



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Exposición al dióxido de nitrógeno durante el embarazo y su afectación materno-fetal

Marc Josep Cahuana Bartra



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartitqual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartitqual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universitat de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Translacional

TESIS DOCTORAL

EXPOSICIÓN AL DIÓXIDO DE NITRÓGENO DURANTE EL EMBARAZO Y SU AFECTACIÓN MATERNO-FETAL

Memoria de tesis doctoral presentada por **Marc Josep Cahuana Bartra** para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Directora y tutora:

María Dolores Gómez Roig

Profesora agregada de la facultad de medicina de la Universitat de Barcelona
Jefa de servicio del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitari Sant Joan de Déu, e Investigadora del Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu

Director:

Payam Dadvand

Profesor asociado de la Universitat Pompeu Fabra
Investigador Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal)



BCNatal | Barcelona Center of Maternal-Fetal Medicine, Hospital Sant Joan de Déu and Hospital Clínic Sant Joan de Déu Research Institute (IRSJD)

Mayo 2023

DECLARACIÓN DE AUTORIA DE LA TESIS

El doctorando Sr. MARC JOSEP CAHUANA BARTRA, con DNI:
47154771X

DECLARA QUE

Es autor/a de la tesis doctoral titulada "**Exposición al dióxido de nitrógeno durante el embarazo y su afectación materno-fetal**"

Firmado el día 15/05/2023

Firmado el día 15/05/2023 (día, mes, año).

Firmado por MARC JOSEP
CAHUANA BARTRA /
num:***1988* el día
15/05/2023 con un
certificado emitido por
AC Firmaprofesional -
CUALIFICADOS

El doctorando

La naturaleza nos ha dado las semillas del conocimiento,
no el conocimiento mismo
(Séneca)

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de las personas que han estado a mi lado a lo largo de estos años.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis por su confianza en este proyecto. A Lola por la confianza que ha tenido siempre en mí, en aceptarme en este gran equipo de ginecología y obstetricia, en introducirme en su línea de investigación, su ayuda y ánimos continuos. Quiero hacer una mención especial a Payam por ayudarme a llevar a cabo este trabajo. Su enseñanza en el mundo de la metodología, análisis estadísticos y publicación de artículos ha sido vital. Sin su apoyo incondicional y dedicación personal esta tesis no hubiera sido posible.

Mi más sincero agradecimiento al equipo de EPYC: Cristina, Alicia, Marti, Marta, Edurne, Laura, Alex y Rosalía por tantas horas que hemos pasado juntos y las ayudas continuas que he recibido.

Gracias a todos mis compañeros y amigos por sus consejos, en especial a Silvia y Miriam. Vuestra experiencia en el mundo de la investigación siempre ha sido un ejemplo a seguir.

Finalmente, mi profundo y sincero agradecimiento a mi familia. Mis padres como ejemplo de personas a seguir. Siempre mostrándome su eterno cariño y dándome ánimos y ayuda. A mis hermanos Carlos, Pau y Alex que también han contribuido a este proyecto. Y, por último, agradecer los pilares de mi vida: a Cristina y a mis hijos, Queralt, Aleix, Xavi, Biel y Lluc, por su cariño, paciencia, ánimos y comprensión durante las interminables horas de trabajo y ausencias. Cris, sin ti nada de este proyecto ni proyecto de vida hubiera sido posible. Soy la persona más feliz por tenerte a mi lado en todo momento.

ÍNDICE

Índice

ABREVIACIONES COMUNES	21
ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS.....	23
RESUMEN DE LA TESIS	27
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL.....	33
1.2 DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO₂).....	36
1.2.1 <i>Propiedades físicas NO₂</i>	37
1.2.2 <i>Producción NO₂</i>	38
1.2.3 <i>Efectos del NO₂ sobre la salud</i>	38
1.2.4 <i>Valores de NO₂ fijados por las directrices de la OMS</i>	39
1.3 CONTAMINACIÓN DEL AIRE Y GESTACIÓN	41
1.3.1 <i>Contaminación del aire y abortos</i>	42
1.3.2 <i>Contaminación del aire y restricción en el crecimiento fetal</i>	42
1.3.3 <i>Contaminación del aire y estados hipertensivos del embarazo</i>	42
1.3.4 <i>Contaminación del aire y parto prematuro</i>	42
1.3.5 <i>Contaminación del aire y bajo peso al nacer</i>	43
1.3.6 <i>Contaminación del aire e implicaciones en la infancia</i>	43
1.4 EXPOSICIÓN AL NO₂ DURANTE LA GESTACIÓN	47
1.5 MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN A LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE	47
1.5.1 <i>Medición indirecta de la exposición a contaminantes del aire</i>	48
1.5.2 <i>Medición directa de la exposición mediante dispositivo personal</i>	50
1.6 PUBLICACIÓN DE REVISIÓN SOBRE TEMA RELACIONADO	51
2. HIPÓTESIS.....	67
3. OBJETIVOS.....	71
4. METODOLOGÍA	75
4.1 DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO	75
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	75
4.2.1 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	76
4.3 ESQUEMA DE TRABAJO	76
4.3.1 <i>Reclutamiento</i>	77
4.3.2 <i>Visita en semana 28 de gestación</i>	77
4.3.3 <i>Visita en semana 32 gestación</i>	79
4.3.4 <i>Resultados perinatales</i>	80
4.4 EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL NO₂.....	80
4.4.1 <i>Descripción del dispositivo</i>	81
4.4.2 <i>Funcionamiento del dispositivo</i>	82

4.4.3 Interpretación de resultados de los dispositivos.....	83
4.4.4 Justificación del uso los tubos de difusión.....	83
4.5 EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL, ESTUDIO DOPPLER MATERNO-FETAL Y DE LOS RESULTADOS PERINATALES	83
4.5.1 Evaluación del crecimiento fetal y peso fetal estimado.....	84
4.5.2 Evaluación del estudio Doppler materno-fetal.....	84
4.5.3 Evaluación de los resultados perinatales	85
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	86
4.6.1 Tamaño muestral.....	86
4.6.2 Programa informático utilizado.....	86
4.6.3 Análisis estadístico del crecimiento fetal.....	87
4.6.4 Análisis estadístico de la función placentaria	87
4.6.5 Análisis estadístico de los resultados perinatales.....	88
4.7 DICTAMEN FAVORABLE COMITÉ ÉTICO	89
5. RESULTADOS.....	93
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	93
5.2 OBJETIVO 1: CONOCER EL GRADO DE EXPOSICIÓN AL NO₂ DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO MEDIANTE DISPOSITIVO PERSONAL.	94
5.3 OBJETIVO 2: ESTUDIAR LA EXPOSICIÓN MATERNA AL NO₂ MEDIANTE UN DISPOSITIVO PERSONAL Y SU RELACIÓN CON EL CRECIMIENTO FETAL:.....	94
5.3.1 Crecimiento fetal en semana 28 de gestación.....	95
5.3.2 Crecimiento fetal en semana 32 de gestación.....	95
5.4 OBJETIVO 3: ESTUDIAR LA EXPOSICIÓN MATERNA AL NO₂ MEDIANTE UN DISPOSITIVO PERSONAL Y SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN PLACENTARIA (ESTOS RESULTADOS SON LOS QUE SE PRESENTAN EN EL ARTÍCULO PUBLICADO):.....	99
5.4.1 Índice Pulsatilidad medio de las arterias uterinas.....	100
5.4.2 índice Pulsatilidad arteria umbilical, arteria cerebral media y ductus venoso	100
5.4.3 Ratio cerebroplacentario	100
5.5 OBJETIVO 4: ESTUDIAR LA EXPOSICIÓN MATERNA AL NO₂ MEDIANTE UN DISPOSITIVO PERSONAL Y SU RELACIÓN CON LOS RESULTADOS PERINATALES:	102
5.5.1 Resultados perinatales	104
5.5.2 Resultados antropométricos.....	105
6. DISCUSIÓN.....	109
7. CONCLUSIONES	129
8. BIBLIOGRAFÍA.....	133
ANEXO 1. ARTÍCULO PRESENTADO	147

