b, IL-6, TNFa) (48), lo que va de la mano con las teorías planteadas sobre la interrelación entre el estrés oxidativo y la activación de cascadas proinflamatorias causadas por este tipo de sustancias contaminantes.

El estudio de Seung-Ah Choe y colaboradores en Seúl, con metodología similar a la realizada en nuestro estudio, estableció las exposiciones individuales de las madres gestantes a la contaminación del aire, calculando las concentraciones de PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> en mediciones realizadas a los 1, 3, 6 meses hasta el nacimiento. En cuanto a los coeficientes de correlación para las concentraciones medias de los contaminantes atmosféricos fueron de moderados a altos pero la mayoría de las estimaciones de riesgo no fueron estadísticamente significativas. (49)

Pocos estudios se han realizado en el contexto de pacientes latinoamericanas. Hettfleisch y colaboradores en el año 2017 publicaron uno aplicado a mujeres brasileñas, donde evaluaron NO<sub>2</sub> y su influencia de la exposición materna individual sobre el volumen y vascularización placentaria en el primer trimestre del embarazo, encontrando una grave afectación en el índice vascular y de flujo tras el aumento de los niveles de exposición al contaminante (50) un hallazgo relacionado con las consecuencias tempranas más allá de los efectos de estrés oxidativo.

Hasta el momento en Colombia no se conocen estudios publicados que puedan aportar conocimiento sobre esta problemática que se hace actual con el devenir de la modernidad, donde la preeclampsia se convierte en una enfermedad con altas tasas de incidencia en el contexto de su multicausalidad y que se hace necesario establecer relaciones con la evidencia aportada a nivel mundial. Se hace difícil extrapolar los resultados dados en otros lugares del mundo dado las condiciones propias de nuestro territorio, entendiendo los determinantes geográficos, ambientales, climáticos y poblacionales como de gran importancia para establecer las correctas asociaciones. Es claro que lo ideal sería contar con mediciones individuales o en microambientes específicos, pero las dificultades y el precio que

conllevar medir distintos contaminantes simultáneamente, por tiempos prolongados y a nivel poblacional, justifican el uso de variables proxy en los estudios de evaluación de riesgos ambientales, sobre todo si se trata de una primera etapa de análisis exploratorio. Este estudio se plantea, entonces, como un primer acercamiento a la problemática.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general.**

Determinar la asociación entre la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO y la preeclampsia en la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015.

### **5.2 Objetivos específicos.**

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres gestantes con preeclampsia entre julio de 2014 y julio de 2015, en la ciudad de Manizales.
- Analizar la asociación entre las distribuciones espaciales de las emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO, determinadas por Gómez et al, y la distribución espacial de gestantes con preeclampsia entre julio de 2014 y julio de 2015 en la ciudad de Manizales.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Tipo de estudio**

- Estudio relacional, retrospectivo, de casos y controles.

### **6.2 Hipótesis**

#### **6.2.1 Hipótesis nula**

La preeclampsia no se relaciona con la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de material particulado menor a 10 micras (PM<sub>10</sub>) y monóxido de carbono (CO).

#### **6.2.2 Hipótesis alterna**

La preeclampsia se relaciona con la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de material particulado menor a 10 micras (PM<sub>10</sub>) y monóxido de carbono (CO).

### **6.3 Población de estudio**

Se estudiaron mujeres residentes en la zona urbana de Manizales complicadas con preeclampsia y mujeres sin preeclampsia cuyo embarazo haya concluido en el periodo comprendido entre julio de 2014 y julio de 2015 en el Hospital Universitario de Caldas.

### **6.4 Muestra**

Se determinó el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta estudios donde se comparó la exposición a diferentes concentraciones de material particulado y CO, encontrando una probabilidad de exposición a altas concentraciones del 32% en los casos (p1) y 15% en los controles (p2) (51); se consideró un OR esperado en este

estudio de 1.5. La seguridad con la que se trabajó, es del 95% ( $\alpha$ ) y el poder estadístico ( $1-\beta$ ) fue del 80%. Se definió una relación de 1:2 entre casos y controles, es decir, dos controles por cada caso. Con esos criterios se aplicó la siguiente fórmula para cálculo de muestra:

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Los cálculos realizados determinaron un tamaño de muestra de 74 casos y 148 controles.

## 6.5 Criterios De inclusión y exclusión

### Definición de caso

- Paciente con residencia en la zona urbana de Manizales registrada en historia clínica.
- Paciente madre de recién nacido con embarazo complicado por preeclampsia en el periodo comprendido entre julio de 2014 y julio de 2015.

### Definición de control

- Paciente con residencia en la zona urbana de Manizales registrada en historia clínica.
- Paciente madre de recién nacido con embarazo sin complicaciones hipertensivas durante la gestación en el periodo comprendido entre julio de 2014 y julio de 2015.

## **Criterios de exclusión**

- Datos incompletos o ilegibles en la historia clínica
- Dirección de domicilio materno no identificable mediante plataforma informática de referenciación geográfica. (gvSIG, Google Earth®, Google Street View®).
- Paciente con antecedente personal documentado en historia clínica de: hipertensión crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica/ terapia de reemplazo renal, dislipidemias, enfermedades autoinmunes.
- Paciente con antecedente obstétrico documentado en historia clínica en la presente gestación o en previas de: diabetes gestacional, hipertensión gestacional y/o preeclampsia

## **7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Se recolectaron variables sociodemográficas y clínicas de los casos y controles seleccionados y variables de exposición a contaminación ambiental. Toda la información fue tomada de la historia clínica, por parte de los investigadores. Las variables consideradas en el estudio, son descritas en la tabla 1.

La variable “dirección de domicilio” se obtuvo de la historia clínica, donde se registra la dirección que la paciente consideró como su hogar. La variable “coordenada de domicilio” se obtuvo tras la referenciación geográfica mediante la plataforma informática Google maps. Las variables “concentración PM<sub>10</sub>” y “concentración CO” se obtuvieron usando como instrumento de determinación de exposición a emisiones contaminantes, los resultados de desagregación espacio-temporal descritos por Gómez y colaboradores para el año 2014 (40)

**Tabla 1. Variables sociodemográficas, clínicas y de exposición del estudio.**

<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA</b>	<b>VARIABLES FINALES</b>
Edad	Edad de la paciente	Numérica, razón, discreta	Años
Estado	Estado civil actual de la paciente	Nominal, politómica, cerrada	Soltera Casada Viuda Conviviente Divorciada Separada
Estrato	Estrato socioeconómico de la paciente	Ordinal, politómica, cerrada	1 2 3 4 5 6
Paridad	Número de gestaciones incluyendo la actual	Numérica – razón – discreta	Número
Semanas	Edad gestacional en semanas en el momento del diagnóstico de preeclampsia	Numérica, razón, continua	Semanas
Tipo de parto	Vía mediante la cual ocurrió el nacimiento	Nominal - dicotómica	Vaginal Cesárea
Fecha de parto	Fecha de nacimiento del producto del embarazo	Nominal	Fecha

Severidad	Presentación clínica de criterios que condicionan severidad en la preeclampsia según las guías ACOG 2019	Nominal - dicotómica	SI No
Tipo de severidad	Signos, síntomas o hallazgos de laboratorio identificados como criterios de severidad para preeclampsia según las guías ACOG 2019	Nominal, politómica, cerrada	- Crisis hipertensiva - Trombocitopenia - Alteración enzimas hepáticas - Insuficiencia renal - Edema pulmonar - Cefalea Alteraciones visuales.
UCI Materna	Requerimiento de manejo en cuidados intensivos por preeclampsia durante esta gestación.	Nominal - dicotómica	Si No
Tiempo	Tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos de la paciente	Numérica, razón, discreta	Días
UCI neonato	Requerimiento de manejo en cuidados intensivos para el producto de la gestación.	Nominal - dicotómica	Si No

