



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“ASOCIACION ENTRE LA MUERTE
FETAL Y LA EXPOSICION A PM_{2.5} EN
GESTANTES DE LIMA
METROPOLITANA DEL 2010 AL 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS AMBIENTALES
CON MENCIÓN EN SALUD AMBIENTAL**

CAROL GEIMY ORDOÑEZ AQUINO

LIMA - PERÚ

2021

ASESOR DE TESIS
Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo

CO ASESORA DE TESIS
Dra. Luz Carbajal Arroyo

JURADO DE TESIS

DR. SEGUNDO CECILIO ACHO MEGO

PRESIDENTE

MG. YOLANDA PREVOST RUIZ

VOCAL

MG. LEOPOLDO WALTER BEJARANO BENITES

SECRETARIO

*Dedico mi tesis a mi hijo Marcelo,
“Te amo hasta el infinito y más allá”*

Agradecimientos

En tiempos de pandemia donde la incertidumbre de un mañana nos ha permitido recordar que la vida es una fracción de tiempo que tenemos que disfrutar a plenitud, agradezco a Dios por cada día junto a mis seres queridos.

Agradezco a mis padres, Benny y Aquiles que me inculcaron desde pequeña los valores de la responsabilidad y la perseverancia para cumplir con mis metas. Las vicisitudes de la vida fueron sencillas con su inmenso e incondicional amor.

Finalmente, agradezco al Proyecto GEOHealth Hub centered in Peru Fogarty International Center, National Institute of Environmental Health Sciences, National Cancer Institute, Centers for Disease Control y a los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, por haber financiado mi beca de Maestría en la prestigiosa Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Fuente de financiamiento

La presente tesis de Maestría fue financiada por el Proyecto Regional de GEOHealth Hub centered in Peru Grant N° U01 TW0101 07 – National Institutes of Health, United States of America.

Abreviaturas en Español

BPN: Bajo peso al nacer
CO: Monóxido de carbono
CO₂: Dióxido de carbono
DIGESA: Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria
ECA: Estándares Nacionales de Calidad Ambiental
ENDES: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar
Hb: Hemoglobina
hCG: Hormona gonadotropina coriònica humana
IL-6: Interleuquina 6
IMC: Índice de Masa Corporal
INEI: Instituto Nacional de Estadística e Informática
MML: Municipalidad Metropolitana de Lima
MINAM: Ministerio del Ambiente del Perú
MINSAL: Ministerio de Salud del Perú
NO: Óxido de nitrógeno
NO₂: Dióxido de nitrógeno
NO_x: Óxidos de nitrógeno
OMS: Organización Mundial de la Salud
O₃: Ozono troposférico
PM: Material particulado
PCM: Presidencia de Consejo de Ministros
PEA: Población económicamente activa
PM₁₀: Material particulado de diámetro menor de 10 micrones
PM_{2.5}: Material particulado de diámetro menor de 2.5 micrones
SENAMHI: Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología
SIDISI: Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación
SIP: Sistema Informático Perinatal
SO₂: Dióxido de azufre
UPCH: Universidad Peruana Cayetano Heredia

Abreviaturas en Inglés

ANOVA: Analysis of variance

GEOHealth: Global Environmental and Occupational Health

IARC: International Agency Research of Cancer

OR: Odds ratio

SGA: Small gestation age

USA: United States

US EPA: United States Environmental Protection Agency

WRF- CHEM: Weather Research and Forecasting - Chemistry

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	
ABSTRACT	
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
3. MARCO TEORICO	4
3.1.1. Material particulado (PM)	4
3.1.2. Problemática de la calidad del aire en Perú y el mundo	5
3.1.3. Monitoreo de la calidad del aire en Lima	7
3.1.4. Efectos de los contaminantes del aire en la salud humana	11
3.1.4.1. Contaminantes ambientales durante el embarazo	13
3.1.4.2. Muerte fetal	15
3.1.4.3. Susceptibilidad del feto a contaminantes ambientales	18
3.1.4.4. Susceptibilidad a contaminación del aire según trimestre de gestación	21
3.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	24
4. OBJETIVOS	26
4.1. Objetivo general	26
4.2. Objetivos específicos	26
5. METODOLOGIA	27
5.1. Diseño del estudio	27
5.2. Unidad de análisis	27
5.3. Población de estudio	27
5.3.1. Definiciones de grupos	27
5.3.2. Selección de grupos	28
5.3.3. Criterios de inclusión y de exclusión	28
5.3.3.1. Criterios de inclusión	28
5.3.3.2. Criterios de exclusión	29
5.4. Materiales	29
5.5. Operacionalización de variables	30
5.5.1. Muerte fetal	30
5.6. Consideraciones éticas	33
5.7. Análisis estadístico	33
5.7.1. Análisis descriptivo	36

5.7.2. Modelo de regresión logística condicional	39
6. RESULTADOS	41
6.1. Concentraciones diarias de PM _{2.5} por Zonas de Lima del 2010 al 2016	41
6.2. Características descriptivas generales de los nacidos muertos y nacidos vivos	42
6.3. Características descriptivas generales de nacidos muertos y nacidos vivos por trimestre de gestación y por zonas de Lima.....	46
6.4. Asociación entre la muerte fetal y exposición a PM _{2.5} en gestantes residentes en las diferentes zonas de Lima Metropolitana y atendidas en dos hospitales entre el 2010 al 2016.....	48
6.5. Asociación entre muerte fetal y exposición a PM _{2.5} controlado por edad gestacional.....	48
6.6. Asociación entre muerte fetal con exposición a PM _{2.5} ajustadas por diferentes variables de las gestantes residentes en diferentes zonas de Lima Metropolitana.....	50
7. DISCUSIÓN	51
8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	57
9. CONCLUSIONES	59
10. RECOMENDACIONES	60
11. REFERENCIAS	61

Índice de Tablas

Tabla 1. ECA aire de Perú comparado con el valor recomendado por la OMS.....	8
Tabla 2. Estaciones de monitoreo de calidad del aire en Lima.....	10
Tabla 3. Tipos de estudios sobre muertes fetales y contaminantes del aire	21
Tabla 4. Definición de variables	31
Tabla 5. Concentraciones diarias de PM _{2.5} por zonas de Lima Metropolitana del 2010 al 2016	41
Tabla 6. Características de los nacidos muertos y vivos en Lima del 2010 al 2016	44
Tabla 7. Análisis estadístico descriptivo de los nacidos muertos durante cada periodo de gestación en cada Zona de Lima del 2010 al 2016	47
Tabla 8. Análisis estadístico descriptivo de los nacidos vivos durante cada periodo de gestación en cada Zona de Lima del 2010 al 2016	47
Tabla 9. OR entre muerte fetal y PM _{2.5} en Lima del 2010 al 2016	48
Tabla 10. OR entre muerte fetal y PM _{2.5} controlado por edad gestacional, edad materna, control prenatal, diabetes, anemia y sexo del recién nacido en Lima del 2010 al 2016 ...	49
Tabla 11. OR entre muerte fetal y PM _{2.5} en Lima del 2010 al 2016.....	50
Figura 1. Flujograma de la población de estudio de los Hospitales San Bartolomé y Santa Rosa, Lima 2010 – 2016, por criterios de inclusión y exclusión	37

RESUMEN

La ciudad de Lima es reconocida como una de las ciudades más contaminadas en Latinoamérica por las altas concentraciones de $PM_{2.5}$, siendo la zona Lima Norte y Lima Este las que superan el Estándar de calidad ambiental reconocido por OMS ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y MINAM ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Este contaminante está asociado con enfermedades respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, cáncer, así como efectos adversos en el embarazo y el recién nacido.

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre la muerte fetal y la exposición a $PM_{2.5}$ en gestantes residentes de los 43 distritos de Lima Metropolitana, atendidas en el Hospital San Bartolomé y el Hospital Santa Rosa durante el periodo del 2010 al 2016 con la finalidad de determinar diferencias entre Lima Norte y las otras zonas de Lima.

La presente investigación es un estudio de ecológico de grupos múltiples con información del Sistema Informático Perinatal de ambos Hospitales, en tanto que las concentraciones diarias de $PM_{2.5}$, fueron obtenidas de las estimaciones de modelos estadísticos avanzados para los 43 distritos de Lima. La ciudad de Lima fue clasificada en 4 zonas: Lima Norte, Lima Sur, Lima Centro y Lima Este.

Mediante un modelo de regresión logística condicional se evaluó la asociación entre muerte fetal y $PM_{2.5}$, encontrando en el primer y tercer trimestre un OR = 0.97 (IC95% 0.92-1.0) ($p>0.05$) y en el segundo trimestre un OR = 0.96 (IC95%: 0.92-1.01) ($p>0.05$), y al incluir otras variables como edad de la madre, control prenatal,

anemia, preeclampsia y obesidad tampoco se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre muerte fetal y $PM_{2.5}$. La gestantes de Lima Norte y Este con mayor exposición a $PM_{2.5}$ no mostraron mayor tasa de muerte fetal ($p>0.05$). En conclusión, los resultados muestran que no hay asociación entre la exposición a $PM_{2.5}$ y la muerte fetal en Lima Metropolitana.

Palabras clave: muerte fetal, $PM_{2.5}$, Lima, gestantes

ABSTRACT

The city of Lima is recognized as one of the most polluted cities in Latin America due to the high concentrations of PM_{2.5}, being the Lima North and Lima East areas those that exceed the Environmental Quality Standard recognized by WHO (25 µg / m³) and MINAM (50 µg / m³), pollutant associated with respiratory, cardiovascular, neurological diseases, cancer; even adverse effects on pregnancy.

The objective of this study was to determine the association between fetal death and exposure to PM_{2.5} in pregnant women residing in the 43 districts of Metropolitan Lima, treated at the Hospital San Bartolomé and the Hospital Santa Rosa during the period from 2010 to 2016 aimed to demonstrate difference between North Lima with other places of Metropolitan Lima.

The present investigation is an ecological study of multiple groups with information from the Perinatal Computer System of both Hospitals, while the daily concentrations of PM_{2.5} were obtained from the estimates of advanced statistical models for the 43 districts of Lima. The city of Lima was classified in 4 areas: North Lima Norte, South Lima South, Center Lima and East Lima.

Using a conditional logistic regression model, the association between fetal death and PM_{2.5} was evaluated, finding in the first and third trimester an OR = 0.97 (CI95%: 0.92-1.00) (p>0.05) and in the second trimester an OR = 0.96 (CI95%: 0.92-1.01) (p>0.05), and by including other variables such as maternal age, prenatal control, anemia, preeclampsia and obesity, statistically significant

associations between stillbirth and PM2.5 were also not observed. Pregnant women from the Lima North and East areas with greater exposure to PM2.5 did not show a higher rate of fetal death ($p > 0.05$). In conclusion, the results show that there is no association between exposure to PM2.5 and fetal death in Metropolitan Lima.

Key words: fetal death, PM2.5, Lima, pregnant women

1. INTRODUCCIÓN

En el 2015, a nivel mundial se estimó que hay 9 millones de muertes prematuras por enfermedades causadas por la contaminación del aire. Es decir el 16% de todas las muertes en todo el mundo, lo que equivale a tres veces más muertes que el SIDA, la tuberculosis y la malaria combinadas y de 15 veces más que todas las guerras y otras formas de violencia (1).

Existen numerosos contaminantes del aire, pero los que han demostrado tener mayor asociación con enfermedades en el ser humano son el material particulado menor de 10 micrómetros (PM_{10}), el material particulado menor de 2.5 micrómetros ($PM_{2.5}$), el dióxido de nitrógeno (NO_2), el ozono troposférico (O_3), el dióxido de azufre (SO_2) (2).

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, según sus siglas en inglés) clasificó a la contaminación del aire dentro del Grupo 1, como carcinógena para los humanos (3), lo cual representa un gran riesgo para toda la población, sin importar la edad.

A medida que las investigaciones científicas han profundizado en los mecanismos específicos de cómo los contaminantes del aire modifican el normal funcionamiento del sistema humano, nos ha proporcionado evidencia científica que nos indica que la situación es más grave de lo que pensábamos. No solo enfermamos sino morimos por la mala calidad del aire que respiramos, incluso antes de nacer (4,5).

Se ha encontrado asociación entre la exposición a las altas concentraciones de PM₁₀ y PM_{2.5} con efectos adversos en el embarazo como bajo peso al nacer, pequeños para la edad gestacional y parto prematuro. También se observa un impacto adverso en el resultado del embarazo a exposición a gases como el NO₂, SO₂, CO y O₃ (6–8). Dos estudios hallaron asociación entre la muerte fetal y la contaminación de aire en particular de PM_{2.5} (9,10); no se conoce si factores de la madre y del feto pueden aumentar la susceptibilidad al contaminante ambiental.

Por ello se ha diseñado el presente estudio. A través de este estudio se conocerá si existe asociación entre la muerte fetal y la exposición a PM_{2.5} y si hay factores maternos y del producto asociados en las gestantes atendidas en el Hospital San Bartolomé Herrera y el Hospital Santa Rosa, en Lima Metropolitana.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El impacto de las actividades humanas ha generado efectos adversos en la salud, principalmente con enfermedades respiratorias y cardiovasculares en grupos vulnerables como los niños y ancianos. La contaminación del aire ambiental tiene también un efecto importante en la salud reproductiva con un efecto particular en el peso al nacer, aumentando las tasas de pequeños para edad gestacional y del bajo peso al nacer (<2500 gramos).