Índice de Figuras

Figura 1: Etiología de las enfermedades con sus factores principales.....	33
Figura 2: Muertes prematuras por contaminación del aire según OMS.....	35
Figura 3: Fórmula química estructural del dióxido de nitrógeno.....	37
Figura 4: Calidad del aire de 2021 en España respecto al VLA de NO ₂	40
Figura 5: Calidad del aire de 2021 en Catalunya respecto al VLA de NO ₂	40
Figura 6: Evolución de la calidad del aire en Catalunya respecto al VLA de NO ₂	40
Figura 7: Estaciones físicas para medición de diferentes contaminantes del aire.....	49
Figura 8: Esquema de trabajo.....	76
Figura 9: Imagen de portabilidad del dispositivo <i>Gradko</i>	79
Figura 10: Imagen de portabilidad del dispositivo <i>Gradko</i>	81
Figura 11: Esquema de pacientes incluías y excluidas.....	93
Figura 12: Relación inversamente proporcional entre exposición NO ₂ y el IP AUt.....	116
Figura 13: Resultado de Carvalho entre la exposición al NO ₂ y niveles de sFlt-1.....	117
Figura 14: Relación inversamente proporcional entre exposición NO ₂ y el RCP	118
Figura 15: Formación de metahemoglobina a partir del NO ₂	120
Figura 16: Hallazgos significativos entre la exposición materna al NO ₂ y el estudio Doppler.....	121

Índice de Tablas

Tabla 1: Descripción de las características de la población de estudio	93
Tabla 2: Variables principales del crecimiento fetal semana 28.....	95
Tabla 3: Variables principales del crecimiento fetal semana 32.....	96
Tabla 4: Modelo longitudinal del crecimiento fetal (modelo crudo).....	97
Tabla 5: Modelo longitudinal del crecimiento fetal (modelo ajustado).....	97
Tabla 6: Modelo transversal del crecimiento fetal (modelo crudo).....	98
Tabla 7: Modelo transversal del crecimiento fetal (modelo ajustado).....	99
Tabla 8: Doppler materno-fetal y exposición personal al NO ₂ (modelo ajustado sin IMC)....	101
Tabla 9: Doppler materno-fetal y exposición personal al NO ₂ (modelo ajustado con IMC)...	101
Tabla 10: Descripción variables y covariables en los resultados perinatales.....	102
Tabla 11: Resultados perinatales y exposición materno al NO ₂ (modelo crudo).....	104
Tabla 12: Resultados perinatales y exposición materno al NO ₂ (modelo ajustado).....	105
Tabla 13: Modelo transversal resultados antropométricos y exposición personal al NO ₂ (modelo crudo).....	106
Tabla 14: Modelo transversal resultados antropométricos y exposición personal al NO ₂ (modelo ajustado).....	106
Tabla 15: Resumen de exposición de NO ₂ en estudios de referencia.....	111
Tabla 16: Estudios con variables de crecimiento fetal y exposición al NO ₂	115
Tabla 17: Resumen Doppler arterias uterinas y exposición de NO ₂ en estudios de referencia.....	117
Tabla 18: Estudios con resultados perinatales y exposición al NO ₂	123

ABREVIACIONES COMUNES

ABREVIACIONES COMUNES

ACM	Arteria cerebral media
AU	Arteria umbilical
AUt	Arteria uterina
β	Coefficiente de regresión
BC	Carbón negro (<i>black carbon</i>)
DBP	Diámetro biparietal
DE	Desviación estándar
DV	Ductus venoso
°C	Grados Celsius
CO	Monóxido de carbono
Fe II	Hierro ferroso
Fe III	Hierro férrico
GEMS	Sistema Mundial de Vigilancia del Medio Ambiente
IMC	Índice de Masa Corporal
IC	Intervalo de confianza
IP	Índice de Pulsatilidad
IPm	Índice de Pulsatilidad medio
K	Kelvin
kPa	Kilo Pascal
LF	Longitud fémur
NO	Monóxido de nitrógeno

NO ₂	Dióxido de nitrógeno
NO _x	Otros óxidos de nitrógeno
O ₃	Ozono
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Percentil
PA	Perímetro abdominal
PC	Perímetro cefálico
PFE	Peso fetal estimado
PM _{2.5}	Material particulado inferior a 2,5 micras de diámetro
PM ₁₀	Material particulado inferior a 10 micras de diámetro
Ppb	Partes por mil millones
RCP	Ratio cerebroplacentario
RIC	Rango intercuartílico
sFlt-1	Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms
SO ₂	Dióxido de azufre
TEA	Trietanolamina
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
VLA	Valor límite anual

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato clásico con 1 artículo anexo

La tesis consta del impacto de la exposición al dióxido de nitrógeno durante el embarazo teniendo como objetivos el estudiar la posible afectación al crecimiento fetal, función placentaria y a los resultados perinatales. Se presenta un artículo de la implicación del dióxido de nitrógeno con la función placentaria durante el embarazo utilizando unos dispositivos personales. Los resultados de este artículo responden al objetivo 3 de la tesis.

Marc Josep Cahuana-Bartra, Edurne Mazarico-Gallego, Alex Joan Cahuana-Bartra, Rosalia Pascal, Lucia Alonso-García, Jaume Targa, Concha Muñoz-Lozano, Payam Dadvand, María Dolores Gómez-Roig. Maternal short-term exposure to NO₂ during pregnancy and its relationship with Doppler markers of placental function.

Environ Res. 2022 Nov; 214(Pt 1):113813. Doi: 10.1016

Factor de impacto: 8.431. Cuartil: 1

RESUMEN DE LA TESIS

RESUMEN DE LA TESIS

Introducción

La contaminación ambiental del aire ha cobrado especial importancia en los últimos años debido a su aumento cada vez mayor en las grandes ciudades. Estos contaminantes producen y exacerbando enfermedades. Existen muchos estudios que demuestran que la contaminación ambiental afecta al organismo a nivel respiratorio, cardiovascular, oncológico, etc. y otros órganos o sistemas son objetos de estudio cada vez más.