Dirección de Domicilio	Sitio considerado como lugar de residencia durante el embarazo	Nominal – politómica abierta	
Barrio de residencia	Barrio de residencia del paciente en área urbana de Manizales	Nominal politómica abierta	Barrio
Coordenada de Domicilio	Referenciación geográfica del lugar de residencia referido mediante, Google Earth®, Google Street View®).	Nominal – politómica abierta	
Concentración de PM <sub>10</sub>	Concentración de material particulado menor a 10 micras en sitio de residencia de la paciente utilizando valores descritos por Gómez et al, 2018	Numérica, razón, continua	Gg/yr*Km <sup>2</sup>
Concentración de CO	Concentración de monóxido de carbono sitio de residencia de la paciente utilizando valores descritos por Gómez et al, 2018	Numérica, razón, continua	Gg/yr*Km <sup>2</sup>

## **8. PROCESO METODOLÓGICO**

A partir de la bases de datos de pacientes gestantes que terminaron su embarazo entre Julio de 2014 y Julio de 2015 suministrada por parte del SES Hospital de Caldas con un total de 1.143 registros, se aplicó un primer filtro para descartar aquellos con domicilios por fuera del área urbana de la ciudad de Manizales con la obtención de 673 pacientes; la autora (Nancy Narváez) realizó la revisión de cada una de las historias clínicas entre los meses de junio y julio de 2021, donde se identificaron los casos que cumplieron los criterios de inclusión y se descartaron aquellos con los criterios de exclusión. Se identificaron los casos hasta completar la muestra calculada (74 casos); para la escogencia de los controles se realizó un muestreo sistemático utilizando un generador de números aleatorios disponible en la web (<http://www.generarnumerosaleatorios.com>) (52) hasta completar los 148 controles en relación 1:2. Se recolectaron las variables de interés sociodemográficas, clínicas y el sitio de residencia de la información consignada en la historia clínica de las pacientes que cumplieron los criterios para la definición de caso y control, y se tabularon en la base de datos creada en el programa Excel 2016®. Como se explicó previamente, las variables relacionadas con la exposición a PM<sub>10</sub> y CO fueron definidas a partir de un instrumento de determinación de exposición a emisiones contaminantes a través del método de desagregación espacio-temporal (40), con la que se creó una cuadrícula con celdas de resolución espacial de 250 x 250 metros y se tomó el valor de exposición de acuerdo con el punto más cercano a la ubicación del domicilio de cada caso y control. información también agregada a la base de datos.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La variable exposición se recategorizó en dos definiciones tanto para PM<sub>10</sub> como para CO. En la primera definición utilizada se especificó como el grupo de exposición aquellos que se encontraban en el cuartil superior (Q4) y se compararon con los cuartiles restantes (Q1 – Q3). En la segunda definición se compararon los

cuatro grupos determinados según los cuartiles de distribución de la variable, tomando como referencia el primer cuartil (Q1).

Con el propósito de darle consistencia a los resultados de acuerdo a lo reportado por la literatura, las variables edad materna, estado civil, estrato socioeconómico, edad gestacional y paridad fueron recategorizadas con base en la Guía de Manejo Clínico para Hipertensión Gestacional y Preeclampsia de la ACOG del año 2019 (23) de la siguiente manera:

- Edad materna en 2 grupos: 15 a 34 años y mayor o igual a 35 años, donde la categoría de 35 y más años se considera el grupo de mayor riesgo.
- Estado civil en 2 grupos: madre soltera y conviviente con pareja (casada o unión libre), donde el grupo de madres solteras es la categoría de mayor riesgo.
- La edad gestacional en 2 grupos: mayor a 37 semanas y otro menor a 37 semanas, considerándose este último como el grupo de mayor riesgo.
- Paridad fue recodificado en 2 grupos: primigestantes (categoría de referencia) y un segundo grupo con 2 o más gestaciones

El estrato socioeconómico fue recodificado a partir de los 6 grupos originales de la estratificación socioeconómica de la vivienda en tres grupos, a saber: “bajo” (estratos 1 y 2) “medio” (estratos 3 y 4) y “alto” (estratos 5 y 6); para los análisis se definió la categoría “bajo” como referencia.

Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos Jamovi – Stats Open now (licencia gratuita) y Stata (licencia particular de uno de los investigadores). Las variables se describieron de acuerdo con su naturaleza así: las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas; las variables cuantitativas se expresaron como mediana y respectivo rango intercuartílico, lo anterior de acuerdo a su distribución no normal (valor de p prueba de normalidad de Shapiro Wilk < 0,05)

Para el análisis de comparación de variables cuantitativas (edad, concentración de CO y PM<sub>10</sub>) entre casos y controles se utilizó la prueba no paramétrica de U de

Mann-Whitney. Se estableció un valor de  $p < 0,05$  para significancia estadística. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi – Cuadrado, de igual forma se estableció un valor de  $p < 0.05$  para significancia estadística y como medida de magnitud del riesgo se calcularon Odds Ratio (OR) crudas y ajustadas, con un intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis multivariado, se ajustaron modelos de regresión logística con el objetivo de explorar el efecto de la exposición a PM y CO, ajustado por las co-variables: edad materna, semanas de gestación, paridad, estado civil, estrato socioeconómico.

## **10.RESULTADOS**

### **10.1 Análisis descriptivo**

Se incluyeron un total de 222 pacientes, 74 casos y 148 controles. La media de la edad de la madre para el total de pacientes fue de 25,8 años con valores entre 15 y 44 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. En cuanto al estado civil de las pacientes, la mayoría tanto casos (59%) como controles (58%) eran solteras, el resto bajo el criterio de convivientes con pareja sea unión libre o casadas correspondieron al 40% de los casos y 41% de controles. (Ver tabla 1)

Respecto al estrato socioeconómico, la mayoría de las pacientes (49%) pertenecen a estrato medio, siendo el 45% de los casos y 51% de los controles. El estrato alto representó el menor porcentaje de la población (11%) siendo 9% de los casos y 12% de los controles. No hubo diferencia en el estrato según estatus de caso y control.

Se observó diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional entre los casos y los controles ( $p=<0,001$ ). Sin embargo, este resultado debe ser entendido

bajo el criterio que la sola presentación de la preeclampsia influye sobre la anticipación del parto, por lo que la edad gestacional se ve acortada en los casos por la intervención terapéutica entendiéndose como tratamiento de la patología, más allá de representar la gestación más corta como un riesgo *per se*.