La investigación científica ha proveído evidencia que confirma el efecto adverso de la contaminación ambiental sobre la salud. La morbilidad y la mortalidad aumentan de manera importante asociado a la mala calidad del aire que respiramos. Este efecto incluso se observa antes de nacer, resultando la contaminación en bajo peso al nacer, pequeños en edad gestacional, partos prematuros, abortos y muerte fetal (4,11–14).

Teniendo en cuenta que la ciudad de Lima es considerada en la actualidad como una de las ciudades con la más alta contaminación en América Latina, es probable que ello pueda asociarse con mayores tasas de muerte fetal, lo cual es el objetivo del presente estudio

3. MARCO TEORICO

3.1.1. Material particulado (PM)

El material particulado (PM) es una mezcla de sustancias de diferentes tamaños, que se clasifican generalmente en partículas gruesas (PM₁₀, entre 10 µm a 2.5 µm), finas (PM_{2.5}, menores a 2.5 µm) y ultra finas (PM₁, menores de 0.1 µm) (15). Diariamente inhalamos más de 10,000 litros de aire, que contiene entre 100 billones y 10 trillones de material particulado (16).

La importancia de estudiar al material particulado radica en su contribución en la modificación de las condiciones climáticas locales y globales (17), como la reducción de la visibilidad, el transporte de las partículas a grandes distancias depositándose en el suelo y/o el agua contaminándolos, lo que en suma altera el balance radiativo del planeta (18), que se relaciona con el calentamiento global y que lleva a la amenaza más importante para la supervivencia de la humanidad, el cambio climático.

El material particulado puede ser de naturaleza geogénica o antropogénica. El PM geogénico es generado por fuentes naturales como las erupciones volcánicas, que además de los flujos piroclásticos que emiten, generan elevadas concentraciones de PM₁₀, PM_{2.5}, aerosoles de sulfatos y gases

tóxicos principalmente de dióxido de azufre (19). También tenemos a la resuspensión del suelo producido por los vientos y el aerosol marino,

Los automóviles y las industrias, constituyen una importante fuente antropogénica de material particulado (PM) (20–23) por la combustión de combustibles fósiles que emiten los tubos de escapes y las chimeneas, respectivamente, principalmente en zonas urbanas terminan afectando la salud humana (24), con diferentes enfermedades, incluso se sugiere como factor de riesgo de cáncer al pulmón (25).

3.1.2. Problemática de la calidad del aire en Perú y el mundo

Según el Reporte Mundial de la calidad del aire del 2019, Perú, Chile, México, Brasil, Colombia y Puerto Rico, se encuentran entre los países más contaminados a nivel de Latinoamérica y El Caribe. En tanto que, en Norteamérica, los Estados Unidos y Canadá son los más contaminados que su vecino México. En África, el ranking posiciona en primer lugar a Nigeria, seguido de Uganda y Etiopía. En Europa la lista la encabeza Bosnia seguido de otros 31 países (26).

En nuestro país, el gobierno peruano declaró que 31 ciudades a nivel nacional requieren mejorar su calidad del aire: Lima-Callao, Arequipa, Pasco, Chiclayo, Chimbote, Cusco, Huancayo, Ilo, Iquitos, La Oroya, Pisco, Piura, Trujillo, Abancay, Utcubamba, Cajamarca, Chachapoyas Huamanga,

Huancavelica, Huánuco, Huaraz, Ica, San Román, Mariscal Nieto, Moyobamba, Tarapoto, Tumbes, Coronel Portillo, Tambopata, Puno y Tacna (27).

En Lima Metropolitana los distritos que registran las mayores concentraciones de contaminantes del aire son los ubicados en la zona este y norte de la ciudad. Estas zonas se caracterizan, particularmente por las altas concentraciones de PM_{10} y de $PM_{2.5}$, que superan sus respectivos Estándares de Calidad Ambiental (ECA) peruano y también el valor de referencia de la OMS (28). (Tabla 1).

Es de hacer notar que el valor referencial de permisibilidad de material particulado es más alto según la norma de MINAM- Perú, que el referido por la OMS.

Según una referencia, tan solo en el periodo del 2001 al 2011, Lima presentó promedios anuales de $PM_{2.5}$ que oscilaron entre los $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$, significativamente más altos a los $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ recomendados por la OMS (29), y a los $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ recomendados por el Ministerio del Ambiente (MINAM).

La evolución horaria del PM se encuentra asociado a las horas punta de tráfico vehicular, además de ser más altas en días laborables que en fines de semana. (28).

3.1.3. Monitoreo de la calidad del aire en Lima

El equipamiento ambiental para el monitoreo de la calidad del aire es imprescindible para contar con información sustancial que contribuirá en el desarrollo de estrategias para el mejoramiento de la calidad del aire.

El Perú ha demostrado avances en la vigilancia de la calidad del aire, comenzando con métodos pasivos que sirvieron para establecer el estado del arte de la calidad del aire, para luego usar métodos activos (30,31) y finalmente implementar el monitoreo automático y el modelamiento atmosférico (32).

En el 2001, la Presidencia de Consejo de Ministros (PCM) del Gobierno peruano estableció los Estándares Nacionales de calidad ambiental (ECA) del aire, regulando siete contaminantes: PM₁₀, SO₂, CO, NO₂, O₃, Pb y H₂S. Asimismo se identificaron 13 Zonas de Atención Prioritaria “*que por su concentración o densidad poblacional o por sus características particulares, como la concentración o desarrollo intensivo de actividades socioeconómicas, presentan impactos negativos sobre la calidad del aire (...)*” (33), entre los cuales obviamente se encuentra Lima y Callao.

En el 2008, se incluyó al SO₂ en el ECA aire, además se establecieron los valores para benceno (C₆H₆), hidrocarburos totales, H₂S y PM_{2.5}, este último con concentración diaria de 50 µg/m³ hasta el 2010 y a partir del 2014 a 25

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ (34). Es necesario acotar, que existen diferencias entre promedios diarios, los que son referidos al promedio de las 24 horas y promedios anuales, promedio de los doce meses del año.

En el 2017 se aprobó el nuevo ECA del aire, derogando las normas anteriores y regulando diez contaminantes del aire: PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, SO_2 , NO_2 , CO , O_3 , benceno, Pb, Hg y H_2S (35). Sin embargo, solo las concentraciones establecidas para el NO_2 y el O_3 responden a lo recomendado por la OMS, pero no con respecto al PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ y mucho menos con el SO_2 .

Mientras que la OMS señala como valor de referencia diario de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para el PM_{10} y $\text{PM}_{2.5}$, respectivamente, el gobierno peruano lo duplicó para ambos. En tanto que, la OMS recomienda un valor diario de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para el SO_2 , en Perú lo estableció en diez veces más (Tabla 1).

Tabla 1. ECA aire de Perú comparado con el valor recomendado por la OMS

Parámetro	Periodo	OMS ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Perú ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
PM_{10}	Promedio diario (24 horas)	50	100
	Promedio anual (12 meses)	20	50
$\text{PM}_{2.5}$	Promedio diario (24 horas)	25	50
	Promedio anual (12 meses)	10	25
SO_2	Promedio diario	20	250
	Promedio horario	-	-
NO_2	Promedio diario	200	200
	Promedio anual	40	100

O ₃	Promedio móvil 8 horas	100	100
CO	Promedio 1 horas	-	30,000
	Promedio 8 horas	-	10,000
Pb	Promedio mensual	-	1.5
	Promedio anual	-	0.5
Hg	Promedio diario	-	2
H ₂ S	Promedio diario	-	150
C ₆ H ₆	Promedio anual	-	2

Elaboración propia

Actualmente, el SENAMHI, organismo adscrito al Ministerio del Ambiente realiza la Vigilancia atmosférica en la ciudad de Lima, brindando información del estado de la calidad del aire que respira la población limeña, al igual que la DIGESA que pertenece al Ministerio de Salud (MINSA) y de la Municipalidad Metropolitana de Lima (MML), esta última recientemente viene implementando una red con sensores de bajo costo.

En suma, Lima Metropolitana cuenta con 17 estaciones de monitoreo de la calidad del aire (Tabla 2), donde cada institución administra sus estaciones de monitoreo, con equipamiento basado en métodos activos y/o automáticos. Sin embargo, cuenta con poca data histórica diaria de PM_{2.5}. La información diaria histórica de la estaciones automáticas de monitoreo del SENAMHI solo cuenta con información desde el 2015 (28).

Tabla 2. Estaciones de monitoreo de calidad del aire en Lima

Entidad responsable	Nombre de la estación
DIGESA	Estación Hospital Hipólito Unánue
	Estación Congreso de la Republica
	Estación Centro de Salud Laura Rodríguez Dulanto
	Estación Almacén Surco
	Estación Centro de Salud Lince
	Estación Hospital María Auxiliadora
	Estación Diresa Callao
SENAMHI	Estación Puente Piedra
	Estación Carabayllo
	Estación San Martín de Porres
	Estación Huachipa
	Estación Ate
	Estación San Juan de Lurigancho
	Estación Santa Anita
	Estación Campo de Marte
	Estación San Borja
	Estación Villa María del Triunfo

Elaboración propia

Para complementar la investigación en calidad del aire, se usan modelos atmosféricos, tales como el modelo numérico de meso escala euleriano Weather Research and Forecasting/ Chemistry (WRF CHEM), un modelo online que es utilizado para realizar pronóstico de tiempo e investigación atmosférica en el SENAMHI.

En un estudio colaborativo entre investigadores peruanos y norteamericanos se realizaron configuraciones adicionales al modelo WRF CHEM y consiguieron concentraciones diarias de PM_{2.5} desde el 2010 al 2016 en toda Lima Metropolitana (36), lo que representa una data histórica considerable que beneficia a los investigadores en salud ambiental para realizar estudios que conlleven a buscar la relación entre el PM_{2.5} y efectos adversos en la salud.

3.1.4. Efectos de los contaminantes del aire en la salud humana

Existe evidencia de la asociación entre la exposición a material particulado en zonas urbanas con enfermedades respiratorias, cardiovasculares y efectos adversos en el embarazo, que a continuación se mencionan.

En un estudio exploratorio de series de tiempo donde se utilizó el modelo aditivo generalizado con regresión de Poisson, se encontró asociación significativa entre el PM_{2.5} y el incremento de asma en pacientes adultos mayores en época invernal (12).

Mediante un estudio transversal usando la regresión logística se encontró asociación directa significativa entre el asma en niños en el cono norte de Lima con las vías de alto tráfico, cuya concentración promedio diaria de PM_{2.5} fue 78 µg/m³ (37).

En un estudio observacional donde se aplicó el análisis de regresión de Poisson se encontró que la tasa de ingreso pediátrico por asma se incrementaba cuando el $PM_{2.5}$ alcanzaba los $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (38). En estudio de casos cruzados encontraron asociación entre el asma y el $PM_{2.5}$, pero para un grupo específico de niños, cuando las concentración promedio del $PM_{2.5}$ fue de $8.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (39). Este valor de $PM_{2.5}$ se encuentra muy por debajo de lo que recomienda el MINAM como permisible ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$); inclusive por debajo de lo que recomienda OMS ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Por otro lado, mediante un estudio caso – control encontraron asociación positiva entre el $PM_{2.5}$ proveniente de tráfico vehicular con la bronquiolitis (40). Igualmente se han encontrado asociación entre la contaminación del aire, condiciones meteorológicas y el incremento de la tuberculosis (41) e incluso con anemia (42).

Asimismo, se encontró que $PM_{2.5}$ se encuentra asociado con el incremento de mortalidad cardiovascular (43) y con enfermedades cardiovasculares (44) tales como la aterosclerosis, trombosis e inflamación, a la cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular (45); incluso el riesgo se eleva cuando a ello se suma condiciones meteorológicas desfavorables, como las bajas temperaturas en época de invierno (46).

3.1.4.1. Contaminantes ambientales durante el embarazo

Diversos estudios han considerado importante contar con la información de la educación de la madre y su estatus socioeconómico, además de características individuales como la edad de la madre y la etnia de la madre. En cuanto a la información de PM, generalmente usaban datos de redes automáticas de monitoreo, considerando la distancia de las estaciones más cercanas a las residencias de las madres o asignando el promedio del PM en un área de estudio, pero cuando no disponían de dicha información, otros estudios elegían datos de sensores remotos. En resumen, se encontró asociación positiva con bajo peso al nacer (BPN), pequeño para edad gestacional (SGA, según sus siglas en inglés) y parto prematuro(11,47,48).

Un estudio longitudinal de una cohorte retrospectiva fue más específico en analizar el PM_{2.5}, ya que llevaron los filtros a análisis de fluorescencia de rayos X, con lo que se determinan hasta 51 elementos químicos presentes en el material particulado, y por análisis de reflectancia determinaron la concentración del carbón negro. Mediante un modelo receptor se determinó las fuentes de origen del PM, en este caso fueron emisiones de vehículos de motor, azufre regional, combustión de petróleo, polvo y sal marina. Los resultados señalaron un incremento en las probabilidades de parto prematuro cuando las gestantes se exponen a altas concentraciones de PM_{2.5} antropogénico. (49).

En investigaciones de cohortes, una usó datos de redes de monitoreo y las otras usan estimaciones mediante modelamiento numérico. Los resultados mostraron que las concentraciones de $PM_{2.5}$ estuvieron asociados con el aumento de riesgo de parto prematuro, especialmente en el tercer trimestre de gestación (50,51), y el CO y el $PM_{2.5}$ asociado con bajo peso al nacer, pero en el segundo trimestre de gestación (52). Sobre la información de PM estimada por modelos numéricos, pasa por procesos de validación con datos de monitoreo *in situ* y otras herramientas, por lo que es confiable y cada vez más usada en investigaciones de salud.