El interés de los efectos de la contaminación del aire sobre el embarazo cada vez es mayor ya que la etapa fetal es especialmente sensible a factores externos que pueden comportar cambios en la vida postnatal. El NO₂ es un contaminante del aire de gran interés de estudio porque se relaciona de manera directa a la contaminación del tráfico de coches en las ciudades. El NO₂, además de tener un impacto negativo sobre la salud, tiene la ventaja de poder ser monitorizado utilizando dispositivos personales simples y ser utilizados en estudios, con el objetivo de determinar de forma más precisa el efecto de la contaminación del aire a nivel individual y directamente.

El interés en el estudio de la exposición materna al NO₂ y sus consecuencias en el embarazo son cada vez mayor y sus resultados son muy variados.

De la revisión de la literatura, se constata que existen pocos estudios que analicen de manera prospectiva y en años recientes la exposición materna al NO₂ utilizando un dispositivo personal.

Hipótesis y objetivos

La hipótesis de nuestro trabajo es que la exposición materna al NO₂ durante el embarazo afecta negativamente al crecimiento fetal y a la función placentaria, así como a los resultados perinatales.

El objetivo de este estudio es conocer la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y el crecimiento fetal, función placentaria y los resultados perinatales.

Se especifican a continuación:

- **Objetivo 1:** Conocer el grado de exposición de nuestra población de estudio al NO₂ utilizando un dispositivo personal.
- **Objetivo 2:** Estudiar la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y el crecimiento fetal.
- **Objetivo 3:** Estudiar la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y la función placentaria.
- **Objetivo 4:** Estudiar la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y los resultados perinatales.

Metodología

Diseño, ámbito y población de estudio

Se realiza un estudio analítico prospectivo de la población de la Metropolitana Suroeste de Barcelona en el Servicio de Obstetricia del Hospital *Universitari Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat*. Las gestantes se reclutan cuando realizan la ecografía morfológica en el hospital y cumplen los criterios de inclusión.

Esquema de trabajo

Primera visita:

Se citan las gestantes en la semana 28 de gestación donde se les proporciona un cuestionario sociodemográfico. En la misma visita se realiza también una ecografía obstétrica para la obtención de las biometrías fetales, el cálculo del peso fetal y los datos del estudio Doppler con el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas, umbilical, cerebral media, ratio cerebroplacentario y ductus venoso. Finalmente se les proporciona un dispositivo para la medición del NO₂ que deben llevar consigo durante un mes y se les instruye en su uso.

Segunda visita:

Se vuelven a citar a las mismas gestantes en la semana 32 de gestación donde entregan el dispositivo que han estado llevando durante 4 semanas para su análisis de exposición. Se realiza una segunda ecografía obstétrica para la obtención de las biometrías fetales, el cálculo del peso fetal y los mismos datos del estudio Doppler.

Resultados perinatales:

Los resultados perinatales se obtienen de la revisión de la historia clínica de la paciente mediante el programa informático clínico del propio hospital *Estació de treball Clínic HCIS* versión 3.10.6, una vez la paciente ha parido en el hospital.

Resultados

- **Objetivo 1: Conocer el grado de exposición de nuestra población de estudio al NO₂ utilizando un dispositivo personal.**

Se observa un grado de exposición materna al NO₂ media de 21,71 µg/m³.

- **Objetivo 2: Estudiar la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y el crecimiento fetal.**

No se observa ninguna relación significativa entre la exposición materna al NO₂ y el diámetro biparietal, perímetro cefálico, perímetro abdominal, longitud del fémur ni el peso fetal estimado.

- **Objetivo 3: Estudiar la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y la función placentaria.**

Se observa una relación inversamente proporcional entre la exposición materna al NO₂ y el IP medio de las arterias uterinas y también una relación inversa al ratio cerebroplacentario con una $p < 0,05$.

- **Objetivo 4: Estudiar la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y los resultados perinatales.**

No se encuentra relación significativa en cuanto a la exposición materna al NO₂ y los resultados perinatales.

Conclusiones

- La población de estudio presenta un grado de exposición al NO₂ aceptable según las recomendaciones de la OMS.
- La exposición materna al NO₂, medida utilizando un dispositivo personal, se asocia a una disminución del IP medio de las arterias uterinas y una disminución del ratio cerebroplacentario.
- En nuestro estudio no se observa asociación significativa entre la exposición materna al NO₂ y el crecimiento fetal ni tampoco con los resultados perinatales.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción general

La etiología de las enfermedades suele ser multifactorial donde al componente ambiental se le reconoce una importancia cada vez mayor (1) (Figura 1). Destaca la contaminación ambiental como un factor negativo para la salud (2) (3), describiéndose diferentes contaminantes en distintos medios como el aire, el agua, los alimentos, etc. El reto en la actualidad es identificar cómo estos contaminantes afectan a los diferentes órganos y sistemas del organismo y sus respectivas poblaciones diana de riesgo.

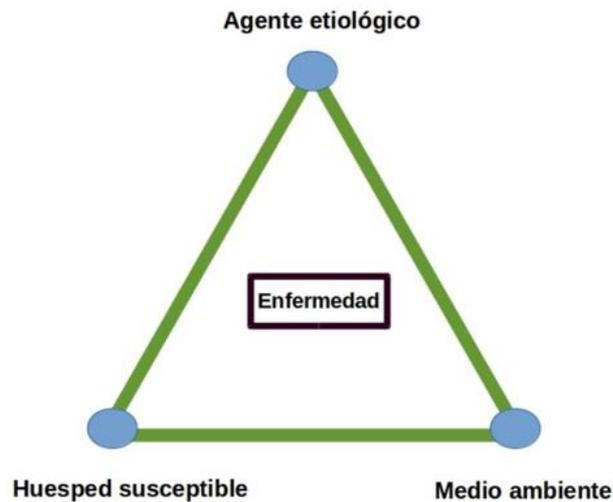


Figura 1. Etiología de las enfermedades con sus factores principales.

Fuente: Luyten LJ *et al* (1).

La contaminación ambiental del aire, según las últimas guías de la calidad del aire de la OMS (4), ha cobrado especial importancia en los últimos años debido a su incremento en las grandes ciudades. Una de las causas principales del aumento de la contaminación del aire es la alta frecuencia de la combustión diésel (tráfico de coches, tráfico aéreo, maquinarias de obras, calderas, etc.).

Podemos definir la contaminación del aire como una compleja mezcla de diferentes contaminantes entre los cuales destacan el material particulado inferior a 2,5 micras de diámetro (PM_{2.5}), el inferior a 10 micras de diámetro (PM₁₀), dióxido de nitrógeno (NO₂), otros óxidos de nitrógeno (NO_x), dióxido de azufre (SO₂), ozono (O₃) y monóxido de carbono (CO), entre otros (5). Estos contaminantes, en su conjunto y por separado, tienen repercusión a nivel respiratorio, cardiovascular, oncológico, etc. y han sido ampliamente estudiados (6)(7)(8). Incluso, se relaciona la exposición de niños a contaminantes del aire con aparición de trastornos en el neurodesarrollo (9)(10).