Con respecto a la fórmula obstétrica, la mediana de embarazos para el total de pacientes fue de uno, con un mínimo de un embarazo y un máximo de siete, la mayoría de los casos y los controles incluidos en el estudio fueron primigestantes (62%). Para los casos la proporción de primigestantes fue del 70,3% y 2 o más gestaciones del 29,7%; por su parte, en los controles la proporción de primigestantes fue de 58.8% y de 2 o más gestaciones fue del 41.2%, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,095$ )

Sobre la vía de finalización del embarazo, se encontró que el 57,7% del total de recién nacidos, nacieron por cesárea; para los casos fue del 54,1% y el 59,5% para los controles, el resto corresponden a partos por vía vaginal. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de parto entre los 2 grupos ( $p=0,442$ )

Teniendo en cuenta la primera definición de la variable exposición a  $PM_{10}$  (expuestas las mujeres que residían en zonas con concentraciones iguales o superiores al percentil 75 de la distribución de  $PM_{10}$ ; no expuestas las demás). resultaron expuestos el 23% de los casos y el 26,4% de los controles sin encontrar diferencias en su distribución ( $p=0,585$ ). Para el caso de CO, resultaron expuestos el 21,6% de los casos y el 27% de controles sin tampoco encontrar diferencias en su distribución ( $p=0,382$ )

Con base en la segunda definición de exposición (comparación entre cuartiles), tanto para  $PM_{10}$  como para CO, las diferencias en la distribución en los grupos de exposición y en el grupo de referencia entre casos y controles no fueron estadísticamente significativas ( $p= 0,959$  y  $p= 0,577$ , respectivamente).

**Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas de la población.**

	Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	Total n (%)	X <sup>2</sup>	p
<b>PM<sub>10</sub></b>	Si ( Q4 > 2,16)	17 (23)	39 (26,4)	56 (25,2)	0,299	0,585
	No (Q1, Q2, Q3)	57 (77)	109 (73,6)	166 (74,8)		
<b>PM<sub>10</sub> Cuartiles</b>	Q1 (0,31)	18 (24,3)	35 (23,6)	53 (23,9)	0,303	0,959
	Q2 (0,82)	20 (27)	38 (25,7)	58 (26,1)		
	Q3 (2,16)	19 (25,7)	36 (24,3)	36 (24,3)		
	Q4 (7,04)	17 (23)	39 (26,4)	39 (26,4)		
<b>CO</b>	Si ( Q4 > 106)	16 (21,6)	40 (27)	56 (25,2)	0,764	0,382
	No (Q1, Q2, Q3)	58 (78,4)	108 (73)	166 (74,8)		
<b>CO Cuartiles</b>	Q1 (21,7)	23 (31,1)	34 (23)	57 (25,7)	0,21	0,577
	Q2 (42,7)	18 (24,3)	36 (24,3)	54 (24,3)		
	Q3 (106)	17 (23)	38 (25,7)	55 (25,2)		
	Q4 (7,04)	16 (21,6)	40 (27)	56 (25,2)		
<b>Edad</b>	De 15 a 34 años	67 (90,5)	129 (87,2)	196 (88,3)	0,545	0,461
	De 35 a 44 años	7 (9,5)	19 (12,8)	26 (11,7)		
<b>Estado civil</b>	Madre soltera	44 (59,5)	87 (58,8)	131 (59)	0,009	0,923
	Convive con pareja	30 (40,5)	61 (41,2)	91 (41)		
<b>Estrato</b>	Bajo	33 (44,6)	54 (36,5)	87 (39,2)	1,44	0,487
	Medio	34 (45,9)	76 (51,3)	110 (49,5)		
	Alto	7 (9,5)	18 (12,2)	25 (11,3)		
<b>Edad gestacional</b>	< 37 semanas	18 (24,3)	4 (2,7)	22 (9,9)	25,8	< 0,001
	> 37 semanas	56 (75,7)	144 (97,3)	200 (90,1)		
<b>Paridad</b>	Primigestante	52 (70,3)	87 (58,8)	139 (62,6)	3,28	0,095
	2 o más gestaciones	22 (29,7)	61 (41,2)	83 (37,4)		
<b>Tipo de parto</b>	Vaginal	34 (45,9)	60 (40,5)	94 (42,3)	0,59	0,442
	Cesárea	40 (54,1)	88 (59,5)	128 (57,7)		
	Total	74 (33,3)	148 (66,7)	222 (100)		

Se representa frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. Valor de p prueba Chi - cuadrado.

Para los casos de preeclampsia, el 60,8% cumplieron criterios de severidad (45 pacientes) según la presencia de signos, síntomas o hallazgos de laboratorio según las guías ACOG 2019. La crisis hipertensiva fue el criterio con mayor presentación reportándose en la mitad del total de los casos; ninguna de las pacientes referidas como preeclampsia severa cursaron con edema pulmonar. (Ver Tabla 3)

**Tabla 3. Criterios de severidad en preeclampsia**

Severidad	n	%
Crisis hipertensiva	37	50
Alteración de enzimas hepáticas	11	14,9
Cefalea	10	13,5
Alteraciones visuales	10	13,5
Trombocitopenia	9	12,2
Insuficiencia renal	5	6,8
Edema pulmonar	0	0
Total	74	100

De las pacientes con preeclampsia, solo cuatro (5,4%) requirieron hospitalización en unidad de cuidados intensivos en el manejo pre y posparto, siendo la estancia mínima de dos días y máxima de cinco. El 21,6% de recién nacidos de este grupo requirieron ingreso y manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La exposición a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO (toneladas por año por cada 250 metros cuadrados – Ton/año/250m<sup>2</sup>) presentó una distribución estadística no normal (prueba de Shapiro Wilk  $p = < 0,001$ ).

En el caso de PM<sub>10</sub>, la mediana de exposición para los casos fue de 0.8 Ton/año/250m<sup>2</sup> (p25=0,31; p75=2,00) y para los controles fue de 0.845 Ton/año/250m<sup>2</sup> (p25=0,31; p75=2,17). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la exposición entre casos y controles (U-Mann-Whitney= 5187  $p=0,522$ ) (Ver figura 1)

Para el caso de CO, la mediana de exposición para los casos fue de 38.9 Ton/año/250m<sup>2</sup> (p25=13,9; p75=48,3) y para los controles fue de 48,3 Ton/año/250m<sup>2</sup> (p25=25,1; p75=113). Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa al realizar la comparación entre casos y controles (U-Mann-Whitney= 5007  $p=0,299$ ) (Ver figura 2).

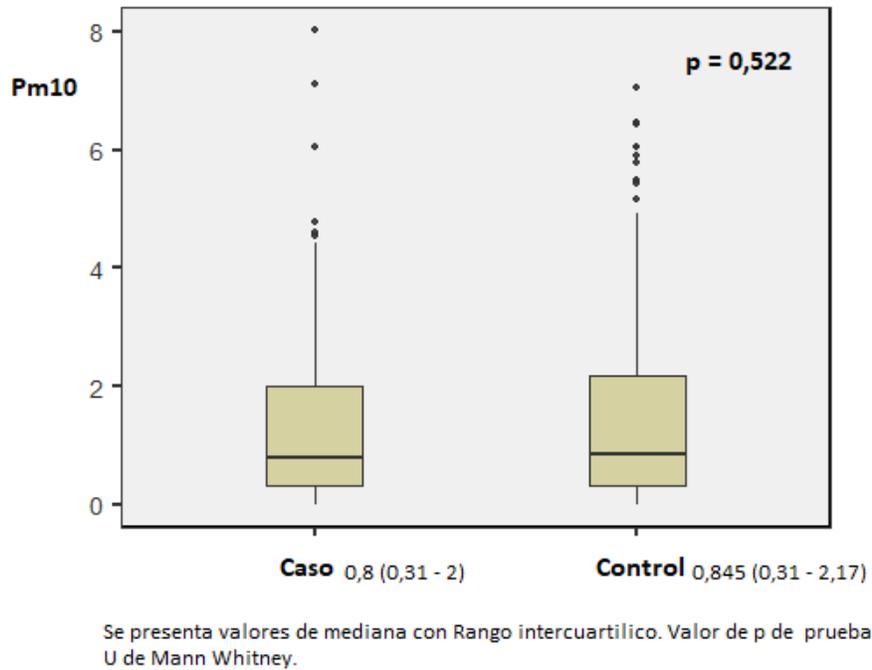


Figura 1. Exposición a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> en Ton/año en una resolución de 250m<sup>2</sup> según estatus del evento.