Generalmente, se asigna la exposición de PM según la residencia de la madre, sin embargo, las gestantes no solo se encuentran en su casa, también realizan diversas actividades que las mantiene en movimiento de un lugar a otro, siendo más frecuente en madres jóvenes de nivel socioeconómico bajo, con lo que el riesgo de SGA y parto prematuro son más altos. En un estudio de cohorte no solo se encontró dicha asociación, sino que la movilidad tuvo poca influencia en los efectos por exposición al PM_{10} en madres que se desplazaba en comparación a otras que se mantenían en el hogar; se encontró asociación con pequeños para la edad gestacional o con bajo peso al nacer, siendo mayor en el segundo trimestre del embarazo (48).

En un estudio de casos y controles se evaluó la exposición de $PM_{2.5}$ durante todo el periodo de embarazo y por periodos gestacionales, estableciendo lag-0 $PM_{2.5}$ como el promedio de $PM_{2.5}$ en el mes que ocurre la muerte fetal y

lag-02 PM_{2.5} como el promedio de PM_{2.5} durante los 2 meses anteriores a la muerte fetal. El enfoque de evaluación durante todo el periodo de embarazo se usa para examinar los defectos congénitos asociados, mientras que el enfoque por periodos gestacionales, se usa para evaluar los efectos a corto plazo (4). En dicho estudio se observó asociación entre aumento de PM_{2.5} y aumento de casos con muerte fetal.

3.1.4.2. Muerte fetal

Los nacidos vivos son aquellos que fueron expulsados o extraídos completamente del útero de la madre, con evidencia de vida como respiración, latidos cardíacos y movimientos musculares. Y como nacidos muertos, se consideran a aquellos que no presentaron tales evidencias de vida (53). Se considera un parto a término cuando ocurre entre las 37 y 42 semanas de gestación. Los nacidos antes de las 37 semanas de gestación son partos pretérminos y los nacidos después de la 42 semana de gestación se consideran como partos postérminos.

Se considera muerte fetal según diferentes autores cuando la pérdida del feto ocurre después de las 20 semanas (14,54) o a partir de las 23 semanas (55) o a partir de 24 semanas (56) o a las 28 semanas de gestación (57). Se diferencia de los abortos que suceden antes de las 20 semanas (58) o antes de las 22 semanas (59). Aunque Pareto a término define como aquel entre 37 y 42 semanas, en un estudio se consideró como muerte fetal a aquellos

ocurridos entre 20 a 44 semanas de gestación (9). Si por definición se considera a aborto como aquellas muertes ocurridas entre 20-22 semanas, el incluir sólo muertes fetales a partir de 28 o más semanas completadas de edad gestacional, subestima la verdadera carga de natimuertos (60).

Asimismo, otro criterio que se considera es el peso del recién nacido con menos de 350 o 500 gramos (14,58) . No existe un consenso que defina exactamente muerte fetal tomando ambas variables, es decir la edad gestacional y el peso. Algunos lugares de Estados Unidos solo reportan muerte fetal en base a la edad gestacional, otros solo por el peso, que puede ser 350, 400 o 500 gramos (53). La OMS ha cambiado su criterio de definición e incluye muertes de fetos de 500 a 999 gramos como muerte fetal (61).

La edad de la muerte fetal se determina mediante una autopsia verbal que realiza el médico basada en la información que proporciona la madre sobre la fecha de la última menstruación, tiempo de gestación al momento del deceso del feto y falta de movimientos fetales (5,62,63).

Existen factores de riesgo que determinan la muerte fetal, tales como condiciones demográficas donde reside la madre que se encuentra asociado al estatus socioeconómico y su poco acceso a servicios de salud, la etnia, aquellas madres mayores de 35 años, con obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, trombofilia, el haber adquirido infecciones tales como neumonía,

influenza, apendicitis o expuestas a pesticidas, radiación y humo de tabaco (14,64). Sin embargo, en muchos casos no se ha encontrado causas o factores asociados a la muerte fetal.

La muerte fetal en Lima se asocia a diferentes factores de riesgo, siendo determinante la privación social de la madre, entendiéndose ello como la ausencia de control prenatal y menos de 5 años de educación formal (65), con mayor prevalencia en mujeres jóvenes (20-34 años) solteras o convivientes (66).

En el 2006 se reportó que 3.2 millones de muertes fetales ocurrían cada año, siendo los países de bajo a medio ingresos los que las reportaban en un 98% (67). En la última década, se ha ido reduciendo en una tasa anual de 2%, lo cual representa un bajo progreso en términos de salud perinatal (68).

Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) 2018, en nuestro país la mortalidad neonatal descendió de 12 a 10 por mil nacidos vivos, en los últimos 15 años. La tasa de mortalidad perinatal más alta, se observa en las madres de 30 a 39 años, con 31 defunciones por mil nacidos vivos (69).

3.1.4.3. Susceptibilidad del feto a contaminantes ambientales

Las pocas investigaciones sobre la influencia de la contaminación del aire a la que se encuentra expuesta la gestante y la consecuente muerte fetal sugieren asociación, que a continuación se mencionan.

En un estudio de cohorte prospectivo mediante un análisis de regresión logística se encontró que la muerte fetal era más común entre madres de 20 a 29 años. Se observó un incremento en el riesgo de muerte fetal cuando la madre estuvo expuesta a $PM_{2.5}$, PM_{10} y O_3 , aunque los autores sugieren la necesidad de otros estudios que corroboren sus hallazgos (70).

Otro estudio halló que en madres mayores a 40 años, con bajo nivel educativo que fuman tabaco tenían mayor riesgo de muerte fetal, pero a pesar que la concentraciones de $PM_{2.5}$ superaban las concentraciones de la US EPA ($12 \mu g/m^3$), no sugirieron asociación con la muerte fetal (14).

En un estudio de series de tiempo donde se aplicó regresión de Poisson, no encontraron asociación directa significativa entre PM_{10} , NO, NO_2 , SO_2 , CO y O_3 con la muerte fetal. A pesar de que en promedio hubo $237 \mu g/m^3$ de PM_{10} , cifra que supera ampliamente el valor de referencia de la OMS (54).

En un estudio de cohorte retrospectivo, se encontró que era más común la muerte fetal en madres mayores de 20 y menores de 35 años, de raza negra

no hispana, no casadas, nulíparas, que fumaban o consumían alcohol durante el embarazo, con hipertensión o diabetes preexistentes; sin embargo, no se halló una asociación consistente entre la muerte fetal con el $PM_{2.5}$, PM_{10} y NO_x , pero si se asoció con el O_3 con un incremento de riesgo de 40%. (55). En un estudio de casos y controles, se encontró que las muertes fetales eran mayores en madres de entre 20 a 29 años con índice de masa corporal normal y no fumadoras, es decir aparentemente saludables que al incrementarse en $10 \mu g/m^3$ el $PM_{2.5}$ incrementaba en 9 veces el riesgo de muerte fetal (4).

En un estudio de cohortes retrospectivo donde se aplicó regresión logística hallaron asociación entre muerte fetal con el $PM_{2.5}$ y NO_2 , pero ninguna asociación con el SO_2 o CO . La asociación entre muerte fetal y $PM_{2.5}$ era más fuerte cuando las madres tenían niveles educativos altos en tanto con el O_3 cuando los niveles educativos eran más bajos (9).

En un estudio de series de tiempo se encontró incremento del riesgo de muerte fetal en embarazos mayores de 37 semanas en mujeres hispana al estar expuestas al O_3 , mas no se hallaron asociaciones con el $PM_{2.5}$ y el NO_2 (71).

Un estudio de cohorte prospectivo encontró que mujeres mayores de 35 años, obesas que consumía más de dos tazas de café experimentaron la mayor pérdida fetal, incrementando su riesgo a la exposición en 13% al estar expuesta al $PM_{2.5}$ y O_3 (72).

A nivel molecular la exposición a PM_{2.5} está relacionada con inflamación sistemática y el incremento del nivel del estrés oxidativo, lo que genera lesiones en los diferentes órganos de las personas, agravando su salud si es que tiene una enfermedad preexistente como el asma, por ejemplo. El proceso inflamatorio durante el embarazo se da cuando el sistema inmunológico humano en respuesta a la exposición por PM_{2.5} eleva las concentraciones de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), caen los niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), la hormona responsable de gestionar las condiciones óptimas para el futuro ser, aumenta la progesterona que es la hormona encargada de preparar al útero para la fecundación, se dispara la proteasa, pero como el cuerpo no puede estar en constante búsqueda del equilibrio, entonces empiezan los cambios estructurales y funciones de las células, que se traduciría en efectos adversos en el embarazo (73).

Dado estos resultados algunos contradictorios se hace necesario aumentar el número de estudios en diferentes países que permitan abordar otras variables que pueden afectar la susceptibilidad del feto sobre la exposición al contaminante del aire, como el sexo y el trimestre de gestación cuando se expone el feto.

Tabla 3. Tipos de estudios sobre muertes fetales y contaminantes del aire

Año	Tipo de estudio	Hallazgo	Autor
2015	Cohorte	Asociación no significativa entre PM _{2.5} y muerte fetal, a pesar que las concentraciones superaban US EPA.	DeFranco et al
2015	Cohorte retrospectiva	Hallaron asociación entre muerte fetal con el PM _{2.5} y NO ₂ , pero ninguna asociación con el SO ₂ o CO	Green et al
2017	Serie de tiempo	Asociación directa no significativa entre PM ₁₀ , NO, NO ₂ , SO ₂ , CO y O ₃ y muerte fetal; aun cuando el PM _{2.5} superaba la referencia OMS.	Dastoorpoor et al
2017	Cohorte	Asociación no consistente entre la muerte fetal con el PM _{2.5} , PM ₁₀ y NO _x , pero si se asoció con el O ₃ , con un incremento de riesgo de 40%.	Mendola et al
2018	Cohorte	Se incrementa el riesgo de muerte fetal en 13% al estar expuesta al PM _{2.5} y O ₃	Ha, et al
2019	Cohorte retrospectiva	La exposición a PM _{2.5} sugiere un incremento del riesgo relativo en todo el periodo de gestación y cada trimestre entre 1.11 a 1.15, aunque los autores sugieren la necesidad de otros estudios que corroboren sus hallazgos.	Zang et al
2019	Casos y controles	Casos y controles fueron la misma madre. Al incrementarse en 10 µg/m ³ el PM _{2.5} incrementaba en 9 veces el riesgo de muerte fetal.	Xue et al
2019	Serie de tiempo	Incremento del riesgo de muerte fetal en embarazos mayores de 37 semanas en mujeres hispana al estar expuestas al O ₃ ,mas no con el PM _{2.5} y NO ₂ .	Rammah et al

3.1.4.4. Susceptibilidad a contaminación del aire según trimestre de gestación

El desarrollo del feto usualmente lo monitorean por trimestre de gestación, siendo el primer trimestre el período desde la concepción hasta las 13 semanas de gestación. Iniciando cuando el gameto femenino es fecundado por el gameto masculino, inmediatamente inicia múltiples y complejas interacciones celulares formando el cigoto que contiene todo el material

genético de los padres; posteriormente se divide en un grupo de células denominado blastocisto que se implanta en el útero de la madre, 6 a 7 días después de la fecundación (74). Seguidamente, la formación de órganos internos y de la estructura externa, tal como los nervios cerebrales y olfatorios (75,76), el desarrollo de la columna vertebral (77), de los sistemas respiratorios y digestivos, los ojos, el corazón y sus arterias (78), de las extremidades superiores como el húmero (79), de las extremidades inferiores como el fémur (80). Luego se producen la organización y maduración del sistema nervioso central (81) y demás órganos, incluso se puede detectar movimiento respiratorio a partir de la onceava semana (82).

En suma, el primer trimestre podría decirse que es una etapa crucial, pues el feto adquiere la formación base de sus principales órganos. Entonces cuando investigamos sobre los contaminantes del aire que podrían afectar el desarrollo del feto, nos encontramos que la placenta no es una barrera hermética que protege completamente al feto, ya que un estudio encontró partículas de black carbón en las placentas, en mayor número aquellas del primer y segundo trimestre de gestación (83).

El plomo, el neurotóxico más ubicuo en la naturaleza también puede atravesar la placenta afectando el desarrollo del sistema nervioso central del feto. Si la madre tiene plomo en los huesos, entonces en el proceso de transferencia de calcio hacia el feto para la formación de su esqueleto, también le transfiere el plomo. Un estudio halló una relación inversa más

fuerte entre la exposición de plomo en el primer trimestre de gestación y el desarrollo neurológico del feto al nacer (84). Lo que evidencia que un temprano control prenatal podría prevenir los efectos negativos del plomo en los fetos al nacer.

Controles en torno a la presión arterial, diabetes gestacional, obesidad, enfermedades renales, etc., que mediante exámenes físicos y/o ultrasonido, el personal médico obstetra registra el movimiento fetal corporal y el ritmo cardíaco del feto, de acuerdo a las semanas de gestación (82). Son esenciales, especialmente en el segundo trimestre, es decir de la semana 14 hasta la semana 26, por lo que el personal de salud pone especial cuidado en controlar los desórdenes hipertensivos en la gestante, que comúnmente ocurren después de las 20 semanas de gestación y dependiendo del rango de severidad, puede complicar el embarazo poniendo en riesgo tanto la vida de la madre como del feto (85).

Un estudio sugirió asociación entre la exposición a $PM_{2.5}$ y el incremento de la presión arterial de la madre en el segundo trimestre de gestación y que posteriormente tiene efecto negativo en la presión arterial de esos niños a los 4 a 6 años de edad (86). En tanto, otro estudio halló asociación entre el incremento de presión arterial de la madre al estar expuesta al ozono y al PM_{10} , en el primer trimestre del embarazo(87).