Por lo tanto, la contaminación del aire representa un importante problema de salud pública, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo.

Según estimaciones de 2016, la contaminación atmosférica en las ciudades y zonas rurales de todo el mundo provoca cada año 4,2 millones de muertes prematuras. Esta mortalidad se debe a la exposición a material particulado de 2,5 micrones o menos de diámetro (PM_{2.5}), que puede causar enfermedades cardiovasculares y respiratorias, así como procesos neoplásicos.

Se calcula que el 91% de los 4,2 millones de muertes prematuras por esta causa se producen en países subdesarrollados, principalmente en las Regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental según la OMS. Las últimas estimaciones de la carga de morbilidad reflejan el importantísimo papel que desempeña la contaminación del aire en las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad derivada. Cada vez hay más pruebas que demuestran los vínculos que existen entre la contaminación del aire ambiente y el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluidos algunos estudios realizados en zonas altamente contaminadas.

La OMS estima que aproximadamente el 58% de las muertes prematuras relacionadas con la contaminación atmosférica que se produjeron en 2016 se debieron a cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares, mientras que el 18% de las muertes se

debieron a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas e infecciones respiratorias agudas y el 6% a cáncer de pulmón (Figura 2).



Figura 2. Muertes prematuras por contaminación del aire según OMS (4).

Fuente: Propia

Además, algunas muertes pueden atribuirse a más de un factor de riesgo. Por ejemplo, tanto el consumo de tabaco como la contaminación del aire ambiente pueden provocar cáncer de pulmón. Por lo tanto, algunas de las muertes por cáncer de pulmón podrían haberse evitado con la mejora de la calidad del aire ambiente o con la reducción del consumo de tabaco.

Es fundamental abordar todos los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, entre ellos la contaminación del aire, para proteger la salud pública.

La mayoría de las fuentes de contaminación del aire exterior están más allá del control de las personas y requieren la adopción de medidas de salud públicas en las ciudades por parte de las autoridades, así como de las instancias normativas nacionales e internacionales, en sectores tales como el transporte, la gestión de residuos energéticos, la construcción y la agricultura.

Las directrices de la OMS sobre la calidad del aire ofrecen orientaciones o recomendaciones a escala mundial sobre los umbrales y límites de los contaminantes atmosféricos clave que entrañan riesgos para la salud. Estas recomendaciones se aplican en todo el mundo y se basan en una evaluación efectuada por expertos de las pruebas científicas actualmente disponibles sobre:

- la materia particulada (PM)
- el ozono (O₃)
- el dióxido de nitrógeno (NO₂)
- el dióxido de azufre (SO₂)

Estas directrices también incluyen recomendaciones sobre las prácticas adecuadas desde el punto de vista cualitativo en relación con el carbón negro (BC) o elemental, las partículas ultrafinas ($\leq 1\mu\text{m}$) y las partículas derivadas de las tormentas de arena y polvo.

1.2 Dióxido de nitrógeno (NO₂)

De los contaminantes del aire estudiados en la literatura destaca por su relevancia el dióxido de nitrógeno (NO₂) (11). Se trata de un compuesto químico formado por un elemento de nitrógeno y dos elementos de oxígeno mediante enlaces simples (Figura 3). Se trata de un contaminante de color marrón-amarillento que es producido por el proceso de combustión y se correlaciona bien con otros contaminantes primarios como las partículas de materia o el monóxido de carbono (12). El NO₂ puede ser considerado como un indicador de contaminación del aire más que un factor causal aislado de la repercusión negativa sobre la salud (13). Es causante de problemas respiratorios

cuando la exposición es alta. En sangre, sus productos de metabolización se unen al grupo hemo produciendo metahemoglobina dificultando la liberación de oxígeno a los tejidos (14) (15). Adicionalmente, el NO₂ puede ser monitorizado fácilmente tanto a nivel poblacional como individual (12).

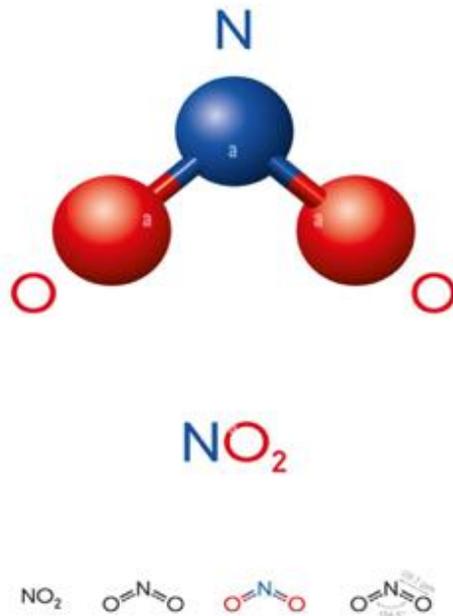


Figura 3. Fórmula química estructural del dióxido de nitrógeno.

Fuente: Kirsch M *et al* (16).

1.2.1 Propiedades físicas NO₂

El dióxido de nitrógeno es un gas que tiene una densidad de 1,449 Kg/m³. Tiene una masa molar de 46,1 g/mol. Un punto de fusión de -11,2°C (262 K) y un punto de ebullición de 21,2°C (294 K) (16).

1.2.2 Producción NO₂

En las áreas urbanas el dióxido de nitrógeno es un contaminante del aire muy común. Los procesos de combustión, principalmente en el transporte terrestre, marítimo y aéreo, y las centrales térmicas emiten monóxido de nitrógeno (NO). El NO, una vez en la atmósfera, se oxida (reacciona con el oxígeno y el ozono del aire) y se convierte en dióxido de nitrógeno (NO₂).

El NO₂ es la fuente principal de los aerosoles de nitrato, que constituyen una parte importante de las PM_{2.5} y, en presencia de luz ultravioleta, del ozono. Las principales fuentes de emisiones antropogénicas de NO₂ son los procesos de combustión (calefacción, generación de electricidad y motores de vehículos y barcos que utilizan combustibles fósiles). Por este motivo, el NO₂ puede ser considerado como un indicador de contaminación del aire y del tráfico de coches en las ciudades (17) (18).

En las viviendas, proviene del humo del cigarrillo, también de cocinas a gas y de calentadores y estufas cuyos sistemas de combustión no estén correctamente aislados.

En la naturaleza, sólo pueden encontrarse trazas procedentes de la respiración bacteriana, los incendios forestales o las erupciones volcánicas.

1.2.3 Efectos del NO₂ sobre la salud

La exposición a NO₂ de forma continuada puede disminuir la resistencia a enfermedades infecciosas, inflamar las vías respiratorias en personas sanas y aumentar los síntomas respiratorios en personas que sufren asma y bronquitis, especialmente en los niños. Estudios epidemiológicos demuestran que los síntomas de bronquitis en niños asmáticos aumentan en relación con la exposición prolongada al NO₂ (19) (20).