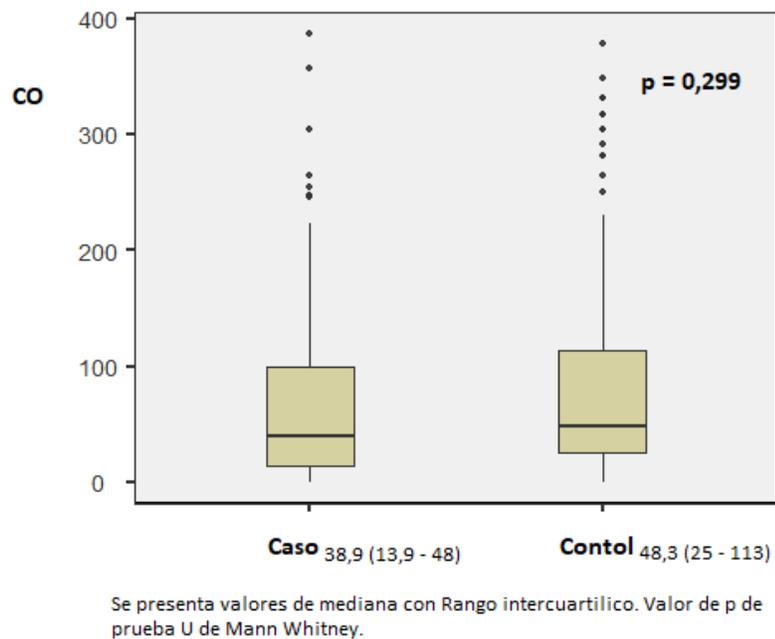


Figura 2. Exposición a emisiones vehiculares de CO en Ton/año en una resolución de 250m<sup>2</sup> según estatus del evento.

## 10.2 Análisis bivariado

El análisis bivariado se presenta en la tabla 4. Para el caso de  $PM_{10}$ , usando la primera definición de exposición, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la exposición y la presencia de preeclampsia. Con la segunda definición de exposición tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre la exposición y la presencia de preeclampsia para los grupos de exposición Q2, Q3 y Q4.

Para el caso de CO, usando la primera definición de exposición, no se encontró asociación entre la exposición de mujeres gestantes y la presencia de preeclampsia. Con la segunda definición de exposición tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa para los grupos de exposición: Q2, Q3 y Q4.

No se encontraron hallazgos estadísticamente significativos para la presencia de preeclampsia y edad materna ( $p=0,461$ ), estado civil ( $p=0,923$ ), estrato socioeconómico bajo ( $p=0,489$ ), medio ( $p=0,302$ ), alto ( $p=0,363$ ), paridad ( $p=0,095$ ) y el tipo de parto ( $p=0,402$ ).

La edad gestacional mostró asociación estadísticamente significativa entre las 2 categorías, evidenciando en aquellas con menos de 37 semanas un OR para preeclampsia de 11,6 (IC 95%: 3,75-35,7;  $p < 0,001$ ) resultado ya explicado previamente con respecto al acortamiento de la edad gestacional como consecuencia de la intervención en la enfermedad.

**Tabla 4. Análisis bivariado.**

	Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	p	OR	IC (95%)		
<b>Expuesto PM<sub>10</sub></b>	No (Q1, Q2, Q3)	57 (77)	109 (73,6)	0,585	0,834	REF		
	Si ( Q4 > 2,16)	17 (23)	39 (26,4)			0,43 - 1,6		
<b>PM<sub>10</sub> Cuartiles</b>	Q1 (0,31)	18 (24,3)	35 (23,6)	0,954	1,02	REF		
	Q2 (0,82)	20 (27)	38 (25,7)			0,47 - 2,24		
	Q3 (2,16)	19 (25,7)	36 (24,3)			0,949	1,03	0,46 - 2,27
	Q4 (7,04)	17 (23)	39 (26,4)			0,687	0,85	0,38 - 1,89
<b>Expuesto CO</b>	No (Q1,Q2,Q3)	58 (78,4)	108 (73)	0,382	0,75	REF		
	Si ( Q4 > 106)	16 (21,6)	40 (27)			0,38 - 1,44		
<b>CO Cuartiles</b>	Q1 (21,7)	23 (31,1)	34 (23)	0,444	0,739	REF		
	Q2 (42,7)	18 (24,3)	36 (24,3)			0,34 - 1,61		
	Q3 (106)	17 (23)	38 (25,7)			0,298	0,661	0,31 - 1,44
	Q4 (7,04)	16 (21,6)	40 (27)			0,19	0,591	0,27 - 1,31
<b>Edad</b>	De 15 a 34 años	67 (90,5)	129 (87,2)	0,461	0,71	REF		
	De 35 a 44 años	7 (9,5)	19 (12,8)			0,28 - 1,77		
<b>Estado civil</b>	Convive con pareja	30 (40,5)	61 (41,2)	0,923	1,03	REF		
	Madre soltera	44 (59,5)	87 (58,8)			0,58 - 1,81		
<b>Estrato</b>	Bajo	33 (44,6)	54 (36,5)	0,489	1,36	REF		
	Medio	34 (45,9)	76 (51,3)			0,75 - 2,47		
	Alto	7 (9,5)	18 (12,2)			0,363	1,57	0,59 - 4,16
<b>Edad gestacional</b>	> 37 semanas	56 (75,7)	144 (97,3)	< 0,001	11,6	REF		
	< 37 semanas	18 (24,3)	4 (2,7)			3,75 - 35,7		
<b>Paridad</b>	Primigestante	52 (70,3)	87 (58,8)	0,095	0,603	REF		
	2 o más gestaciones	22 (29,7)	61 (41,2)			0,33 - 1,1		
<b>Tipo de parto</b>	Vaginal	34 (45,9)	60 (40,5)	0,442	0,802	REF		
	Cesárea	40 (54,1)	88 (59,5)			0,45 - 1,41		
<b>Total</b>		74 (100)	148 (100)					

Se representa frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. Se presenta valor de p de prueba Chi - cuadrado para comparación entre casos y controles, Odds Ratio e intervalo de confianza de 95 %.

### 10.3 Análisis multivariado

En la tabla 5 se muestran los resultados de un modelo de regresión logística binomial tomando la presentación de preeclampsia como la variable dependiente y la concentración de emisiones de PM<sub>10</sub> utilizando la primera definición de exposición, como variable independiente, ajustando el modelo por la edad

gestacional, la edad de la madre, el estrato socioeconómico, el estado civil y el tipo de parto. De este modelo se infiere que no se observó relación entre la concentración de PM<sub>10</sub> emitido en el área de residencia de la madre y la probabilidad de presentar preeclampsia con OR de 1,013 (IC 95% 0,35 a 2,97) p=0,981

**Tabla 5 Análisis multivariado mediante regresión logística de la asociación entre preeclampsia y la primera definición de exposición a PM<sub>10</sub> en el lugar de residencia de la madre (Q4 Vs Q1- Q3)**

Variables		OR Ajustado	IC (95%)	p
<b>Expuesto PM<sub>10</sub></b>	No	REF		
	Si	1,013	0,35 - 2,97	0,981
<b>Edad</b>	35 a 44 años	1,136	0,38 - 3,38	0,819
<b>Semanas de gestación</b>		0,514	0,40 - 0,66	< 0,001
<b>Paridad</b>	2 o más gestaciones	0,693	0,34 - 1,40	0,308
<b>Estado civil</b>	Madre soltera	0,935	0,48 - 1,82	0,843
<b>Estrato socioeconómico</b>	Bajo	REF		
	Medio	0,633	0,31 - 1,28	0,203
	Alto	0,427	0,13 - 1,41	0,163
<b>Tipo de parto</b>	Cesárea	0,688	0,34 - 1,31	0,241

Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. \*OR ajustado por edad, semanas de gestación, paridad, estado civil, estrato socioeconómico y tipo de parto.