Entre el segundo y tercer trimestre de gestación (periodo de la semana 27 hasta el parto), el volumen plasmático se incrementa y disminuye la hemoglobina ocasionando la anemia en la madre, que es otra complicación en el embarazo que puede ocasionar la muerte fetal o de la madre (88). Si a ello le sumamos la exposición a PM_{2.5} que se relaciona con un proceso inflamatorio sistemático que contribuye al estrés oxidativo, podría esperarse que se complique el embarazo (73).

En suma, las investigaciones apuntan que el primer y segundo trimestre de gestación es una ventana crítica para el feto. Sin embargo, los estudios sugieren que si bien el embarazo es toda una revolución de múltiples factores inherentes a la gestante, la contaminación del aire particularmente por CO, PM₁₀, NO₂, influye en la reducción del flujo sanguíneo que evita que la placenta envíe el adecuado suministro de oxígeno y moléculas esenciales para el desarrollo del feto, pero solo estaría afectando al crecimiento mas no la interrupción de la vida del feto (89).

3.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se justifica al hecho de resultados conflictivos al evaluar la asociación entre exposición a PM_{2.5} y muerte fetal. Teniendo en cuenta que Lima es una ciudad considerada una de las más contaminadas de América Latina sería un buen modelo de estudio para analizar esta asociación.

Diversas zonas de Lima se encuentran expuestas a altas concentraciones de $PM_{2.5}$ que superan los Estándares Nacionales de Calidad del Aire, así como los valores de referencia de la OMS, sin embargo, no se tiene conocimiento si contribuyen a los efectos adversos en el embarazo de las gestantes. Por ello, considerando las recientes investigaciones es inevitable pensar en una asociación con efectos adversos en el embarazo, específicamente con muerte fetal.

De continuar con umbrales permisivos, que no se ajustan a las recomendaciones de la OMS, se estaría poniendo en riesgo la fertilidad de la mujer aumentando la morbi-mortalidad del producto de la gestación. Hay aún mucho por investigar en el campo de la salud ambiental y su asociación con la salud materno-fetal.

Lima Norte y Lima Este son las zonas de mayor contaminación con $PM_{2.5}$ según datos históricos de SENAMHI, por lo que se debería esperar un mayor efecto sobre la salud que en las otras zonas de Lima Metropolitana.

Por ello se justifica el estudio tratando de demostrar si hay asociación entre la muerte fetal con la exposición a $PM_{2.5}$.

Se espera demostrar que las zonas de mayor contaminación con $PM_{2.5}$ como Lima Norte presenten también mayores tasas de muerte fetal, que aquellas zonas de Lima con menor contaminación con $PM_{2.5}$.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- Determinar la asociación entre muerte fetal y la exposición a $PM_{2.5}$ en gestantes residentes en las diferentes zonas de Lima Metropolitana y atendidas en dos hospitales entre 2010 y 2016.

4.2. Objetivos específicos

- Determinar la asociación entre muerte fetal y $PM_{2.5}$ controlando por edad gestacional.
- Determinar la asociación entre muerte fetal con exposición a $PM_{2.5}$ ajustadas por diferentes variables de las gestantes residentes en diferentes zonas de Lima Metropolitana.

5. METODOLOGIA

5.1. Diseño del estudio

Diseño ecológico de grupos múltiples, dado que la exposición a $PM_{2.5}$ no fue medida de manera individual, sino fue asignada por distrito de residencia de la gestante, en tanto que la valoración de la variable dependiente (muerte fetal) es una asignación individual.

5.2. Unidad de análisis

La unidad de análisis es la gestante.

5.3. Población de estudio

La población de estudio correspondió a las gestantes residentes en los 43 distritos de Lima Metropolitana atendidas en los Hospitales San Bartolomé y Santa Rosa.

5.3.1. Definiciones de grupos

En este estudio se encuentran dos grupos, nacido muerto y los nacidos vivos. Se define como un nacido muerto aquel sin signos de vida al momento de nacer, entre las 20 a 42 semanas de gestación. Y como nacido vivo aquel con un

tiempo de gestación similar al del nacido muerto, con una diferencia de ± 1 día de la de la fecha en que ocurrió la muerte.

5.3.2. Selección de grupos

Del Sistema Informático Perinatal (SIP) del Hospital San Bartolomé y del Hospital Santa Rosa se seleccionó aquellos registros de gestantes atendidas entre el 2010 al 2016.

Por cada nacido muerto se asignaron 04 nacidos vivos. El nacido muerto puede pertenecer a un hospital y el nacido vivo a otro hospital. Fueron pareados por fecha de parto y edad gestacional.

Con aquellos nacidos muertos que no tenían la misma fecha del nacido vivo, se optó por asignar a aquellos nacidos ± 1 días de la fecha de parto del nacido muerto.

5.3.3. Criterios de inclusión y de exclusión

5.3.3.1. Criterios de inclusión

Se establecieron cinco criterios de inclusión, siendo:

1. Periodo de estudio. Se seleccionaron solo gestantes con fechas de parto entre el 2010 al 2016.
2. Lugar de residencia. Se seleccionaron gestantes registradas como lugar de residencia los distritos de Lima Metropolitana.
3. Edad gestacional. Se seleccionó edad gestacional de 20 y menor de 43 semanas.
4. Peso del recién nacido. Se seleccionaron recién nacidos con más de 500 gramos.
5. Embarazo con feto único. Se seleccionaron aquellos partos de hijos únicos.

5.3.3.2. Criterios de exclusión

Se estableció como criterio de exclusión:

1. Datos faltantes y/o perdidos. Se excluyeron aquellos donde no registraron ubigeo y/o vacíos.

5.4. Materiales

Registro de los nacimientos del Sistema Informático Perinatal (SIP) de los Hospitales San Bartolomé y Santa Rosa del 2010 al 2016 y las estimaciones de concentraciones diarias de $PM_{2.5}$ ($\mu g/m^3$), los valores diarios de la temperatura ($^{\circ}C$) y humedad relativa (%) en Lima Metropolitana (36).

5.4.1. Descripción de la base de datos de PM_{2.5}

Las concentraciones diarias de PM_{2.5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) en Lima Metropolitana se tomaron de las estimaciones obtenidas del modelamiento avanzado estadístico que combinó las concentraciones diarias de la 10 estaciones de monitoreo de calidad del aire del SENAMHI y de las 06 estaciones de monitoreo de la Universidad Johns Hopkins en Lima Metropolitana, las concentraciones estimadas de PM_{2.5} del modelo de calidad del aire WRF-CHEM, la profundidad óptica del aerosol, las salidas de los modelos meteorológicos de meso escala y variables de uso de suelo.

Los datos de PM_{2.5} fueron asignados por distrito y se evaluaron también por zona como Lima Norte, Lima sur, Lima centro y Lima este.

5.5. Operacionalización de variables

5.5.1. Muerte fetal

Se definió como muerte fetal a todos los nacidos muertos entre las 20 y las 42 semanas de gestación.

Las variables y su definición operacional se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Definición de variables

Tipo de variable	Nombre de variable	Descripción	Tipo	Valores posibles	Escala de medición
Dependiente	Muerte fetal	Nacidos muertos sin evidencia de vida como respiración, latidos cardíacos y movimientos musculares	Cualitativa	1: Si 0: No	Cualitativa, dicotómica
Independiente	PM _{2.5}	Concentración diaria del material particulado menor de 2.5 micrómetros	Cuantitativa	0.1 a 300 µg/m ³	Continua, de razón
Covariantes	Edad de la madre	Edad de la gestante en años	Cuantitativa	Todas las edades fértiles	Cuantitativa, discreta, de razón
	Edad gestacional	Periodo de duración de la gestación en semanas	Cuantitativa	Min: 20 semanas Max: 42 semanas	Cuantitativa, discreta, de razón
	Sexo del feto	Género del nacido vivo o muerto	Cualitativa	1: Femenino 2: Masculino	dicotómica, nominal
	Número de abortos previos al presente parto	Número de abortos previos al presente parto	Cuantitativa	Min: 0 Max:	Continua, de intervalo
	Infección del tracto urinario durante el embarazo actual	Presencia de infección del tracto urinario durante el embarazo	Cualitativa	1: No 2: Si	Nominal, dicotómica

Tipo de variable	Nombre de variable	Descripción	Tipo	Valores posibles	Escala de medición
	Diabetes	Presencia de Diabetes en la gestante	Cualitativa	1: No 2: Si	Nominal, dicotómica
	Numero de control prenatales	Número de veces que la gestante realizó su control prenatal	Cuantitativa	Min:0 Max:20	Continua, de intervalo
	Preeclampsia del embarazo actual	Hipertensión crónica en la gestante	Cualitativa	1: No 2: Si	Nominal, dicotómica
	Estado civil	Situación jurídica social de la gestante	Cualitativa	1: casada 2: conviviente 3: soltera 4: otros	Nominal
	Distrito	Lugar de residencia que registra la gestante	Cualitativa	Códigos de ubigeo de Lima, desde 150101 hasta 150143	Nominal
	Nivel educativo	Nivel de instrucción de la gestante	Cualitativa	1: Sin estudios 2: Primaria 3: Secundaria 4: Superior universitaria 5: Superior técnica	Nominal, politómica
	Ocupación	Actividad laboral que realiza la gestante	Cualitativa	1: Ama de casa 2: Estudiante	Nominal

Tipo de variable	Nombre de variable	Descripción	Tipo	Valores posibles	Escala de medición
				3: Realiza labores manuales 4: Realiza labores profesionales	
	Índice de masa corporal	Indicador de obesidad basado en la talla y peso de la gestante	Cuantitativa	Min:0 Max:100	Continua, de intervalo

5.6. Consideraciones éticas

En fecha 11 de febrero del 2020, el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) mediante Constancia 120-04-20 aprobó la investigación de código SIDISI 201211 ya que cumplió con los estándares de la Universidad, los lineamientos científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador, la confidencialidad de los datos; por un periodo de cinco años, es decir hasta el 10 de febrero del 2025.

5.7. Análisis estadístico

Las bases de datos de gestantes atendidas en los Hospitales San Bartolomé Herrera y Santa Rosa y la base de datos de PM_{2.5} fueron proporcionadas en

Excel. Se realizó el análisis descriptivo (promedios, desviación estándar, mínimos, máximos) y el estadístico con el software Stata 12.

Primeramente, se realizó la cuantificación de los nacidos vivos y muertos, y de acuerdo a lo cinco criterios de inclusión. Posteriormente, se asignó a cada nacido muerto y cada nacido vivo el nivel de exposición de $PM_{2.5}$ por cada trimestre de gestación y durante todo el embarazo, según al distrito de residencia de la gestante. El primer trimestre se consideró el período desde concepción a 13 semanas de gestación, el segundo trimestre de la semana 14 a la 26 y el tercer trimestre como el período desde la semana 27 de gestación hasta el parto (9,70).

Es necesario señalar que, el término primer o segundo trimestre de embarazo no está referido al resultado o casos de muertes fetales, sino a la exposición materna a $PM_{2.5}$ durante el embarazo analizando por cada trimestre. Se quiere evaluar si la exposición a $PM_{2.5}$ durante el primer, segundo o tercer trimestre afecta la viabilidad fetal en fetos mayores de 20 semanas.

El análisis de la exposición a $PM_{2.5}$ por trimestres de gestación se realizó para conocer cual trimestre era más crítico para muerte fetal, también se analizó durante todo el periodo del embarazo para evaluar si la concentración diaria de $PM_{2.5}$ tenía un efecto a largo plazo. Para calcular la exposición de $PM_{2.5}$ por cada trimestre de gestación se promedió la concentración diaria de $PM_{2.5}$ de acuerdo al distrito de residencia de la gestante, desde la fecha de concepción hasta la fecha que ocurrió el deceso.

Por ejemplo, si la fecha de la muerte fetal acaeció en la semana 21, se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la fecha de concepción hasta la semana 13 (primer trimestre), luego se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la semana 14 hasta la semana 21 (segundo trimestre), obviamente no se calculó el tercer trimestre y finalmente, se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la fecha de concepción hasta la fecha de deceso, lo que representa todo el periodo gestacional.

En cambio, si la fecha de la muerte fetal acontenció en la semana 37, se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la fecha de concepción hasta la semana 13 (primer trimestre), luego se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la semana 14 hasta la semana 26.(segundo trimestre), seguidamente se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la semana 27 hasta la semana 37 (tercer trimestre) y finalmente se calculó la concentración diaria de $PM_{2.5}$ desde la fecha de concepción hasta la fecha de deceso, lo que representa todo el periodo gestacional.

Para determinar la asociación entre la muerte fetal y la exposición a $PM_{2.5}$, se utilizó la regresión logística condicional con un nivel de significancia de $p < 0.05$. Asimismo, se evaluó modelos incluyendo las covariables del estudio.

5.7.1. Análisis descriptivo

La tasa de muerte fetal en el Hospital San Bartolomé del 2010 al 2016 fue de 6 nacidos muertos por cada 1000 nacidos vivos, en tanto que en el Hospital Santa Rosa fue de 6.4 nacidos muertos por cada 1000 nacidos vivos. No se observó diferencia significativa entre ambos valores ($p>0.05$).

Los registros de ambos hospitales del 2010 al 2016 sumaron 42,537 nacimientos, entre nacidos vivos y nacidos muertos, de los cuales 280 fueron nacidos muertos y 42,066 fueron nacidos vivos. Seguidamente, se aplicaron los cinco criterios de exclusión: periodo de estudio, residencia, edad gestacional, peso del recién nacido y embarazo de feto único.