La disminución del desarrollo de la función pulmonar también se asocia con las concentraciones de NO₂ registradas u observadas actualmente en ciudades europeas y norteamericanas (4).

Otros efectos conocidos son el agravamiento de enfermedades cardiovasculares, y además es causa de tos e irritación de los ojos, la garganta, la nariz y los pulmones (17).

En las ciudades, es precursor del ozono troposférico, que forma parte de PM_{2,5}. También se ha descrito que exposiciones altas y prolongadas a las partículas finas producen dolencias cardiovasculares e incrementan la mortalidad de la población a largo plazo (8). Estudios más recientes relacionan este contaminante gaseoso con una disminución de la capacidad de atención de los niños en el corto plazo, pesos bajos al nacer y mayores probabilidades de partos prematuros (21) (22) (23).

1.2.4 Valores de NO₂ fijados por las directrices de la OMS

A nivel de legislación, el valor de 40 µg/m³ de media anual es el que fijan las directrices de la OMS con el objetivo de proteger a la población de los efectos nocivos para la salud del NO₂ en estado gaseoso.

A modo de ejemplo, en las Figuras 4 y 5 se muestran los niveles de NO₂ de España y Catalunya durante el 2021. En la Figura 4 se observa que únicamente en la ciudad de Madrid sobrepasó el valor de límite anual (VLA) de 40 µg/m³; mientras que en el resto de las comunidades autónomas estaban por debajo.

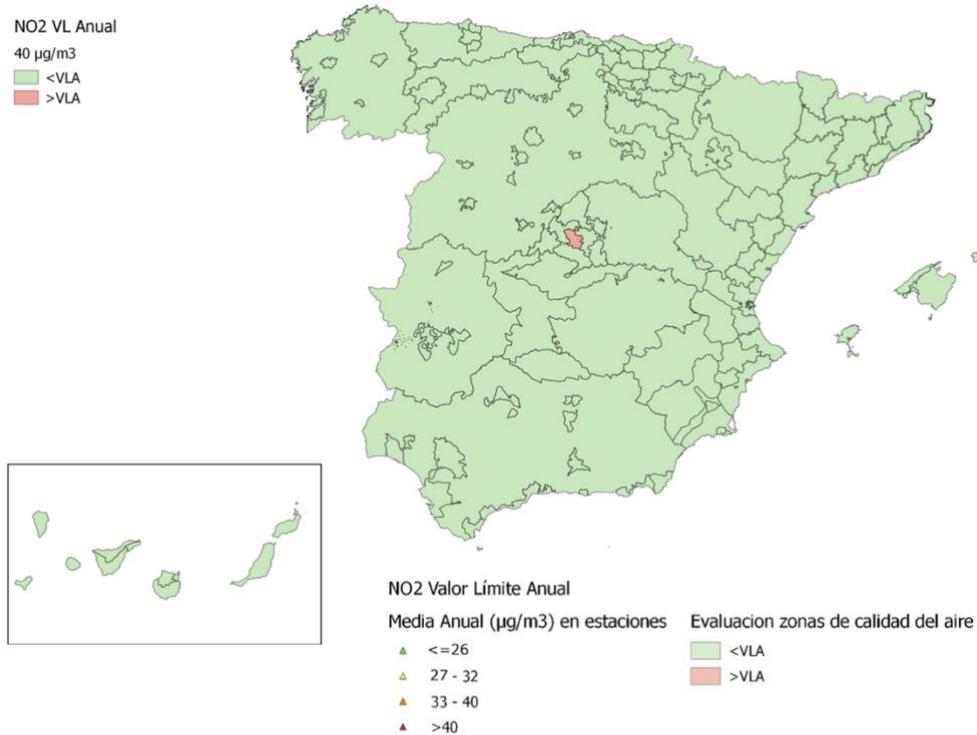


Figura 4. Calidad del aire de 2021 en España respecto al VLA de NO₂.

Fuente: Ministerio para la Transición ecológica y el reto demográfico.

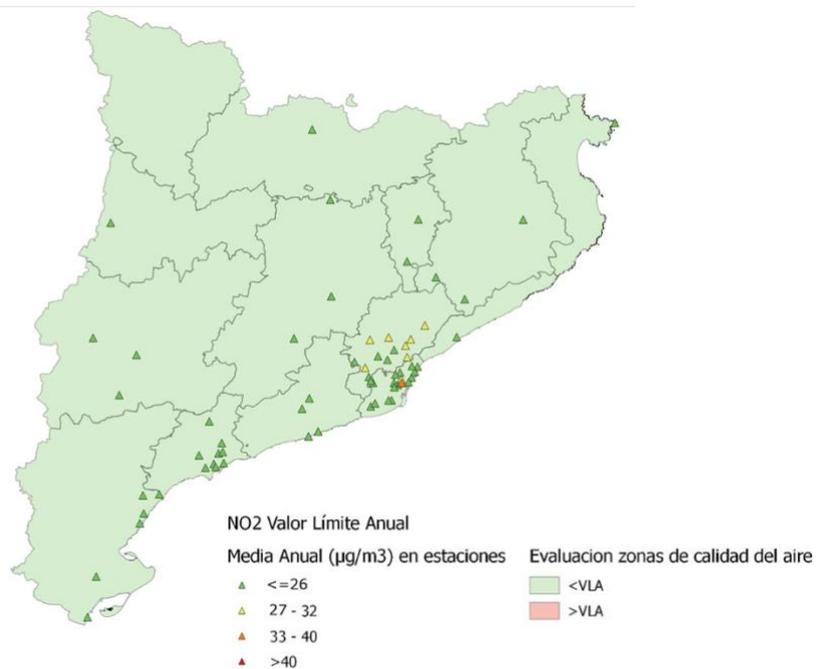


Figura 5. Calidad del aire de 2021 en Catalunya respecto al VLA de NO₂.

Fuente: Ministerio para la Transición ecológica y el reto demográfico.

En el Figura 6 se muestra la evolución de la calidad del aire en referencia al NO₂ en el periodo comprendido de 2011 y 2021 en Catalunya. Se puede observar que en los últimos 2 años no hay ninguna estación que supere el VLA y por lo tanto existe una mejoría en la calidad del aire.