En la tabla 6 se muestran los resultados del modelo multivariado previamente descrito el cual toma la presentación de preeclampsia como la variable dependiente y la concentración de emisiones de PM<sub>10</sub> en esta ocasión utilizando la segunda definición de exposición como variable independiente y ajustado por las mismas co-variables mencionadas previamente. De este modelo se infiere que no se observó relación entre la concentración de PM<sub>10</sub> emitido en el área de residencia de la madre

y la probabilidad de presentar preeclampsia en los grupos de exposición Q2 (p=0,562), Q3 (p= 0,347), Q4 (p=0.887)

**Tabla 6 Análisis multivariado mediante regresión logística de la asociación entre preeclampsia y la segunda definición de exposición a PM<sub>10</sub> en el lugar de residencia de la madre (Q2,Q3,Q4 Vs Q1)**

Variables		OR Ajustado	IC (95%)	p
<b>PM<sub>10</sub></b> <sup>a</sup>	Q1	REF		
	Q2	1,318	0,5 - 3,36	0,562
	Q3	1,586	0,61 - 4,15	0,347
	Q4	1,074	0,41 - 2,88	0,887
<b>Edad</b>	35 a 44 años	1,206	0,39 - 3,64	0,739
<b>Semanas de gestación</b>		0,512	0,39 - 0,66	<0,001
<b>Paridad</b>	2 o más gestaciones	0,655	0,32 - 1,34	0,247
<b>Estado civil</b>	Madre soltera	0,906	0,46 - 1,77	0,774
<b>Estrato</b>	Bajo	REF		
	Medio	0,615	0,30 - 1,25	0,18
	Alto	0,456	0,13 - 1,57	0,215
<b>Tipo de parto</b>	Cesárea	0,621	0,31 - 1,23	0,173

Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. <sup>a</sup>OR ajustado por edad, semanas de gestación, paridad, estado civil, estrato socioeconómico y tipo de parto.

En la tabla 7 se describe el modelo de regresión logística binomial previamente utilizado y ajustado por las variables descritas para la concentración de emisiones de CO, utilizando la primera definición de exposición, donde no se encontró asociación entre la exposición de CO emitido en el área de residencia de la madre y la probabilidad de presentar preeclampsia con un OR de 0,829 (IC 95% 0,29 a 2,39) p=0,729

**Tabla 7 Análisis multivariado mediante regresión logística de la asociación entre preeclampsia y la primera definición de exposición a CO en el lugar de residencia de la madre (Q4 Vs Q1- Q3)**

Variables		OR Ajustado	IC (95%)	p
<b>Expuestos CO<sup>a</sup></b>	No	REF		
	Si	0,829	0,29 - 2,39	0,729
<b>Edad</b>	35 a 44 años	1,131	0,38 - 3,37	0,826
<b>Semanas de gestación</b>		0,515	0,40 - 0,66	< 0,001
<b>Paridad</b>	2 o más gestaciones	0,683	0,34 - 1,38	0,291
<b>Estado civil</b>	Madre soltera	0,931	0,48 - 1,81	0,832
<b>Estrato socioeconómico</b>	Bajo	REF		
	Medio	0,642	0,32 - 1,29	0,215
	Alto	0,443	0,14 - 1,45	0,178
<b>Tipo de parto</b>	Cesárea	0,661	0,34 - 1,29	0,226

Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. <sup>a</sup>OR ajustado por edad, semanas de gestación, paridad, estado civil, estrato socioeconómico y tipo de parto.

En la tabla 8 se presentan los resultados de igual modelo explicativo para la concentración de CO con respecto a los casos de preeclampsia utilizando la segunda definición de exposición, ajustado por las mismas variables previamente descritas, donde no se encontró asociación entre la exposición de CO emitido en el área de residencia de la madre y la probabilidad de presentar preeclampsia en el curso de la gestación en los grupos de exposición Q2 (p=0,805), Q3 (p= 0,816), Q4 (p=0.454)

**Tabla 8 Análisis multivariado mediante regresión logística de la asociación entre preeclampsia y la segunda definición de exposición a CO en el lugar de residencia de la madre (Q2,Q3,Q4 Vs Q1)**

Variables		OR Ajustado	IC (95%)	p
CO *	Q1	REF		
	Q2	1,124	0,44 - 2,85	0,805
	Q3	1,121	0,43 - 2,93	0,816
	Q4	0,675	0,24 - 1,89	0,454
Edad	35 a 44 años	1,107	0,36 - 3,38	0,858
Semanas de gestación		0,505	0,39 - 0,65	<0,001
Paridad	2 o más gestaciones	0,661	0,32 - 1,34	0,255
Estado civil	Madre soltera	0,947	0,48 - 1,84	0,873
Estrato	Bajo	REF		
	Medio	0,691	0,33 - 1,43	0,318
	Alto	0,542	0,16 - 1,88	0,335
Tipo de parto	Cesárea	0,654	0,33 - 1,29	0,222

Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. \* OR ajustado por edad, semanas de gestación, paridad, estado civil, estrato socioeconómico y tipo de parto.

## 11. DISCUSIÓN

La preeclampsia es una de las enfermedades con mayor relevancia en el contexto gestacional ya que está claramente asociada al desarrollo de disfunción endotelial multiorgánica sistémica. (47). La exposición a la contaminación aérea ha sido relacionada con cambios cardiovasculares inducidos por fenómenos de estrés oxidativo en la función endotelial con la consecuente elevación de la presión arterial, por lo que se investiga cada vez más la asociación de este factor con el aumento del riesgo de trastornos hipertensivos durante el embarazo (48)

Tras el análisis descriptivo de este estudio, es importante mencionar la distribución porcentual entre los casos de preeclampsia de algunas variables descritas por la literatura como de mayor riesgo para la presentación de esta enfermedad en el curso de la gestación, como lo son la condición de primigestante, la soltería como

estado civil y el estrato socioeconómico medio que correspondieron en nuestro estudio a las proporciones más altas dentro de los casos de preeclampsia. En un estudio publicado en el año 2018, realizado por Seung-Ah Choe y colaboradores con mujeres embarazadas residentes en Seúl, Corea del sur entre 2002-2013, con un tamaño poblacional de aproximadamente 18.000 embarazadas y utilizando datos de monitoreo de contaminación de la ciudad, encontraron que la condición de primigestante se presenta en mayores proporciones en mujeres con preeclampsia (49), coincidiendo con nuestros hallazgos. Estos resultados sugieren que algunos subgrupos de pacientes pueden estar en niveles relativamente elevados de riesgo de preeclampsia asociado con la exposición a la contaminación del aire ambiental, pero la evidencia es muy limitada hasta el momento.