Figura 1. Flujograma de la población de estudio de los Hospitales San Bartolomé y Santa Rosa, Lima 2010 – 2016, por criterios de inclusión y exclusión



La base de datos contiene información de madres con lugares de residencia de distintas ciudades a nivel nacional y valores perdidos, por lo que solo se seleccionaron los nacimientos cuyas madres informaron que residían en uno de los 43 distritos de Lima Metropolitana, resultando la muestra en 262 nacidos muertos y 40, 859 nacidos vivos.

Respecto a la edad gestacional, se excluyeron aquellos con menos de 20 semanas y mayores de 42 semanas; asimismo, se excluyeron los datos faltantes ó perdidos, obteniendo 257 nacidos muertos y 40,716 nacidos vivos. Posteriormente, se aplicó el criterio de exclusión de peso del recién nacido, excluyendo a los menores de 500 gramos, obteniendo 255 nacidos muertos y 40, 442 nacidos vivos.

Finalmente, se excluyeron los partos múltiples, es decir los gemelos, para solo quedar con nacimientos únicos, resultando en 242 nacidos muertos y 39 497 nacidos vivos (Figura 1).

Posteriormente, se tuvo que descartar nacidos muertos debido que en ciertas fechas no se tenía información de $PM_{2.5}$ como para asignarle las concentraciones por trimestre y durante todo el embarazo. Obteniendo finalmente 126 nacido muertos; y dado que se establecieron 04 nacido vivos por cada nacido muerto, entonces finalmente se tuvo 504 nacidos vivos.

Las diferencias entre las variables de la gestación entre el grupo de muerte fetal y el grupo de vivos se analizaron a través de la prueba de chi cuadrado.

5.7.2. Modelo de regresión logística condicional

Se evaluó el *Odds ratio* de muerte fetal asociado a la exposición a PM_{2.5}, mediante la regresión logística condicional, para lo cual se asignó categorías a las siguientes variables:

- Exposición a PM_{2.5}: primer, segundo, tercer trimestre y durante todo el periodo gestacional. El primer trimestre se consideró el período desde concepción a 13 semanas de gestación, el segundo trimestre de la semana 14 a la 26 y el tercer trimestre como el período desde la semana 27 de gestación hasta el parto.

Es necesario acotar que “durante todo del periodo gestacional” se refiere al promedio de los trimestres que alcanzó a vivir el feto.

- Edad de la madre: de 15 a 20 años, de 21 a 34 años y mayores de 35 años.
- Estado marital: Con pareja, donde se agrupó aquellas gestantes casadas y convivientes; y Solas a las solteras
- Nivel educativo: Sin estudios, Educación básica, aquellas con nivel de primaria y secundaria; Educación superior/técnica, aquellas con profesiones y/o carreras técnicas.
- Ocupación de la madre: Se codificó considerando las distintas actividades que realizaba la gestante, agrupando en cuatro categorías: Ama de casa, Estudiante, Oficios y Profesionales. Con respecto a Oficios, se agrupó aquellas como recicladora, vendedora, cosmetóloga,

panadera, mesera, secretaria, técnica, auxiliar, independiente, etc. En tanto, en Profesionales, aquellas como ingeniera, abogada, contadora, administradora, supervisora, etc.

- Número de control prenatal: Se clasificó en Ninguno, de 02 a 5, considerado como regular dado que la Organización de la Salud y el Ministerio de Salud del Perú así lo establece, y Mayor de 6.
- Anemia: Se usó la clasificación de anemia durante el embarazo: sin anemia, Hb \geq 10.5 g/dL (segundo trimestre); \geq 11.0 g/dL (primer y tercer trimestre); anemia leve, Hb de 10 a 10.4 g/dL (segundo trimestre): Hb de 10-10.9 g/dl (primer y tercer trimestre); anemia moderada, Hb 7 a 9.9 g/dL; anemia severa, Hb $<$ 7 g/dL.
- Índice de masa corporal (IMC): Se generó mediante el cálculo basado en la talla y peso pre-gestacional de la madre ($IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$). Luego se usó la clasificación de IMC: Bajo peso $<$ 18.5 Kg/m², normal de 18.5-24.9, sobrepeso de 25-29.9, obesidad de 30-39.9 y obesidad extrema $>$ 40 Kg/m².
- Preeclampsia: Se generó esta variable agrupando las variables de preeclampsia no específica, severa, moderada y leve, además de eclampsia. En el análisis se clasifica como variable dicotómica de ausencia y presencia.

Todos los análisis se realizaron con un nivel de significancia de **p** menor de 0.05.

6. RESULTADOS

6.1. Concentraciones diarias de PM_{2.5} por Zonas de Lima del 2010 al 2016

En la Tabla 5, las concentraciones diarias de PM_{2.5} por zonas de Lima del 2010 al 2016 fueron más altas en Lima Norte ($22.96 \pm 4.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y Lima Este ($29.29 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en comparación a Lima Centro ($17.86 \pm 2.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y Lima Sur ($20.42 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Estos valores superan los valores de referencia de la OMS de $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y la norma peruana vigente para dicho periodo, también de $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (34), en la zona Este. Las zonas más críticas fueron la zona Norte y Este, con picos que alcanzaron los $48.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $60.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente. Las diferencias entre zonas fueron estadísticamente significativas.

Tabla 5. Concentraciones diarias de PM_{2.5} por zonas de Lima Metropolitana del 2010 al 2016

Zonas	Media	Mediana	P25	P75	Min	Max
Lima Norte	22.96 ± 4.3	22.63*	19.57	25.96	13.20	48.63
Lima Centro	17.86 ± 2.4	17.47*	16.22	19.08	11.27	35.34
Lima Sur	20.42 ± 3.4	19.31*	17.97	21.97	15.21	39.88
Lima Este	29.29 ± 4.5	28.47*	26.32	31.41	20.26	60.18

*p<0.001, valor P hallado con Kruskal-wallis, con Lima Norte vs demás zonas

6.2. Características descriptivas generales de los nacidos muertos y nacidos vivos

Las características de los nacidos vivos y nacidos muertos se presentan en la Tabla 6, donde edad de la gestantes de ambos grupos estuvieron entre los 21 a 34 años, siendo una edad adecuada para la gestacion, en comparacion a las más jóvenes y las más adultas, que son edades de riesgo durante el embarazo. Comparativamente aquellas con nacidos muertos fueron de mayor edad de la madre con nacidos vivos ($p = 0.009$).

En cuanto al nivel educativo, un importante 75.4% de las gestantes con nacidos muertos tuvieron educacion básica similar a lo observado en el grupo de gestantes con nacidos vivos (73%, $p > 0.05$); en menor medida se observó gestantes sin ningun tipo de estudios, en tanto que se aprecia que existieron gestantes con nivel educativo más alto, es decir educación superior y/o carreras técnicas.

La ocupación de la gestante en mayor medida correspondió a amas de casa, es decir aquellas que se dedica exclusivamente a las labores del hogar y del cuidado de los hijos, lo que nos muestra que aún es una sociedad tradicional. Sin embargo, tambien se observó gestantes que realizaban oficios o labores propias de sus profesiones durante su gestación, lo que indica que pertenecen a la poblacion economicamente activa (PEA) aportando en el sustento del hogar.

Conocer el nivel de hemoglobina en el primer control es obligatorio según la Ley peruana, sin embargo, lo ideal sería que al menos en cada trimestre se evalúen los niveles de Hb para asegurar un mejor control del embarazo; se tiene conocimiento que las gestantes son reacias al análisis de sangre por miedo o por dolor, y ello limita el hacer un seguimiento de la hemoglobina en los tres trimestres de la gestación. En base al nivel de hemoglobina en el primer control, se evaluó la anemia. La anemia fue más frecuente en las gestantes de nacidos muertos que en las gestantes con nacidos vivos ($p = 0,029$).

El 60% y 70% de gestantes con nacidos muertos y gestantes con nacidos vivos respectivamente, nunca tuvieron un aborto previo a la gestación en estudio, dado que en el Perú el aborto es ilegal, esta información de abortos podría tener sesgos. Menor control prenatal tuvieron las gestantes con nacidos muertos que las gestantes con nacidos vivos ($p = 0,002$).

Un porcentaje importante tuvieron de 01 a 05 controles prenatales, que son adecuados para llevar un embarazo, lo que indica que fueron gestantes responsables y dedicadas para llevar a buen término su gestación. Sin embargo, se apreció que un 31% de las gestantes con nacidos muertos no contaba con ningún control prenatal, que de acuerdo a estudios previos ésto es un factor de riesgo alto para morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Menor control prenatal tuvieron las gestantes con nacidos muertos que las gestantes con nacidos vivos ($p = 0,002$).

En general, ambos grupos presentaban valores bajos y similares porcentajes de diabetes, inflamación del tracto urinario y preeclampsia, por lo que podría decirse que fueron gestantes sanas. Las gestantes con nacidos muertos tuvieron menor proporción de diabetes que las gestantes con nacidos vivos ($p = 0,016$). En las otras variables no se observaron diferencias significativas.

Finalmente, sobre los recién nacidos, se encontró que el 59% de los nacidos muertos fueron femeninos y en los nacidos vivos fueron 52% masculinos, lo cual no es una diferencia significativa ($p = 0,028$).

Tabla 6. Características de los nacidos muertos y vivos en Lima del 2010 al 2016

Características		Nº gestantes con nacidos muertos (%)	Nº gestantes con nacidos vivos (%)	p value (chi2)
Edad madre	15 -20 años	18(14.3)	115(22.8)	0,009
	21-34 años	72(57.1)	299(59.3)	
	>35 años	36(28.6)	90(17.9)	
Estado marital	Con pareja	93(73.8)	381(75.6)	0,678
	sola	33(26.2)	123(24.4)	
Nivel educativo	Sin estudios	2(1.6)	3(0.6)	0,412
	Educación básica	95(75.4)	368(73.0)	

	Educación superior / técnica	29(23.0)	133(26.4)	
Ocupación de la madre	Ama de casa	109(86.5)	432(85.7)	0,718
	estudiante	4(3.2)	27(5.4)	
	Realiza oficios	11(8.7)	36(7.1)	
	profesional	2(1.6)	9(1.8)	
Anemia	Severa	8(6.4)	16(3.2)	0,029
	Moderada	9(7.2)	26(5.2)	
	Leve	5(3.9)	50(9.9)	
	Sin anemia	81(64.3)	412(81.7)	
IMC	Bajo peso	2(1.6)	21(4.2)	0,478
	Normal	59(46.0)	257(50.2)	
	Sobrepeso	48(35.7)	167(33.1)	
	Obesidad	17(16.6)	58(12.1)	
	Obesidad extrema	0	1(0.4)	
Abortos	Ninguno	76(60.3)	353(70.0)	0,109
	1	35(27.7)	108(21.4)	
	≥2	15(11.9)	43(8.5)	
Control prenatal	Ninguno	39(30.9)	87(17.3)	0,002
	De 01 a 05	43(34.1)	223(44.2)	
	>6	44(34.9)	194(38.5)	
Diabetes	No	119(94.4)	495(82.5)	0,016
	Si	7(5.5)	9(17.5)	
Preeclampsia	No	111(88.1)	464(92.1)	0,158
	Si	15(11.9)	40(7.9)	

Inflamación tracto urinario	No	118(92.9)	471(93.4)	0,936
	Si	8(7.1)	33(6.5)	
Sexo del recién nacido	Femenino	74(58.7)	241(47.8)	0,028
	Masculino	52(41.3)	263(52.2)	

6.3. Características descriptivas generales de nacidos muertos y nacidos vivos por trimestre de gestación y por zonas de Lima

De acuerdo al análisis estadístico descriptivo de la Tabla 7 y 8, se observaron más nacidos muertos y nacidos vivos en Lima Centro y Lima Norte. En cuanto a las concentraciones promedio de PM_{2.5} en cada periodo gestacional fueron más altos en Lima Norte y Lima Este.

Cuando se comparó la proporción de nacidos muertos/nacidos vivos se observó que fue mayor en Lima Sur con 0.5 y en Lima Centro 0.3, en tanto los valores más bajos fueron en Lima Este con 0.1 y Lima Norte con 0.2 ($p < 0.001$). Se esperaba que concordaran con los valores de PM_{2.5} donde fueron más altos; es decir en Lima Este y Lima Norte.

Al comparar con ANOVA los trimestres de exposición de PM_{2.5} en grupo de nacidos muertos, se hallaron diferencias significativas entre Lima Norte versus Lima Centro y Lima Este, similar patrón con el grupo de nacidos vivos. Por otro lado, al comparar la concentración de PM_{2.5} por trimestre entre grupos de nacidos

mueritos versus grupo de nacidos vivos por zonas, no se observó significancia estadística ($p>0.05$).

Tabla 7. Análisis estadístico descriptivo de los nacidos mueritos durante cada periodo de gestación en cada Zona de Lima del 2010 al 2016

Zonas de Lima	Muerte fetal	PM _{2.5} (µg/m ³)			
		I trimestre	II trimestre	III trimestre	todo periodo gestacional
Lima Norte	26(20.6)	22.38 ± 4.2 ^{*a}	22.75 ± 4.9 ^{**}	22.89 ± 5.4 ^{**}	22.73 ± 4.6 [*]
Lima Centro	77(61.1)	18.16 ± 1.5	18.52 ± 1.9	18.60 ± 1.6	18.38 ± 1.3
Lima Sur	12(9.5)	19.9 ± 1.7	20.02 ± 2.5	20.0 ± 3.4	19.95 ± 2.0
Lima Este	11(8.7)	29.8 ± 2.7	29.42 ± 3.9	28.40 ± 2.9	29.22 ± 2.5

Valores obtenidos como promedio ± DS. ANOVA * $p<0.001$ entre Lima Norte vs Lima Centro y Lima Este, ^aLima Norte vs Lima Sur $p<0.05$; ** $p<0.001$ entre Lima Norte vs Lima Centro y Lima Este.