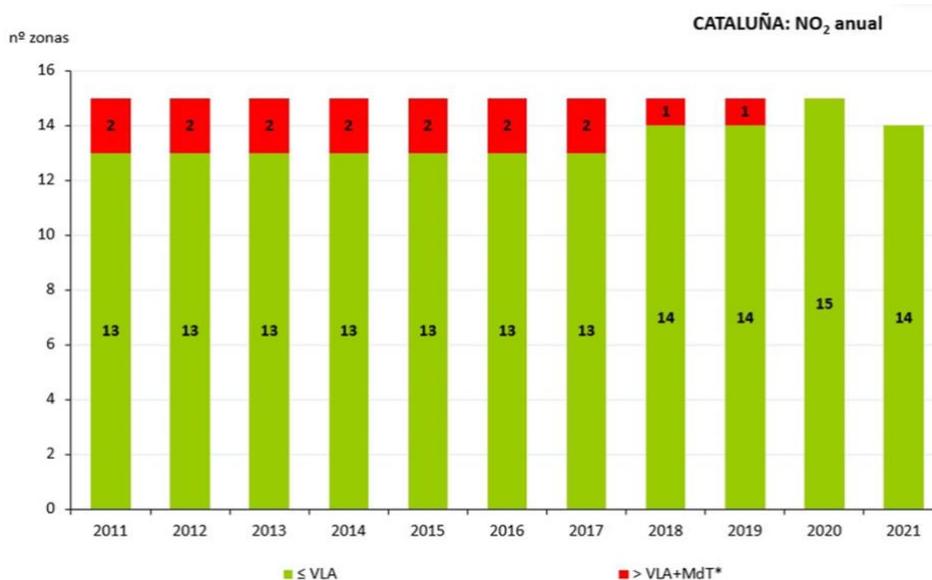


Figura 6. Evolución de la calidad del aire en Catalunya respecto al VLA de NO₂ (2011-2021).

Fuente: Ministerio para la Transición ecológica y el reto demográfico.

La OMS en 2022 hace unas nuevas recomendaciones marcando un nuevo VLA el cual se determina en 10 µg/m³ de media anual y unos máximos diarios de 25 µg/m³ que no se deberían superar de 3-4 veces al año (4)

1.3 Contaminación del aire y gestación

En el ámbito de la obstetricia el interés sobre el impacto de la contaminación del aire sobre el embarazo es creciente. Como se demuestra en diferentes estudios, la etapa fetal es sensible también a factores externos que pueden implicar cambios de salud en la vida postnatal (24). Numerosos estudios abordan la asociación entre la contaminación del aire y afectación del embarazo así como los resultados perinatales adversos (25) (26).

A continuación se detallan las diferentes situaciones patológicas del embarazo y resultados perinatales en relación con la contaminación del aire:

1.3.1 Contaminación del aire y abortos

Se relaciona la contaminación del aire con los abortos, definidos como la pérdida gestacional antes de la semana 20 de embarazo. Dicha relación se establece principalmente con la exposición a PM (27) (28) pero también con la exposición materna al SO₂ (29), el O₃ (27) (28) (30) y el NO₂ (31).

1.3.2 Contaminación del aire y restricción en el crecimiento fetal

Algunos contaminantes del aire como el SO₂, el NO₂ y las PM₁₀ se asocian a un aumento de fetos con retraso de crecimiento (32).

1.3.3 Contaminación del aire y estados hipertensivos del embarazo

El NO₂, las PM y el O₃ se relacionan con los estados hipertensivos del embarazo (33). Otros autores observan una asociación positiva también con la exposición materna al NO_x (34). Otros trabajos observan una relación con el NO₂ y el BC con la preeclampsia (35).

1.3.4 Contaminación del aire y parto prematuro

Algunos estudios relacionan la contaminación del aire con el parto prematuro observando un aumento de su incidencia (35). Otros trabajos también relacionan el O₃, el SO₂, las PM₁₀ y PM_{2,5} con el parto pretérmino (36) (37) (38) (39) (40).

1.3.5 Contaminación del aire y bajo peso al nacer

El NO₂ y las PM se relacionan con bajo peso al nacer (36)(37)(38)(41). Estudios recientes relacionan la exposición a PM_{2,5} con un menor peso al nacer (42).

1.3.6 Contaminación del aire e implicaciones en la infancia

También se asocia el NO₂ con alteraciones en el neurodesarrollo. Guxens et al (43) observan una asociación negativa entre la exposición materna a las PM y al NO₂ y el desarrollo motor en los primeros 6 meses de vida. Otros autores hallan una exposición mayor a la contaminación del aire en niños con discapacidad intelectual (44), mientras que otros trabajos sugieren que la exposición a dicha contaminación prenatal podría resultar en un retraso en el neurodesarrollo en la infancia precoz (45).

A nivel obstétrico, tanto la medición del crecimiento fetal como de la función placentaria son prácticas que se realizan a diario y que muestran de manera indirecta el correcto desarrollo de la gestación. Por ser objetos de estudio de la tesis actual, se describen con más detalle a continuación:

[Contaminación del aire y crecimiento fetal](#)

La evaluación del crecimiento fetal es un procedimiento que se realiza en la práctica clínica durante el embarazo. El cálculo del peso fetal estimado se obtiene mediante la medición de las biometrías fetales ecográficas (46). Las biometrías fetales utilizadas son el diámetro biparietal (DBP), el perímetro cefálico (PC), el perímetro abdominal (PA) y la longitud del fémur (LF). Con estas medidas ecográficas y utilizando la fórmula *HADLOCK* obtenemos el peso fetal estimado (PFE). El cálculo del percentil del PFE es necesario para comparar el peso y poder dar una valoración del crecimiento, por eso es

fundamental saber el sexo fetal y conocer exactamente la edad gestacional. En nuestra práctica clínica, datamos el embarazo según la longitud cráneo-caudal (LCC) obtenida en la ecografía del primer trimestre. La identificación de fetos con crecimiento anormal es clínicamente relevante porque un subgrupo de ellos se asocia a un peor resultado perinatal, así como consecuencias a largo término en la eventual vida adulta (47).

Hay muchos grupos de trabajo que han estudiado la relación entre los diferentes contaminantes del aire con el crecimiento fetal y el PFE. La mayoría de los estudios detallan cada biometría con la exposición al contaminante del aire correspondiente. En cuanto a los resultados, algunos no observan asociación significativa entre la contaminación del aire y el crecimiento fetal (48). Otros en cambio, sí observan una asociación significativa entre la exposición a la contaminación del aire y el crecimiento fetal (49) y peso al nacer (50). Estos resultados, en algunos casos dispares de la literatura, hacen de interés el estudio más acurado de la exposición a la contaminación del aire con el crecimiento fetal.

[Contaminación del aire y función placentaria](#)

La función placentaria es fundamental para garantizar el correcto crecimiento y desarrollo fetal. Su disfunción, conocida como insuficiencia placentaria, puede tener muchas causas, algunas de ellas aún desconocidas. No obstante, esta disfunción se manifiesta clínicamente como dos grandes entidades obstétricas: el retraso de crecimiento fetal y la preeclampsia, con una alta asociación entre ellas. La función placentaria puede evaluarse desde una perspectiva histopatológica, bioquímica (factores angiogénicos) o hemodinámica (estudio Doppler de vasos materno-fetales). En cuanto a la perspectiva hemodinámica (la más utilizada en la práctica clínica obstétrica), el estudio Doppler materno-fetal evalúa los cambios hemodinámicos causados por la insuficiencia placentaria. Los vasos más ampliamente evaluados son:

las arterias uterinas (AUt) maternas, la arteria umbilical fetal (AU), la arteria cerebral media fetal (ACM) y el ductus venoso (DV) fetal.