Con relación a la importancia del número de gestaciones previas, en un análisis secundario realizado en el estudio de Carrie J. Nobles y colaboradores publicado en 2019 que evaluó si la paridad modificó la relación entre la contaminación del aire y la preeclampsia, observaron que los contaminantes atmosféricos parecían estar más fuertemente asociados con un riesgo elevado de trastornos hipertensivos gestacionales entre las mujeres nulíparas en comparación con las mujeres multíparas (47). Este mismo estudio encontró que las mujeres evaluadas con preeclampsia eran generalmente más jóvenes y menos propensas a casarse, características similares que encontramos en nuestros resultados, donde la soltería parece comportarse como factor de riesgo. Es de resaltar que tanto la paridad, el estrato socioeconómico y el estado civil en nuestros cálculos no fue estadísticamente significativo en su relación con preeclampsia que podría explicarse principalmente por las diferencias en el tamaño de muestra con respecto a los estudios mencionados y las diferencias que se representan para la definición de las condiciones económicas de las gestantes (Salario laboral, ingresos monetarios por familia, residencia) según el país en el que se desarrollan cada uno de los estudios.

La edad gestacional mostró una asociación estadísticamente significativa entre el grupo de menos de 37 semanas de gestación y la presentación de preeclampsia

con un OR:11,6 (IC 95%: 3,75-35,7 ; p: < 0,001). Sin embargo, este resultado debe ser entendido bajo el criterio que la sola presentación de la preeclampsia influye sobre la anticipación del parto, por lo que la edad gestacional se ve acortada por la intervención terapéutica, más allá de representar la gestación más corta como un riesgo por sí mismo. Otra variable relacionada con este análisis es el tipo de parto que si bien no mostró una relación estadísticamente significativa con preeclampsia, es importante tener en cuenta al procedimiento quirúrgico como un desenlace esperado en estas pacientes en el contexto de emergencia obstétrica para manejo último en la enfermedad hipertensiva.

En varios estudios registrados en la literatura han buscado evaluar la relación entre la exposición a contaminación del aire por PM y CO con preeclampsia, con conclusiones que sugieren un aumento riesgo y otros con hallazgos menos concluyentes. Los resultados del análisis bivariado y multivariado del presente estudio mostraron que no se observó asociación con la presentación clínica de preeclampsia durante la gestación, resultados compatibles a los registrados en otros estudios previamente descritos (47,49). Sin embargo, los hallazgos registrados en esta investigación deben ser discutidos desde varios puntos importantes: las características metodológicas propias del estudio como el método de medición de contaminantes, el tamaño de muestra y la evidencia de la distribución de la exposición a contaminantes descritos que llevan hacia la confirmación de la hipótesis nula, mientras que otros factores como la determinación de los criterios metodológicos de inclusión y exclusión de la población estudio llevan hacia la hipótesis alterna.

La metodología utilizada es por tanto de gran importancia y quizás una de las principales dificultades reportadas en la literatura para realizar una correcta comparación de resultados, esto debido a los diferentes métodos que se utilizan para establecer los niveles de exposición, los tiempos de seguimiento y las características demográficas de cada población objeto de estudio. Existen dos revisiones sistemáticas y meta-análisis del año 2014 por Hui Hu y colaboradores y otro independiente del anterior por Pedersen que abordaron esta temática; el

primero mostró el análisis detallado de 270 estudios que relacionaron la exposición a contaminantes como CO, NO, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> y la aparición de trastornos hipertensivos gestacionales; concluyen que si bien el incremento específico de concentración con cualquiera de ellos se relaciona con el aumento del riesgo de preeclampsia, las estimaciones de riesgo resumidas de estos metanálisis fueron con un rango de OR entre de 0,98 a 1,10 y con significancia estadística solamente para NO<sub>2</sub> (OR: 1,10; IC 95 %, 1,03–1,17) (55) lo que muestra una relación estadística débil y sin potencia para detectar asociaciones de menor magnitud. Pedersen y colaboradores por su parte evaluaron un total de 17 artículos con igual objetivo, encontrando asociaciones estadísticamente significativas entre la preeclampsia y PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub>, aunque aclararon que si bien las estimaciones puntuales de NO, PM<sub>10</sub>, CO u O<sub>3</sub> tendían a ser elevadas, no se observaron correlaciones significativas con preeclampsia (20). Lo más importante para destacar de estos estudios es la identificación de la heterogeneidad de las investigaciones, la cual fue sumamente alta lo que dificultó la correcta validación de los resultados, algunas de las razones planteadas son el pequeño número de investigaciones hasta el momento publicadas, la inclusión de estudios que evaluaron la exposición en diferentes trimestres de gestación y la exclusión de datos que no distinguieron entre la hipertensión gestacional y la preeclampsia.

Existe un estudio asiático, realizado por Lu Jia y colaboradores quien encontró asociación estadísticamente significativa entre PM<sub>10</sub> y CO con preeclampsia (56) al que por su metodología es importante destacar puntos en común y algunas condiciones diferenciales que puedan explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio. Con un total de 116.042 mujeres embarazadas de la provincia de Hebei en China, Lu Jia y su equipo recolectaron la información entre el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2017, se buscó evaluar los efectos de la exposición a PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO y O<sub>3</sub> sobre la aparición de preeclampsia. Dentro de los resultados encontraron que la exposición a PM<sub>10</sub> fue un factor de riesgo independiente para preeclampsia con un OR de 1,013 en primer trimestre y de 1,016 en el segundo trimestre del embarazo y CO fue también se comportó como un factor de riesgo independiente para preeclampsia, con un OR de 1,297 y 2,305

en el primer y segundo trimestre del embarazo respectivamente.(56) Dentro de la metodología usada en este estudio tanto los criterios de inclusión como exclusión fueron compatibles con los utilizados en el nuestro, tratando de disminuir en lo posible patologías que se relacionan por literatura con la presentación de preeclampsia.

Si bien los estudios coinciden en que las mediciones de la exposición a contaminantes atmosféricos fueron consideradas según el área de residencia con el supuesto de ser un sitio tentativamente fijo de vivienda, uno de los principales puntos metodológicos diferenciales es en cuanto a las variables de medición utilizadas, lo que tuvo diferencias marcadas entre los estudios. Lu Jia y su equipo analizaron una versión modificada de un modelo tridimensional de la calidad del aire, usando como variable de concentración las unidades de microgramos/metro cúbico ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) en las que se asume la cantidad de contaminantes diluidos y transportados en el aire tomando en consideración toda fuente existente de los mismos, unidad de medida utilizada de manera usual en otros estudios (6,18,48), a diferencia de nuestro análisis estadístico en el que se usó los cálculos de emisiones vehiculares realizados por Gómez y colaboradores donde los contaminantes se reportan en toneladas por año para una celda que tiene una resolución espacial de 250 metros x 250 metros, es decir hace referencia a la producción de las emisiones en el caso de este estudio desde fuentes vehiculares y su distribución en un determinado espacio, pero no se contó con medición de la concentración de contaminante en el aire, ni menos aún de la cantidad inhalada o absorbida por las gestantes.

Otra diferencia metodológica clave está dada por la medición del nivel de exposición individual a determinado contaminante del aire el cual se describe de un momento puntual en el desarrollo de la gestación, acumulativa durante el embarazo, o asociado a un trimestre en particular. Lu Jia y su equipo lo realizaron a partir de la información recopilada por la estación de Inspección Ambiental de China con información que incluía los niveles mensuales de calidad del aire en diferentes ciudades y el nivel de cada contaminante involucrado, por lo que se generó un

promedio mensual para cada paciente y con ello un valor acumulativo durante el embarazo (56), lo que genera mayores datos para una eventual correlación con algún desenlace clínico. Hooven y colaboradores evaluaron las concentraciones medias anuales de PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub> (6) y Pereira usó métodos más complejos basados en un modelo de regresión del uso de la tierra (18). Lo que muestra las variaciones en tiempo y espacio que podrían ser trascendentales en el momento de establecer asociaciones con efectos en salud. La carencia de este tipo de datos más detallados sobre la exposición a contaminantes es la principal debilidad de este estudio.