Tabla 8. Análisis estadístico descriptivo de los nacidos vivos durante cada periodo de gestación en cada Zona de Lima del 2010 al 2016

Zonas de Lima	Nacidos vivos	PM _{2.5} (µg/m ³)			
		I trimestre	II trimestre	III trimestre	todo periodo gestacional
Lima Norte	143(28.4)	22.40 ± 5.0 [*]	21.82 ± 5.5 [*]	22.65 ± 5.6 [*]	22.68 ± 5.0 [*]
Lima Centro	279(55.4)	18.19 ± 1.5	18.52 ± 1.8	18.53 ± 1.9	18.41 ± 1.4
Lima Sur	23(4.5)	20.94 ± 2.8	21.10 ± 2.8	20.65 ± 3.0	20.92 ± 2.6
Lima Este	59(11.7)	30.94 ± 3.3	30.58 ± 3.7	30.11 ± 3.9	30.59 ± 2.5

Valores obtenidos como promedio ± DS*. ANOVA * $p<0.001$ entre Lima Norte vs Lima Centro y Lima Este

6.4. Asociación entre la muerte fetal y exposición a PM_{2.5} en gestantes residentes en las diferentes zonas de Lima Metropolitana y atendidas en dos hospitales entre el 2010 al 2016

Mediante un modelo de regresión logística condicional se evaluó la asociación entre muerte fetal y PM_{2.5} (Tabla 9). El OR = 0.96 (p = 0.094), nos indica que no hay asociación entre la exposición diaria a PM_{2.5} y la muerte fetal en gestantes residentes de las diferentes zonas de Lima atendidas en dos hospitales entre el 2010 al 2016.

Tabla 9. OR entre muerte fetal y PM_{2.5} en Lima del 2010 al 2016

Muerte fetal	Modelo crudo			
	OR	95%CI	Valor z	Valor p
PM _{2.5}	0.96	0.9189 1.007	-1.67	0.094

6.5. Asociación entre muerte fetal y exposición a PM_{2.5} controlado por edad gestacional

En la Tabla 10, se realizó un modelo ajustado donde se analizó la asociación entre muerte fetal y la exposición diaria a PM_{2.5} controlando la edad gestacional. No se observó asociación entre la exposición diaria PM_{2.5} y muerte fetal (p = 0.228); se observó asociación significativa e inversamente proporcional entre edad gestacional y muerte fetal, donde a mayor edad gestacional se observa menor muerte fetal (p=0.000). Edad materna, tener diabetes, control prenatal y el sexo del

recien nacido no estuvieron asociados con muerte fetal. La anemia se asocia con menor muerte fetal ($p= 0.022$).

Tabla 10. OR entre muerte fetal y PM_{2.5} controlado por edad gestacional, edad materna, control prenatal, diabetes, anemia y sexo del recién nacido en Lima del 2010 al 2016

Muerte fetal	Modelo ajustado				
	OR	95%CI		Valor z	Valor p
PM _{2.5}	0.97	.9191	1.0202	-1.21	0.228
Edad gestacional	0.48	.3382	.70244	-3.85	0.000
Edad materna					
15 -20 años	1.61	.8534	3.0709	1.47	0.140
21-34 años	1.0.				
>35 años	1.45	.8408	2.4961	1.34	0.182
Control pre natal					
Ninguno	1.62	.8534	3.070	1.47	0.140
De 01 a 05	1.0				
>6	1.45	.8408	2.496	1.34	0.182
Con anemia	0.72	.5491	.9553	-2.28	0.022
Sin anemia	1.0				
Con diabetes	1.0				
Sin diabetes	2.92	.8711	9.8016	1.74	0.082
Sexo del recién nacido					
Femenino	0.62	.3899	1.004	-1.94	0.052
Masculino	1.0				

6.6. Asociación entre muerte fetal con exposición a PM_{2.5} ajustadas por diferentes variables de las gestantes residentes en diferentes zonas de Lima Metropolitana

Mediante un modelo de regresión logística condicional se evaluó la asociación entre muerte fetal y la exposición promedio diaria de PM_{2.5} en cada trimestre de gestación y la exposición a PM_{2.5} durante todo el periodo gestacional. No se observó asociación entre la exposición de PM_{2.5} por trimestre de embarazo con la muerte fetal, ni cuando se evaluó la exposición durante todo el periodo gestacional (Tabla 11). Los valores de OR del IC95% para primer, segundo y tercer trimestre, así como para toda la gestación cruzan la unidad.

Tabla 11. OR entre muerte fetal y PM_{2.5} en Lima del 2010 al 2016

Variables	OR			
	I trimestre	II trimestre	III trimestre	Todo periodo gestacional
PM _{2.5}	0.97(0.92 1.01)	0.96(0.92 1.01)	0.97(0.92 1.01)	0.96(0.92 1.01)

Controlado por temperatura, humedad relativa, control pre natal, edad, preeclampsia, trabajo estudio, anemia, diabetes, IMC, estado civil

7. DISCUSIÓN

Nuestro periodo de estudio abarcó del 2010 al 2016, donde las concentraciones alcanzaron picos de $PM_{2.5}$ en Lima Norte ($48.63 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y Lima Este ($60.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$) que estuvieron por encima de los permitidos por la OMS ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y del MINAM ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$), sin embargo, no se encontró asociación con la muerte fetal OR 0.96 (IC del 95%: 0.91;1.0). En este estudio el diseño emplea todas las muertes fetales y todos los partos a término. En tanto que otros estudios las concentraciones de $PM_{2.5}$ fueron de $15.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en un periodo de 6 años en California, Estados Unidos donde el OR fue 1.06 (IC del 95%: 0.99, 1.13), resultado no significativo (9) o como en Yancheng, China donde alcanzaron $87.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, en un periodo de estudio de solo 2 años y resultó un RR 1.14 (IC del 95%: 1.08–1.20) (70) . Los tres estudios refieren a ciudades cercana a la zona costera, sin embargo cada una es particular debido a las condiciones meteorológicas y los tipo de fuentes contaminantes que predominan en dichas ciudades. En nuestro caso, la ciudad de Lima se encuentra bajo la influencia del Anticiclón del Pacífico Sur durante todo el año, lo que resulta en vientos predominantes del sur y suroeste y una estabilidad atmosférica persistente que sumado al pésimo parque automotor cuyas emisiones vehiculares contribuyen al 70% de la contaminación del aire conducen a altas concentraciones tanto de PM_{10} y $PM_{2.5}$ (32,36).

Al evaluar la asociación entre la exposición de $PM_{2.5}$ por trimestres de gestación y muerte fetal tampoco se encontró asociación, OR ajustado 0.97 (IC del 95%: 0.92; 1.01) en el primer trimestre, 0.96(IC del 95%: 0.92;1.01) en el segundo trimestre y

0.97(IC del 95%: 0.92 ;1.01) en el tercer trimestre, pero al menos fueron más alentadores que los hallados en un estudio previo, que fueron OR ajustado 0,77 (IC del 95%: 0,58; 1,02) en el primer trimestre y 0,80 (IC del 95%: 0,62; 1,04), en el segundo trimestre. Sin embargo, si encontraron un aumento del 42% del riesgo de muerte fetal en el tercer trimestre: 1,42(1, 06,1,91) (14).

Si nosotros encontramos OR ajustado 0.97 (IC del 95%: 0.92; 1.01) en el primer trimestre y 0.96 (IC del 95%: 0.92; 1.01) durante todo el periodo gestacional, otro estudio encontró similar resultado de OR 0.91 (0.77, 1.07) y 1.08 (0.75, 1.55); en el primer trimestre y durante todo el periodo gestacional de exposición a PM_{2.5}, respectivamente; los resultados fueron similares cuando analizaron también el PM₁₀, SO₂, NO_x y CO. No obstante, al evaluar la exposición a ozono obtuvieron OR 1.18 (1.00, 1.39) en el primer trimestre y 1.39 (1.05, 1.84) durante todo el periodo gestacional (55).

Los resultados fueron mejores cuando otros autores ajustaron el modelo incluyendo dos contaminantes como el PM_{2.5} y el O₃ cuyo OR fue 1.05(0.98, 1.12) o entre el O₃ y el NO₂ que obtuvieron OR 1.08 (1.03, 1.13), sin embargo, tampoco fueron significativos (9). En nuestro estudio no se incluyó otros contaminantes de aire como el ozono o dióxido de nitrógeno porque no se tenían datos ni *in situ* ni modelados para el periodo de estudio.

Menor número de controles prenatales se asocia a muerte fetal OR 1.62 (IC del 95%: 0.85;3.0), confirmando resultados de otros estudios donde encontraron que las gestantes que tuvieron cuatro visitas de atención prenatal tenían un 62% menos

de riesgo de muerte fetal que las probabilidades de una madre que tiene menos de cuatro controles prenatales, o aquellas madres sin controles prenatales tenía el doble de riesgo de muerte fetal (90,91)

Gestantes de > 35 años tienen más proporción de muertes fetales que aquellas de menor edad en nuestro estudio encontramos OR 1.45(IC del 95%: 0.84;2.49) similar que otro estudio donde gestantes > 35 años encontraron OR 1.3 (IC del 95%: 0.8-2.0), además no se encontró asociación con nivel educativo de la gestante confirmando estudios previos (92)

Este estudio muestra que hay más gestantes con anemia moderada y severa en el grupo de nacidos muertos que en el grupo de nacidos vivos, pero no se encontró asociación entre anemia y muerte fetal OR 0.72 (IC del 95%: 0.59;0.95), tal como otro estudio con OR 1.4(IC del 95%: 0.8-2.3) (92), en tanto que otro estudio si muestra asociación de muerte fetal con anemia RR 1.14(IC del 95%: 1.02;1.28) (93).

En el presente estudio el mayor número de nacidos muertos fueron de sexo femenino (58.7%), en tanto que en los nacidos vivos predominó el sexo masculino (52.2%). En la literatura se muestra que la muerte fetal es mayor para el sexo masculino, alrededor del 63.5% (94,95). Por otro lado, en nuestro estudio hubo más nacidos vivos con madres con diabetes gestacional (17.5%) que aquellas con muerte fetal (5.5%). La literatura muestra mayor asociación de muerte fetal con diabetes

gestacional (96). A excepción del sexo, las variables asociadas a muerte fetal son prevenibles.

El mayor número de muerte fetales fueron registradas en Lima Centro (61.1%), aún con una exposición a PM_{2.5} de 18.38± 1.3 µg/m³ baja comparada a la de Lima Norte de 22.73 ± 4.6 µg/m³ donde las muertes fetales fueron solo de 20.6%. Existen estudios que tratan de sugerir que depende de la composición química del PM_{2.5} para obtener asociación con la muerte fetal, porque algunos son más tóxicos que otros dependiendo del tipo de fuente contaminante. En California, Estados Unidos encontraron una asociación entre muerte fetal y emisiones vehiculares OR 1.06 (IC del 95%: 1.01; 1.12), con resuspensión del suelo OR 1.11 (IC del 95%: 1.06; 1.15) y con la quema de biomasa OR 0.91 (IC del 95%: 0.87; 0.95 (97). En tanto que un estudio en Texas, Estados Unidos solo se observó un modesto aumento en el riesgo de muerte fetal para el zinc contenido en PM_{2.5} OR 1.11 (IC del 95%: 1.02; 1.21), (105). Con tales antecedentes podríamos sugerir que la composición química del PM_{2.5} en Lima quizás no lo es suficientemente tóxico como para provocar muerte fetal.

Hasta hace poco se pensaba que la placenta era impenetrable pero la presencia de nanopartículas de metales de zinc, níquel, aluminio, cromo, plata, berilio, cobalto, silicio y titanio en el líquido amniótico demuestra lo contrario (104), sugiriendo que por la respiración de la madre sucede la translocación de nanopartículas de black carbon a la placenta tanto a partos a término como a partos prematuros espontáneos, lo que podría ser una explicación plausible de los efectos perjudiciales

observados de la contaminación del aire por partículas en el desarrollo fetal más allá del aumento de la inflamación sistémica materna en respuesta a la acumulación de partículas en los pulmones (83). Esto nos sugiere que deberíamos enfocarnos más en la composición química del PM_{2.5}.

El plomo y mercurio en PM₁₀ son los únicos metales tóxicos regulados en el ECA aire de Perú. En vista que aún falta la regulación de otros metales pesados la DIGESA toma como referencia los Criterios de calidad del aire de Canadá que tienen valores referenciales de metales pero en base a PM₁₀, a pesar que el PM_{2.5} es un contaminante más crítico para la salud humana. Por otro lado, el Perú forma parte de la Coalición del Clima y Aire Limpio, donde se compromete a reducir las emisiones de black carbon de motores y vehículos diésel, por lo que se debe regular dicho contaminante y cumplir con los compromisos internacionales del país.

Casi un tercio de la población peruana quema biocombustibles para cocinar. El cocinar con combustible de biomasa también se caracteriza por afectar el peso del recién nacido (102) y se ha sugerido que algunos de los efectos sobre el feto puede deberse a una alteración en la función placentaria como por ejemplo se ha observado trombosis fetal como un efecto de la cocina con combustible de biomasa (102,103); así, se ha encontrado asociación entre el uso de cocina de biomasa con bajo peso al nacer pero no con partos pre-términos. Este estudio no contó con información sobre la exposición de la gestante a contaminación del aire intradomiciliaria, en cuanto a cocinar con bioamasa.