1.3.8.1 Arterias Uterinas (AUt)

El estudio Doppler de las AUt permite estudiar la resistencia uteroplacentaria. Para objetivar el grado de resistencia vascular ecográfica se calcula el índice de pulsatilidad (IP) que es el pico de flujo sistólico menos el flujo telediastólico dividido por el flujo medio. Valores de IP altos son consecuencia de un flujo diastólico menor (51) (52) y por lo tanto una resistencia vascular aumentada (53). Un IP de las AUt aumentado indica una resistencia uteroplacentaria aumentada, que a su vez refleja una insuficiencia placentaria (13). El estudio de este vaso tiene un valor diagnóstico y pronóstico en el manejo de los fetos con restricción de crecimiento (54). También su valor elevado por encima del percentil 95 se relaciona en los estados hipertensivos del embarazo.

1.3.8.2 Arteria Umbilical (AU)

El estudio Doppler del IP de la AU evalúa la resistencia feto-placentaria (55). En el estudio del crecimiento fetal restringido un valor de IP elevado superior al percentil 95 responde a un estado mayor de resistencia al flujo feto-placentario. Su estudio de IP y forma de la onda es de utilidad para determinar en qué estadio de retraso de crecimiento fetal se encuentra el feto.

1.3.8.3 Arteria Cerebral Media (ACM)

El estudio Doppler de la ACM evalúa la resistencia al flujo sanguíneo cerebral. Su uso es importante para valorar el estadio en el retraso de crecimiento ya que el feto ante una situación de hipoxia realiza una distribución hemodinámica derivando mayor flujo en

órganos nobles como es el cerebro y eso se observa con un IP disminuido. Por lo tanto, una disminución de su resistencia representa la adaptación fetal a una situación de hipoxia (56).

1.3.8.4 Ratio cerebroplacentario (RCP)

El ratio cerebroplacentario, tal como indica su nombre, es el cociente entre el IP de la ACM y el IP de la AU; esta relación se ve disminuida en situaciones de hipoxia, siendo más sensible que sus componentes por separado (57) (58).

1.3.8.5 Ductus venoso (DV)

El estudio Doppler del ductus venoso representa el retorno venoso al corazón derecho fetal (47). Ante estadios avanzados de retraso de crecimiento su IP aumenta traduciendo un fallo en la función cardíaca derecha y reflejando, por tanto, una situación muy crítica del feto (58).

Al igual que el crecimiento fetal, el interés en estudiar la afectación de la contaminación del aire con la función placentaria es cada vez mayor.

En la literatura destacan pocos estudios que estudien la exposición a la contaminación del aire y la función placentaria siendo incluso los resultados dispares (12) (13) (59) y, por lo tanto, es también motivo de interés.

1.4 Exposición al NO₂ durante la gestación

El NO₂ es objeto de estudio cada vez más en la posible afectación durante el embarazo. La mayoría de los estudios centran su interés en la asociación entre la exposición al NO₂ y el crecimiento fetal. Algunos autores observan asociación inversa significativa entre la exposición materna al NO₂ y el crecimiento fetal (60) (61) (62) (63). Otros en cambio, no observan ninguna relación significativa (12) (64) (65).

Pero aún en la literatura disponible, existen muy pocos estudios que evalúen la exposición materna al NO₂ y la función placentaria desde una perspectiva hemodinámica (12), con el estudio Doppler materno-fetal, y sus resultados son inconcluyentes. En referencia a los Dopplers fetales (IP AU e IP ACM) no se hallan asociación significativa con la exposición al NO₂ y en ninguno de ellos se ha valorado directamente el ratio cerebroplacentario (12) (13) (66). En cuanto a la valoración de las arterias uterinas, algunos estudios no encuentran asociación con el NO₂ (12) (13) y un único estudio, en cambio, observa una relación directa: aumentando la resistencia de las AUt a niveles superiores de NO₂ (11).

1.5 Medición de la exposición a la contaminación del aire

Medir la exposición a la contaminación del aire es un reto en la actualidad. La finalidad es encontrar un método que obtenga datos comparables, reales y fiables. Los trabajos que estudian el efecto de la contaminación del aire suelen utilizar, de manera muy resumida, dos modelos (indirecto y directo o personal):

1.5.1 Medición indirecta de la exposición a contaminantes del aire

Cada vez son más las ciudades que incluyen sistemas de monitorización de la calidad del aire como estrategia ambiental para controlar e informar acerca del estado de la contaminación atmosférica en núcleos urbanos y alrededores (25).

Las estaciones de calidad del aire utilizan una estación fija que emplea un modelo matemático mediante algoritmos para analizar la contaminación, particularmente en áreas densamente pobladas. El modelo se basa en patrones de contaminación predecibles para estimar las concentraciones en un área en particular.

Dichos sistemas de monitorización permiten suministrar directamente los datos de calidad del aire recogidos al Sistema Mundial de Vigilancia del Medio Ambiente (GEMS). Se crean así registros e inventarios de las diferentes fuentes y tipos de elementos contaminantes del aire, con el objetivo de mantener eficaces programas de control de la calidad del aire (4). Los principales elementos contaminantes detectados en las estaciones de vigilancia de la calidad del aire suelen ser:

- Monóxido de azufre (SO)
- Dióxido de nitrógeno (NO₂)
- Dióxido de carbono (CO₂)
- Ozono (O₃)
- Partículas totales en suspensión (PST)

Las concentraciones ambientales de los contaminantes del aire están sujetos a una alta variabilidad espacio-temporal (67). La mayoría de los estudios de contaminación y gestación obtienen la exposición materna a los contaminantes del aire mediante los siguientes métodos indirectos:

- *Mediciones fijas:* mediciones de contaminantes efectuadas en lugares fijos, ya sea de forma continua o aleatoria, siendo el número de mediciones suficiente para determinar los niveles observados de conformidad con los objetivos de calidad de los datos.
- *Mediciones indicativas:* mediciones cuyos objetivos de calidad de los datos en cuanto a cobertura temporal mínima son menos estrictos que los exigidos para las mediciones fijas.
- *Modelización:* técnicas de evaluación que pueden ayudar a evaluar los niveles de contaminación y que pueden ser utilizados junto con las mediciones para evaluar el cumplimiento de los valores límite y los valores objetivo.
- *Estimación objetiva:* métodos matemáticos para calcular concentraciones a partir de valores medidos en otros lugares y/o tiempos, con base en el conocimiento científico de la distribución de concentraciones.

La mayoría de éstos métodos indirectos permiten obtener un gran tamaño muestral, estudiar más de un contaminante y la posibilidad de hacer estudios retrospectivos (68) para cuantificar la exposición (Figura 7).



Figura 7. Estaciones físicas para medición de diferentes contaminantes del aire.

Fuente: Steinle S, *et al.* (54).