Todas estas diferencias en la metodología y que son constantes en varios estudios analizados, hacen difícil la comparación de resultados pero insta al futuro a establecer a partir de puntos comunes investigación, los posibles efectos de la contaminación ambiental de manera más amplia y detallada con preeclampsia u otros desenlaces clínicos de importancia durante el embarazo.

Es importante destacar el componente de novedad-de esta investigación,-dado que hasta el momento es el único análisis que se ha hecho para Colombia con respecto a la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM<sub>10</sub> y CO y la aparición de preeclampsia. A partir de este primer estudio, es posible proponer otros estudios que superen las limitaciones señaladas antes, y también explorar en futuras investigaciones otras relaciones entre contaminación ambiental y otros desenlaces clínicos en las pacientes embarazadas.

Como se menciona previamente entre las fortalezas de nuestro estudio se enmarcan en la rigurosidad de la elección de casos y controles mediante el descarte de patologías crónicas de la paciente y afectaciones gestacionales con fuerte relación en la literatura con la aparición de preeclampsia como lo son el antecedente personal de hipertensión crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, dislipidemias severas y enfermedades autoinmunes, así como el antecedente obstétrico de diabetes gestacional, hipertensión gestacional y/o preeclampsia en anteriores embarazos.

Como analizamos, varias investigaciones han generado controversia sobre el tiempo de exposición y el método de medición como factores determinantes en la asociación con preeclampsia y contaminación ambiental. Es importante destacar la temporalidad como un elemento para determinar esta asociación, y corresponde a una de las debilidades de nuestro estudio, dado que, al tratarse de un enfoque retrospectivo, cuenta con una limitación en la obtención de este tipo de información; así mismo se realiza una estimación aproximada del nivel de contaminación de acuerdo al sitio de residencia aportada por la paciente en el momento de asistir a atención hospitalaria, la cual si bien podría corresponder al sitio de mayor estancia durante el día, se podría incurrir en sesgo de la magnitud de afectación de la contaminación desconociendo su movilidad a otros sitios de la ciudad por trabajo, estudio, etc, por lo cual, consideramos importante la realización de futuras investigaciones que incluyan la distribución y mediciones individualizadas, no solo espacial sino temporal, de la exposición a los agentes contaminantes, o que se apoyen en el uso de biomarcadores de exposición a contaminantes en matrices biológicas como sangre, orina, cabello, uñas, placenta o cordón umbilical.

Otra de las limitaciones del presente estudio, corresponde a la existencia de una varianza elevada en los valores de las concentraciones de PM<sub>10</sub> y CO, que se puede inferir la existencia de disparidad significativa en la distribución espacial de los casos y controles, estudios futuros deben ir orientados a identificar este tipo de asociaciones.

## **12. CONCLUSIONES**

La preeclampsia debe ser entendida desde los parámetros de enfermedad multisistémica, donde es el tejido endotelial el blanco de múltiples cambios generados durante la gestación, por lo que todo aquello que genere lesión al mismo desde el contexto prenatal, podría corresponder a un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad. Aún en la actualidad desconocemos la totalidad de la patogénesis de la preeclampsia y en general de todos los trastornos hipertensivos

del embarazo, pero cada día nos acercamos más a posibles blancos terapéuticos y predictivos de lesión endotelial.

La contaminación ambiental es una de las grandes preocupaciones en temas de salud pública y más aún en las pacientes embarazadas como uno de los problemas abordar con el advenimiento de la modernidad de los centros de urbanos donde nuestra población gestante podría estar expuesta a contaminantes altamente nocivos para la salud materna y fetal.

El estrés oxidativo parece reconocerse en la actualidad como el proceso fisiopatológico clave para entender el origen de la preeclampsia tras la exposición a contaminantes ambientales, por ello numerosos estudios han buscado la asociación entre exposición materna a  $PM_{10}$  y CO con trastornos hipertensivos; sin embargo, sus resultados presentan gran variedad entre sí, esto debido a la metodología diversas implementadas, la unidad de medida de la contaminación atmosférica, el agente emisor y la duración de la exposición.

Con el presente estudio concluimos que tras el análisis de las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres gestantes con preeclampsia, se encontró que la condición de primigestante, la soltería como estado civil y el estrato socioeconómico medio correspondieron en el estudio a las proporciones más altas dentro de los casos, sin embargo en nuestros cálculos no fue estadísticamente significativo en su relación con preeclampsia; así mismo existe una varianza elevada en los valores de las concentraciones de  $PM_{10}$  y CO, que se puede inferir por la existencia de disparidad significativa en la distribución espacial de los casos y controles.

Por tanto y tras el análisis no se logra establecer una asociación entre los niveles de exposición a  $PM_{10}$  y CO durante los tiempos descritos, posiblemente secundario al tamaño de muestra utilizado y la variabilidad en la distribución de la exposición a contaminantes. Sin embargo, aporta información demográfica de interés y se constituye en la primera investigación en el país que analiza este tema sentando un precedente para futuras investigaciones.

### **13.RECOMENDACIONES**

Se recomienda la realización de otros estudios para determinar la asociación entre la exposición a contaminantes atmosféricos utilizando diferentes criterios de medida de la exposición, así como instrumentos que permitan una valoración más detallada de la exposición que aporten consideraciones claves en la toma de decisiones en salud pública y gubernamentales en torno a la calidad del aire y la disminución de la contaminación ambiental.

### **14.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine : principles and practice 7° edición. 2013) SE 7 (6 de noviembre de, editor. Philadelphia, PA, Estados Unidos : Saunders; 2015. 214-230 p.
2. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey JSS. Williams. Obstetricia, 24e. 2017.
3. Walsh SW, Ph D. Maternal-Placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol. 1998;16:93–104.
4. Institute, Health Effects TI for HM and E. State of Global Air 2019. Special Report. Boston; 2019.
5. Disorders PH, Pedersen M, Halldorsson TI, Sjurdur F. Impact of road traffic pollution on pre-eclampsia. Epidemiology. 2017; 28(1):99–106.
6. Hooven EH Van Den, Kluzenaar Y De, Pierik FH, Hofman A, Ratingen SW Van, Zandveld PYJ. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy. AHA. 2011; 57(3):406–12.
7. Wang Q, Zhang H, Liang Q, Knibbs LD. Effects of prenatal exposure to air

- pollution on preeclampsia in Shenzhen, China. *Environ Pollut*. 2018; 237(0269-7491):18–27.
8. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2:323–33.
  9. Herrera JA, Herrera Escobar JP. Mortalidad materna evitable: meta del milenio como propósito nacional. *Monitoreo estratégico, Colombia*. 2014;2–7.
  10. Cinets A. Guía de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2013;64(3):289–326.
  11. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021; 6736 (20):1–14.
  12. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-lopez N. Expert review the etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2):S844–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356>
  13. Arango R, Peláez V, Agudelo V. Impacto clínico de la contaminación aérea. *Arch Med*. 2016;16(1657–320X):373–84.
  14. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V., et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the american heart association. *AHA Sci Statement Part*. 2010;121(21):2331–78.
  15. Chen LH, Knutsen SF, Shavlik D, Beeson WL, Petersen F, Ghamsary M. The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: are females at greater risk? *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1723–9.
  16. Kristin A. Miller, David S. Siscovick, Lianne Sheppard, Kristen Shepherd, Jeffrey H. Sullivan, Garnet L. Anderson, Joel D. Kaufman. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J*

Med. 2007;356:447–58.