Diferentes estudios evaluados en una investigación sistemática mostraron el efecto de $PM_{2.5}$ sobre la tasa de partos pre-términos, bajo peso al nacer y muerte fetal, en diferentes ciudades del Estados Unidos (99). En Lima Metropolitana se ha demostrado también una asociación entre $PM_{2.5}$ y bajo peso al nacer, aunque los datos respecto a parto pre-término fueron inconsistentes (100). También se ha observado una asociación entre exposición prenatal a $PM_{2.5}$ con riesgo de defecto cardíaco congénito (101). Al parecer la exposición a $PM_{2.5}$ en Lima es suficiente para provocar bajo peso al nacer pero no muerte fetal. Replicar la investigación con metales contenidos en el $PM_{2.5}$ y en black carbon, ya que ambas están más asociadas a la combustión de combustibles fósiles (106), sería necesario para desarrollar investigaciones más profundas que permitan dilucidar sobre su influencia en los mecanismos biológicos de los efectos adversos en el embarazo.

8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Las fortalezas de este estudio, son:

1. Este es el primer estudio de asociación entre muerte fetal y $PM_{2.5}$ en el Perú, que sienta las bases de la evaluación del contaminante más crítico para la ciudad de Lima y su influencia en uno de los efectos adversos en el embarazo poco estudiados en nuestro país.
2. Incluye exposiciones a $PM_{2.5}$ por cada trimestre de gestación y durante todo el embarazo en Lima Norte y Lima Este donde los valores superan la norma de OMS y de MINAM. Estos valores de $PM_{2.5}$ incluso están por encima de los estudios sobre el tema que aparecen en la literatura. A pesar de ser más alta la exposición no se ha observado asociación entre $PM_{2.5}$ y muerte fetal.
3. Nuestro estudio tiene la particularidad de utilizar como grupo control a los nacidos vivos en la fecha de parto del grupo de nacidos muertos. Esto permitió controlar en el diseño la edad gestacional.
4. La regresión logística condicional permitió un análisis más eficiente al buscar la asociación entre muerte fetal y exposición a $PM_{2.5}$ por estratificación de las otras variables potencialmente confusoras.

Las debilidades de este estudio, son:

1. La exposición a $PM_{2.5}$ no fue medida de manera individual, sino fue asignada por distrito de residencia de la gestante.
2. Se evaluó la muerte fetal vs la no muerte fetal.
3. Este tipo de diseño ecológico no permite encontrar una causalidad, solo asociación entre muerte fetal y exposición a $PM_{2.5}$.
4. Debido a las restricciones por la pandemia por COVID-19 no se consiguió información de más hospitales.

9. CONCLUSIONES

1. Se observó que el mayor número de muertes fetales fue en Lima Centro en tanto que el menor en número de muertes fetales fue en Lima Sur y Lima Este, aun cuando la mayor concentración de $PM_{2.5}$ se observó en Lima Este y la menor en Lima Centro.
2. No se observó asociación entre muerte fetal y la exposición a $PM_{2.5}$ en gestantes residentes en las diferentes zonas de Lima Metropolitana y atendidas en dos hospitales entre 2010 y 2016.
3. No se observó asociación entre muerte fetal y la exposición a $PM_{2.5}$ luego de controlar por edad gestacional.
4. No se observó asociación entre la muerte fetal y la exposición a $PM_{2.5}$ ajustada con otras variables de las gestantes residentes en las diferentes zonas de Lima Metropolitana.

10. RECOMENDACIONES

1. Replicar la investigación incluyendo otros contaminantes del aire como PM₁₀, SO₂, NO₂ y/o O₃, ya que agregándolo al modelo estadístico podría mejorar los resultados.
2. Promover investigación en salud ambiental con relación a metales pesados en PM_{2.5} y del black carbón.

11. REFERENCIAS

1. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N (Nil), et al. The Lancet Commission on pollution and health. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 462–512.
2. West JJ, Cohen A, Dentener F, Brunekreef B, Zhu T, Armstrong B, et al. “What We Breathe Impacts Our Health: Improving Understanding of the Link between Air Pollution and Health.” *Environ Sci Technol* [Internet]. 2016 May 17 [cited 2020 Feb 8];50(10):4895–904. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.5b03827>
3. International Agency for Research on Cancer. Air Pollution and Cancer [Internet]. Vol. 161, International Agency for Research on Cancer. Lyon, France; 2013. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Air-Pollution-And-Cancer-2013>
4. Xue T, Zhu T, Geng G, Zhang Q. Association between pregnancy loss and ambient PM_{2.5} using survey data in Africa: a longitudinal case-control study, 1998–2016. *Lancet Planet Heal*. 2019 May 1;3(5):e219-ee225.
5. Ahmed I, Ali SM, Amenga-Etego S, Ariff S, Bahl R, Baqui AH, et al. Population-based rates, timing, and causes of maternal deaths, stillbirths, and neonatal deaths in south Asia and sub-Saharan Africa: a multi-country prospective cohort study. *Lancet Glob Heal*. 2018 Dec 1;6(12):e1297–308.
6. Liu A, Qian N, Yu H, Chen R, Kan H. Estimation of disease burdens on preterm births and low birth weights attributable to maternal fine particulate matter exposure in Shanghai, China. *Sci Total Environ* [Internet]. 2017 Dec 31 [cited 2019 Nov 9];609:815–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28768214>
7. Qian Z, Liang S, Yang S, Trevathan E, Huang Z, Yang R, et al. Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Mar 1;219(2):195–203.
8. Yuan L, Zhang Y, Wang W, Chen R, Liu Y, Liu C, et al. Critical windows for maternal fine particulate matter exposure and adverse birth outcomes: The Shanghai birth cohort study. *Chemosphere* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2019 Nov 9];240:124904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31550593>
9. Green R, Sarovar V, Malig B, Basu R. Association of stillbirth with ambient air pollution in a california cohort study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):874–82.
10. Penelupoi AP, Gouveia N, Mechado Pérez RP, de Souza MR, Alencar GP, Novaes HM, et al. Traffic-related air pollution and perinatal mortality: A case-control study. *Environ Health Perspect*. 2009;117(1):127–32.
11. Parker JD, Rich DQ, Glinianaia S V, Leem JH, Wartenberg D, Bell ML, et al. The International Collaboration on Air Pollution and Pregnancy Outcomes: initial results. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Nov 9];119(7):1023–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306972>
12. Zuo B, Liu C, Chen R, Kan H, Sun J, Zhao J, et al. Associations between short-term exposure to fine particulate matter and acute exacerbation of asthma in Yancheng, China. *Chemosphere* [Internet].

- 2019;237(166):124497. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124497>
13. Pereira G, Bell ML, Lee HJ, Koutrakis P, Belanger K. Sources of fine particulate matter and risk of preterm birth in connecticut, 2000-2006: A longitudinal study. *Environ Health Perspect*. 2014 Oct 1;122(10):1117–22.
 14. Defranco E, Hall E, Hossain M, Chen A, Haynes EN, Jones D, et al. Air Pollution and Stillbirth Risk : Exposure to Airborne Particulate Matter during Pregnancy Is Associated with Fetal Death. 2015;21:1–12.
 15. Combes A, Franchineau G. Fine particle environmental pollution and cardiovascular diseases. *Metabolism* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 8]; Available from: <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069636854&doi=10.1016%2Fj.metabol.2019.07.008&partnerID=40&md5=ceb07dd9856542fa09be2fc427cb6f5b>
 16. Tsuda A, Henry FS, Butler JP. Particle transport and deposition: Basic physics of particle kinetics. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1437–71.
 17. Borge R, Requia WJ, Yagüe C, Jhun I, Koutrakis P. Impact of weather changes on air quality and related mortality in Spain over a 25 year period [1993–2017]. *Environ Int* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 8];133:105272. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016041201930248X>
 18. Arora P, Jain S. Estimation of organic and elemental carbon emitted from wood burning in traditional and improved cookstoves using controlled cooking test. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2015 Mar 17 [cited 2019 Nov 1];49(6):3958–65. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689056>
 19. Balsa AI, Caffera M, Bloomfield J. Exposures to Particulate Matter from the Eruptions of the Puyehue Volcano and Birth Outcomes in Montevideo, Uruguay. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Nov [cited 2019 Nov 1];124(11):1816–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27152597>
 20. Midander K, Elihn K, Wallén A, Belova L, Karlsson AKB, Wallinder IO. Characterisation of nano- and micron-sized airborne and collected subway particles, a multi-analytical approach. *Sci Total Environ*. 2012 Jul 15;427–428:390–400.
 21. Byeon SH, Willis R, Peters TM. Chemical characterization of outdoor and subway fine (PM_{2.5–1.0}) and coarse (PM_{10–2.5}) particulate matter in Seoul (Korea) by computer-controlled scanning electron microscopy (CCSEM). *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Feb 13;12(2):2090–104.
 22. de Almeida Albuquerque TT, de Fátima Andrade M, Ynoue RY, Moreira DM, Andreão WL, dos Santos FS, et al. WRF-SMOKE-CMAQ modeling system for air quality evaluation in São Paulo megacity with a 2008 experimental campaign data. *Environ Sci Pollut Res*. 2018 Dec 1;25(36):36555–69.
 23. Galvão ES, D’Azeredo Orlando MT, Santos JM, Lima AT. Uncommon chemical species in PM_{2.5} and PM₁₀ and its potential use as industrial and vehicular markers for source apportionment studies. *Chemosphere* [Internet]. 2019 Sep 24 [cited 2019 Nov 1];240:124953. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31574435>
24. Qiu Z, Wang W, Zheng J, Lv H. Exposure assessment of cyclists to UFP and PM on urban routes in Xi'an, China. *Environ Pollut* [Internet]. 2019 Jul [cited 2019 Nov 1];250:241–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30999201>
 25. Xing DF, Xu CD, Liao XY, Xing TY, Cheng SP, Hu MG, et al. Spatial association between outdoor air pollution and lung cancer incidence in China. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Oct 26 [cited 2019 Nov 1];19(1):1377. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31655581>
 26. IQ Air. 2018 WORLD AIR QUALITY REPORT Region & City PM2.5 Ranking. 2018;1–22.
 27. MINAM. Resolucion Ministerial339-2012-MINAM. Normas Legales El Peruano. 2012;
 28. Sanchez-Ccoyllo O, Ordoñez-Aquino C. Evaluación de la Calidad del Aire en Lima Metropolitana 2015. 2016.
 29. Gonzales G, Zevallos A, Gonzales-Castañeda C, Nuñez D, Gastañaga C, Cabezas C, et al. Artículo de Revisión ENVIRONMENTAL POLLUTION , CLIMATE VARIABILITY AND CLIMATE CHANGE : A REVIEW OF HEALTH IMPACTS ON THE PERUVIAN. *Rev Peru Med Exp Salud Public*. 2014;31(3):547–56.
 30. Sánchez O, Ordoñez C, Aliaga R, Ordoñez J. Determinación Cuantitativa De Fuentes De Material Particulado En La Atmosfera Dela Ciuda De Lima-Perú. 2013.
 31. Ordóñez-Aquino C, Sánchez-Ccoyllo O. Characterization of the PM2,5 chemical - morphological in Lima metropolitan with scanning electronic microscopy (SEM) (In Spanish). *Acta Nov*. 2017;8:397–420.
 32. Sánchez-Ccoyllo OR, Ordoñez-Aquino CG, Muñoz ÁG, Llacza A, Andrade MF, Liu Y, et al. Modeling Study of the Particulate Matter in Lima with the WRF-Chem Model: Case Study of April 2016. *Int J Appl Eng Res IJAER* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 10];13(11):10129–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31289426>
 33. PCM. Decreto Supremo N ° 074-2001-PCM Reglamento de los Estandares Nacionales Ambientales para aire. Normas Legales El Peruano. 2001;1–16.
 34. MINAM. Decreto Supremo 003-2008- MINAM, Estandares de Calidad Ambiental para aire. Normas Legales El Peruano. 2008;2–5.
 35. MINAM. Estándares de Calidad Ambiental (ECA) para Aire y establecen Disposiciones Complementarias. Normas Legales El Peruano. 2017;6–9.
 36. Vu BN, Sánchez O, Bi J, Xiao Q, Hansel NN, Checkley W, et al. Developing an advanced PM2.5 exposure model in Lima, Peru. *Remote Sens*. 2019;11(6).
 37. Carbajal-Arroyo L, Barraza-Villarreal A, Durand-Pardo R, Moreno-Macías H, Espinoza-Laín R, Chiarella-Ortigosa P, et al. Impact of traffic flow on the asthma prevalence among school children in Lima, Peru. *J Asthma* [Internet]. 2007 Apr [cited 2019 Nov 12];44(3):197–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454338>
 38. Bouazza N, Foissac F, Urien S, Guedj R, Carbajal R, Tréluyer JM, et al. Fine particulate pollution and asthma exacerbations. *Arch Dis Child*. 2018