17. Montiel-dávalos A, Ibarra-sánchez MDJ, Ventura-gallegos JL, Alfaro-moreno E, López-marure R. Toxicology in Vitro oxidative stress and apoptosis are induced in human endothelial cells exposed to urban particulate matter. *Toxicol Vitr.* 2010;24(1):135–41.
18. Pereira G, Haggar F, Shand AW, Bower C, Cook A, Nassar N. Association between pre-eclampsia and locally derived traffic-related air pollution: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Heal.* 2013;67:147–52.
19. Dadvand P, Ostro B, Amato F, Figueras F, Minguillón M, Martínez D, et al. Particulate air pollution and preeclampsia: a source-based analysis. *Occup Environ Med.* 2014;71:570–7.
20. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient Air Pollution and Pregnancy-Induced Hypertensive Disorders A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2014;64:494–500.
21. Manuel J, Calderón S, Torres OF. Informe del estado de la calidad del aire en Colombia 2017. Ministerio de Ambiente - IDEAM.
22. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2):S786–803.
23. Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Clin Manag Guidel Obstet – Gynecol ACOG.* 2019;133(1):1–25.
24. Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz B. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South Coast Air basin of California. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1773–9.
25. Wang W, Xie X, Yuan T, Wang Y, Zhao F, Zhou Z, et al. Epidemiological trends

of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1–10.

26. Mortalidad materna [Internet]. WHO. 2019 [cited 2022 Apr 12]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
27. Boletín Epidemiológico Semanal 2 al 8 de junio de 2019. Instituto Nacional de Salud de Colombia. 2019;2–5.
28. Stones W, Lim W, Al-Azzawi F, Kelly M. An investigation of maternal morbidity with identification of life-threatening “near miss” episodes. *Health Trends* 1991 Jan 123(1):13–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10113878>
29. Protocolo de Vigilancia de Morbilidad Materna Extrema. Instituto Nacional de Salud de Colombia. 2022;112–7.
30. WHO. Millennium Development Goals (MDGs) [Internet]. 19 February 2018. 2018 [cited 2022 Apr 12]. p. 1–3. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-\(mdgs\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-(mdgs))
31. Gyselaers W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2):S988–1005. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.022>
32. Castillo-marco N, Cordero T, Simo C, Garrido-go T. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2):S886–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.039>
33. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : Current concepts. *Clin Manag Guidel Obstet – Gynecol ACOG*. 1998;179:1359–75.
34. WHO. Health consequences of air pollution on populations [Internet]. 15 de november. 2019 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-11-2019-what-are-health-consequences-of-air-pollution-on-populations>

35. Brulle RJ, Pellow DN. Environmental justice: human health and environmental inequalities. *Rev Public Heal.* 2006;27(103–124).
36. Dockery DW, Health effects of fine particulate air pollution : lines that connect. *J Air Waste Manage Assoc.* 2012;56(6):709–42.
37. Chen RJ, Lee YH, Chen TH, Chen YY, Yeh YL, Chang CP. Carbon monoxide-triggered health effects: the important role of the inflammasome and its possible crosstalk with autophagy and exosomes. *Arch Toxicol* 2021;95(4):1141–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-02976-7>
38. Chen K, Breitner S, Wolf K, Stafoggia M, Sera F, Vicedo-Cabrera AM. Ambient carbon monoxide and daily mortality: a global time-series study in 337 cities. *Lancet Planet Heal.* 2021;5(4):e191–9.
39. Censo Nacional de Población y Vivienda - CNPV - 2018 - Datos Abiertos Colombia [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 12]. p. 1. Available from: [https://www.datos.gov.co/Estad-sticas-Nacionales/Censo-Nacional-de-Poblaci-n-y-Vivienda-CNPV-2018/qzcg-q9qw?category=Estad-sticas-Nacionales&view\\_name=Censo-Nacional-de-Poblaci-n-y-Vivienda-CNPV-2018](https://www.datos.gov.co/Estad-sticas-Nacionales/Censo-Nacional-de-Poblaci-n-y-Vivienda-CNPV-2018/qzcg-q9qw?category=Estad-sticas-Nacionales&view_name=Censo-Nacional-de-Poblaci-n-y-Vivienda-CNPV-2018)
40. Gómez CD, González CM, Osses M, Aristizábal BH. Spatial and temporal disaggregation of the on-road vehicle emission inventory in a medium-sized Andean city. Comparison of GIS-based top-down methodologies. *Atmos Environ* 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.01.049>
41. Mukherjee A, Agrawal M. A global perspective of fine particulate matter pollution and its health effects. *Rev Env Contam Toxicol.* 2017;12(244):5–51.
42. Romieu I, Gouveia N C LA. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *HEI Heal Rev Committee.* 2012;171(5–86).
43. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U. Prohypertensive effect of gestational personal exposure to fine particulate matter . Prospective cohort

study in Non-smoking and Non-obese Pregnant Women. *Cardiovasc Toxicol J*. 2012;12:216–25.

44. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2009;3(5):332–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2009.08.005>
45. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target?. *Nutrients* 2019;11(9):4–15.
46. Abraham E, Rousseaux S, Agier L, Giorgis-allemmand L, Tost J, Galineau J, et al. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation. *Environ Int*. 2018;118 (November 2017):334–47.
47. Nobles CJ, Williams A, Ouidir M, Sherman S, Mendola P. Preeclampsia differential effect of ambient air pollution exposure on risk of gestational hypertension and preeclampsia. *AHA journals*. 2019;2:384–90.
48. Xia B, Zhou Y, Zhu Q, Zhao Y, Wang Y, Ge W, et al. Personal exposure to PM 2.5 constituents associated with gestational blood pressure and endothelial dysfunction. *Environ Pollut*. 2019;250:346–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.024>
49. Choe S, Jun Y, Kim S. Exposure to air pollution during preconceptional and prenatal periods and risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study in Seoul , Korea. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(340):1–10.
50. Hettfleisch K, Bernardes LS, Carvalho MA, Duzolina L, Pastro M, Vieira SE, et al. Short-term exposure to urban air pollution and influences on placental vascularization indexes. *Environ Health Perspect*. 2017;125(4):753–9.
51. Pollution AA, Analysis PAS. Ambient Air Pollution and preeclampsia: a spatiotemporal analysis. *Matern Child Heal J*. 2013;121(11):1365–71.
52. Generador aleatorio de números [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 13]. Available

from: <http://www.generarnumerosaleatorios.com/>

53. Bearblock E, Aiken CE, Burton GJ. Air pollution and pre-eclampsia; associations and potential mechanisms. 2021;104:188–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.12.009>
54. Su X, Zhao Y, Yang Y, Hua J. Correlation between exposure to fine particulate matter and hypertensive disorders of pregnancy in Shanghai, China. BMC Public Health. 2020;20(1663):1–8.
55. Hu H, Ha S, Roth J, Kearney G, Talbott EO, Xu X. Ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy : A systematic review and meta-analysis. Atmos Environ 2014;97:336–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.08.027>
56. Jia L, Liu Q, Hou H, Guo G, Zhang T, Fan S, et al. Association of Ambient air Pollution with risk of preeclampsia during pregnancy : a retrospective cohort study. BMC Public Health. 2020;20(1663):1–10.