- Sep 1;103(9):828–31.
39. Khalili R, Bartell SM, Hu X, Liu Y, Chang HH, Belanoff C, et al. Early-life exposure to PM 2.5 and risk of acute asthma clinical encounters among children in Massachusetts: A case-crossover analysis. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2018 Feb 21;17(1).
 40. Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, Liu Y, Chang HH, Belanoff C, et al. Chronic PM2.5 exposure and risk of infant bronchiolitis and otitis media clinical encounters. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Aug 1;220(6):1055–63.
 41. Zhang CY, Zhang A. Climate and air pollution alter incidence of tuberculosis in Beijing, China. *Ann Epidemiol*. 2019 Sep;37:71–6.
 42. Morales-Ancajima VC, Tapia V, Vu BN, Liu Y, Alarcón-Yaquette DE, Gonzales GF. Increased Outdoor PM 2.5 Concentration Is Associated with Moderate/Severe Anemia in Children Aged 6–59 Months in Lima, Peru . *J Environ Public Health*. 2019 Jul 24;2019:1–8.
 43. Gutiérrez-Avila I, Rojas-Bracho L, Riojas-Rodríguez H, Kloog I, Just AC, Rothenberg SJ. Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality Associated with Acute Exposure to PM 2.5 in Mexico City. *Stroke*. 2018 Jul 1;49(7):1734–6.
 44. Stieb DM, Shutt R, Kauri L, Mason S, Chen L, Szyszkowicz M, et al. Cardio-Respiratory Effects of Air Pollution in a Panel Study of Outdoor Physical Activity and Health in Rural Older Adults. *J Occup Environ Med*. 2017 Apr 1;59(4):356–64.
 45. Mannucci PM, Harari S, Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica* [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2019 Nov 12];haematol.2019.225086. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.225086>
 46. Murtas R, Russo AG. Effects of pollution, low temperature and influenza syndrome on the excess mortality risk in winter 2016-2017. *BMC Public Health*. 2019 Nov 4;19(1):1445.
 47. Sun X, Luo X, Zhao C, Chung Ng RW, Lim CED, Zhang B, et al. The association between fine particulate matter exposure during pregnancy and preterm birth: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 18;15(1).
 48. Pereira G, Bracken MB, Bell ML. Particulate air pollution, fetal growth and gestational length: The influence of residential mobility in pregnancy. *Environ Res* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Nov 9];147:269–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918840>
 49. Pereira G, Bell ML, Lee HJ, Koutrakis P, Belanger K. Sources of fine particulate matter and risk of preterm birth in Connecticut, 2000-2006: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Nov 9];122(10):1117–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911470>
 50. DeFranco E, Moravec W, Xu F, Hall E, Hossain M, Haynes EN, et al. Exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with preterm birth: A population-based cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2016 Jan 15;15(1).
 51. Rappazzo KM, Daniels JL, Messer LC, Poole C, Lobdell DT. Exposure to

- Elemental Carbon, Organic Carbon, Nitrate, and Sulfate Fractions of Fine Particulate Matter and Risk of Preterm Birth in New Jersey, Ohio, and Pennsylvania (2000-2005). *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Nov 9];123(10):1059–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910280>
52. Cândido da Silva AM, Moi GP, Mattos IE, Hacon S de S. Low birth weight at term and the presence of fine particulate matter and carbon monoxide in the Brazilian Amazon: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014 Sep 6 [cited 2019 Nov 9];14:309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193316>
 53. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. State Definitions and Reporting Requirements [Internet]. 1997 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/misc/itop97.pdf>
 54. Dastoorpoor M, Idani E, Goudarzi G, Khanjani N. Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: a time-series study. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Nov 9];25(6):5447–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214476>
 55. Mendola P, Ha S, Pollack AZ, Zhu Y, Seeni I, Kim SS, et al. Chronic and Acute Ozone Exposure in the Week Prior to Delivery Is Associated with the Risk of Stillbirth. 2017;
 56. Cartlidge PHT, Stewart JH. Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Lancet*. 1995 Aug 19;346(8973):486–8.
 57. Hidalgo-Lopezosa P, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM, Luque-Carrillo P, Rodríguez-Muñoz PM, Rodríguez-Borrego MA. Factors associated with late fetal mortality. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jun 1;297(6):1415–20.
 58. Rouse CE, Eckert LO, Babarinsa I, Fay E, Gupta M, Harrison MS, et al. Spontaneous abortion and ectopic pregnancy : Case definition & guidelines for data collection , analysis , and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(48):6563–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.047>
 59. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Vol. 387, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 587–603.
 60. Smith LK, Hindori-Mohangoo AD, Delnord M, Durox M, Szamotulska K, Macfarlane A, et al. Quantifying the burden of stillbirths before 28 weeks of completed gestational age in high-income countries: a population-based study of 19 European countries. *Lancet*. 2018 Nov 3;392(10158):1639–46.
 61. Stembera Z, Velebil P. [How the acceptance of WHO definition on stillbirth influences perinatal mortality in the Czech Republic]. *Ces Gynecol*. 2005 Nov;70(6):407–10.
 62. World Health Organization. Verbal Autopsy Standards: The 2016 WHO verbal autopsy instrument. 2016;1–143. Available from: <https://www.who.int/healthinfo/statistics/verbalautopsystandards/en/>
 63. Uneke CJ, Uro-Chukwu HC, Chukwu OE. Validation of verbal autopsy methods for assessment of child mortality in sub-saharan africa and the

- policy implication: A rapid review. Vol. 33, Pan African Medical Journal. African Field Epidemiology Network; 2019.
64. Silver R. Fetal Death. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):153–67.
 65. Huiza L, Pacora P, Ayala M, Buzzio Y. La muerte fetal y la muerte neonatal tienen origen multifactorial. *An la Fac Med la Univ Nac Mayor San Marcos.* 2003;64(1):13–20.
 66. Ingar J, Advincula I, Limay O, Huertas E, Castillo W, Ventura W, et al. CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE FETUS AND OF THE. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2017;6(1):53–8.
 67. Lawn JE, Yakoob MY, Haws RA, Soomro T, Darmstadt GL, Bhutta ZA. BMC Pregnancy and Childbirth review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;17(9):1–17.
 68. Reinebrant H, Leisher S, Coory M, Henry S, Wojcieszek AM, Gardener G, et al. Making stillbirths visible : a systematic review of globally reported causes of stillbirth. *R Coll Obstet Gynaecol.* 2017;(125):212–24.
 69. INEI. *Endes 2018.* 2019;53(9):1689–99.
 70. Zang H, Cheng H, Song W, Yang M, Han P, Chen C, et al. Ambient air pollution and the risk of stillbirth: a population-based prospective birth cohort study in the coastal area of China. *Environ Sci Pollut Res.* 2019 Mar 8;26(7):6717–24.
 71. Rammah A, Whitworth KW, Han I, Chan W, Symanski E. Time-Varying Exposure to Ozone and Risk of Stillbirth in a Nonattainment Urban Region. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2019 Nov 9];188(7):1288–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111863>
 72. Ha S, Sundaram R, Buck Louis GM, Nobles C, Seeni I, Sherman S, et al. Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(1):148–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.037>
 73. Nääv Å, Erlandsson L, Isaxon C, Åsander Frostner E, Ehinger J, Sporre MK, et al. Urban PM2.5 Induces Cellular Toxicity, Hormone Dysregulation, Oxidative Damage, Inflammation, and Mitochondrial Interference in the HRT8 Trophoblast Cell Line. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2020 Aug 18];11:75. Available from: [/pmc/articles/PMC7080655/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3406655/)
 74. Cioffi A. Early human embryonic development: individuation before implantation. *Linacre Q.* 1995;62(1):70–3.
 75. Bossy J. Development of olfactory and related structures in staged human embryos. *Anat Embryol (Berl)* [Internet]. 1980 [cited 2019 Nov 9];161(2):225–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7469043>
 76. O’Rahilly R, Müller F. The longitudinal growth of the neuromeres and the resulting brain in the human embryo. *Cells Tissues Organs* [Internet]. 2013 [cited 2019 Nov 9];197(3):178–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183269>
 77. Chen P-J, Wozniak W. Early development of the costovertebral joints. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 9];176:213–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744493>
 78. Yamada S, Itoh H, Uwabe C, Fujihara S, Nishibori C, Wada M, et al.

- Computerized three-dimensional analysis of the heart and great vessels in normal and holoprosencephalic human embryos. *Anat Rec (Hoboken)* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Nov 9];290(3):259–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525942>
79. Woźniak W, Bruska M. The length of the humerus in human embryos at developmental stages 18-23. *Folia Morphol (Warsz)* [Internet]. 2006 May [cited 2019 Nov 9];65(2):136–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773602>
 80. Suzuki Y, Matsubayashi J, Ji X, Yamada S, Yoneyama A, Imai H, et al. Morphogenesis of the femur at different stages of normal human development. *PLoS One*. 2019 Aug 23;14(8):e0221569.
 81. van de Bor M. Fetal toxicology. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 31–55.
 82. Nijhuis JG, Swaab, Visser, Heuser, Finch, Brosens, et al. Fetal behavior. *Neurobiol Aging*. 2003;24(SUPPL. 1).
 83. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019 Sep;10(1):3866.
 84. Liu J, Gao D, Chen Y, Jing J, Hu Q, Chen Y. Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology*. 2014 Sep;44:1–7.
 85. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–112.
 86. Rosa MJ, Hair GM, Just AC, Kloog I, Svensson K, Pizano-Zárate ML, et al. Identifying critical windows of prenatal particulate matter (PM_{2.5}) exposure and early childhood blood pressure. *Environ Res*. 2020 Mar;182:109073.
 87. Lee P-C, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Bilonick RA, Stone RA, et al. Ambient air pollution exposure and blood pressure changes during pregnancy. *Environ Res*. 2012 Aug;117:46–53.
 88. Lin L, Wei Y, Zhu W, Wang C, Su R, Feng H, et al. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Apr;18(1):111.
 89. Hannam K, McNamee R, Baker P, Sibley C, Agius R. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand J Work Environ Health*. 2014 Sep;40(5):518–30.
 90. Fikre R, Ejeta S, Gari T, Alemayhu A. Determinants of stillbirths among women who gave birth at Hawassa university comprehensive specialized hospital, Hawassa, Sidama, Ethiopia 2019: a case-control study. *Matern Heal Neonatol Perinatol*. 2021 Feb;7(1):10.
 91. Po' G, Salerno C, Monari F, Grandi G, Facchinetti F. Potentially preventable antepartum stillbirths in a high-resource setting: a prospective audit-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan;258:228–34.
 92. Gwako GN, Obimbo MM, Gichangi PB, Kinuthia J, Gachuno OW, Were

- F. Association between obstetric and medical risk factors and stillbirths in a low-income urban setting. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2020 Dec;
93. Ali SA, Tikmani SS, Saleem S, Patel AB, Hibberd PL, Goudar SS, et al. Hemoglobin concentrations and adverse birth outcomes in South Asian pregnant women: findings from a prospective Maternal and Neonatal Health Registry. *Reprod Health*. 2020 Nov;17(Suppl 2):154.
 94. Lema G, Mremi A, Amsi P, Pyuza JJ, Alloyce JP, Mchome B, et al. Placental pathology and maternal factors associated with stillbirth: An institutional based case-control study in Northern Tanzania. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243455.
 95. Aghai ZH, Goudar SS, Patel A, Saleem S, Dhaded SM, Kavi A, et al. Gender variations in neonatal and early infant mortality in India and Pakistan: a secondary analysis from the Global Network Maternal Newborn Health Registry. *Reprod Health*. 2020 Dec;17(Suppl 3):178.
 96. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar;9(3):153–64.
 97. Ebisu K, Malig B, Hasheminassab S, Sioutas C, Basu R. Cause-specific stillbirth and exposure to chemical constituents and sources of fine particulate matter. *Environ Res [Internet]*. 2018 Jan 1 [cited 2020 Aug 11];160:358–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055831/>
 98. Grippo A, Zhang J, Chu L, Guo Y, Qiao L, Myneni AA, et al. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Rev Environ Health*. 2018;33(3):247–64.
 99. Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw open [Internet]*. 2020 Jun 1 [cited 2020 Aug 16];3(6):e208243. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556259/>
 100. Tapia VL, Vasquez B V., Vu B, Liu Y, Steenland K, Gonzales GF. Association between maternal exposure to particulate matter (PM_{2.5}) and adverse pregnancy outcomes in Lima, Peru. *J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]*. 2020 Jul 1 [cited 2020 Aug 16];30(4):689–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32355212/>
 101. Zhang B, Liang S, Zhao J, Qian Z, Bassig BA, Yang R, et al. Maternal exposure to air pollutant PM_{2.5} and PM₁₀ during pregnancy and risk of congenital heart defects. *J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]*. 2016 Jun 1 [cited 2020 Aug 16];26(4):422–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883477/>
 102. Yucra S, Tapia V, Steenland K, Naeher LP, Gonzales GF. Association between biofuel exposure and adverse birth outcomes at high altitudes in Peru: a matched case-control study. *Int J Occup Environ Health [Internet]*. 2011 [cited 2019 Nov 1];17(4):307–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22069928>
 103. Wylie BJ, Matechi E, Kishashu Y, Fawzi W, Premji Z, Coull BA, et al.

- Placental pathology associated with household air pollution in a cohort of pregnant women from Dar es Salaam, Tanzania. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Aug 16];125(1):134–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286442/>
104. Raia-Barjat T, Prioux C, Leclerc L, Sarry G, Grimal L, Chauleur C, et al. Elemental fingerprint of human amniotic fluids and relationship with potential sources of maternal exposure. *J trace Elem Med Biol organ Soc Miner Trace Elem*. 2020 Jul;60:126477.
 105. Rammah A, Whitworth KW, Han I, Chan W, Symanski E. PM2.5 metal constituent exposure and stillbirth risk in Harris County, Texas. *Environ Res* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Aug 16];176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195296/>
 106. Mori T, Ohata S, Morino Y, Koike M, Moteki N, Kondo Y. Changes in black carbon and PM(2.5) in Tokyo in 2003-2017. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2020;96(3):122–9.