1.5.2 Medición directa de la exposición mediante dispositivo personal

Cuantificar la exposición a la contaminación del aire es un reto mayor cuando se trata de hacer estudios de causa y efecto. Los nuevos avances tecnológicos nos permiten monitorear mediante dispositivos y sensores la exposición personal a los contaminantes del aire directamente mientras las personas se mueven en su día a día, considerando las variaciones únicas espacio-temporales (68). La mayoría de los estudios en población obstétrica estiman la exposición a la contaminación del aire usando estaciones fijas de calidad de aire (12). Estos métodos son más adecuados para estudios de grandes poblaciones (69) y permiten cuantificar la exposición a contaminantes diariamente, pero inevitablemente adquieren un carácter indirecto respecto al escenario real de exposición ya que cada individuo tiene un patrón de actividad único. Revisando la literatura, son muy pocos los estudios en obstetricia (12) (70) (71) que evalúen la exposición a la contaminación del aire usando un dispositivo personal.

Finalmente, realizando esta revisión bibliográfica sobre la exposición a la contaminación del aire y la gestación encontramos interesante estudiar más en profundidad este tema destacando como puntos de interés:

- Estudiar el dióxido de nitrógeno como representante de la contaminación del aire.
- Evaluar la exposición a éste mediante dispositivos personales obteniendo en cada momento la concentración de NO₂ gracias a la fácil portabilidad del dispositivo.
- Estudiar el crecimiento fetal, la función placentaria y los resultados perinatales y antropométricos como posibles parámetros afectados.

Cabe también destacar que se trata de un estudio prospectivo que recoge, por lo tanto, los niveles de contaminación del momento del estudio.

1.6 Publicación de revisión sobre tema relacionado

Se adjunta una revisión realizada sobre la exposición ambiental durante el embarazo publicada en la revista *Fetal Diagnosis and Therapy* en 2021.

Environmental Exposure during Pregnancy: Influence on Prenatal Development and Early Life: A Comprehensive Review

M. Dolores Gómez-Roig^{a,b} Rosalia Pascal^{a,b} Marc Josep Cahuana^{a,b} Oscar García-Algar^{a,c}
Giorgia Sebastiani^{a,c} Vicente Andreu-Fernández^{d,e} Leopoldo Martínez^f Gerardo Rodríguez^g
Iris Iglesia^g Olimpia Ortiz-Arrabal^h María Dolores Mesa^{h,i} María Jesús Cabero^j Lorenzo Guerra^k
Elisa Llurba^{k,l,m} Carla Domínguez^{k,l,m} María Julia Zanini^{k,l,m} María Foraster^{n,o,p,q}
Elvira Larqué^r Fernando Cabañas^{s,t} Manuela Lopez-Azorín^s Aitziber Pérez^u Begoña Loureiro^u
Carmen Rosa Pallás-Alonso^v Diana Escuder-Vieco^v Máximo Vento^w

^aBCNatal, Barcelona Centre for Maternal Foetal and Neonatal Medicine, Hospital Sant Joan de Déu and Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bInstitut de Recerca Sant Joan de Déu (IR-SJD), Barcelona, Spain; ^cNeonatology Unit, Hospital Clínic-Maternitat, ICGON, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^dGrup de Recerca Infancia i Entorn (GRIE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; ^eValencian International University (VIU), Valencia, Spain; ^fServicio de Cirugía Pediátrica, Hospital la Paz, Instituto de Investigación la Paz (IdiPAZ), Madrid, Spain; ^gGrowth, Exercise, Nutrition, and Development (GENUD) Research Group, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ^hDepartment of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology "José Mataix", Biomedical Research Center, University of Granada, Parque Tecnológico de la Salud, Granada, Spain; ⁱibs.Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, Spain; ^jHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ^kObstetrics and Gynaecology Department, High Risk Unit, Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain; ^lWomen and Perinatal Health Research Group, Biomedical Research Institute Sant Pau (IBB-SantPau), Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain; ^mSchool of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁿISGlobal, Barcelona Institute for Global Health, Barcelona, Spain; ^oUniversitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain; ^pCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain; ^qBlanquerna School of Health Science, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain; ^rDepartment of Physiology, Biomedical Institute of Research of Murcia Region (IMIB), Murcia University, Murcia, Spain; ^sDepartment of Neonatology, Quironsalud Madrid University Hospital and Quironsalud San Jose Hospital, Madrid, Spain; ^tBiomedical Research Foundation-IDIPAZ, La Paz University Hospital, Madrid, Spain; ^uNeonatology Unit, University Hospital Cruces, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain; ^vDonated Milk Bank, Health Research Institute i + 12, University Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain; ^wNeonatal Research Group, Health Research Institute La Fe, University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain

Keywords

Environmental exposure · Endocrine disruptors · Heavy metals · Noise · Air pollution · Pregnancy exposure

Abstract

Preconception and prenatal exposure to environmental contaminants may affect future health. Pregnancy and early life are critical sensitive windows of susceptibility. The aim of this review was to summarize current evidence on the toxic effects of environment exposure during pregnancy, the neonatal period, and childhood. Alcohol use is related to foetal

alcohol spectrum disorders, foetal alcohol syndrome being its most extreme form. Smoking is associated with placental abnormalities, preterm birth, stillbirth, or impaired growth and development, as well as with intellectual impairment, obesity, and cardiovascular diseases later in life. Negative birth outcomes have been linked to the use of drugs of abuse. Pregnant and lactating women are exposed to endocrine-disrupting chemicals and heavy metals present in foodstuffs, which may alter hormones in the body. Prenatal exposure to these compounds has been associated with pre-eclampsia and intrauterine growth restriction, preterm birth, and thyroid function. Metals can accumulate in the placenta, causing foetal growth restriction. Evidence on the effects of air pollutants on pregnancy is constantly growing, for example, preterm birth, foetal growth restriction, increased uterine vascular resistance, impaired placental vascularization, increased gestational diabetes, and reduced telomere length. The advantages of breastfeeding outweigh any risks from contaminants. However, it is important to assess health outcomes of toxic exposures via breastfeeding. Initial studies suggest an association between pre-eclampsia and environmental noise, particularly with early-onset pre-eclampsia. There is rising evidence of the negative effects of environmental contaminants following exposure during pregnancy and breastfeeding, which should be considered a major public health issue.

© 2021 S. Karger AG, Basel

Introduction

Environmental, lifestyle, and personal factors are considered health determinants with the capacity to influence diseases, quality of life, and mortality. Recent scientific evidence suggests that preconception and prenatal exposure to toxic environmental agents may have a critical and lasting effect on future health and disease susceptibility [1–3]. This programming hypothesis was introduced by David Barker in 1990 who found an association between growth retardation, low birth weight, and premature birth, and hypertension, coronary heart disease, and non-insulin-dependent diabetes in adulthood. Given that development continues after birth, Woodruff et al. [3] described sensitive windows occurring in the periconceptual period (before, during, and shortly after fertilization) and during pregnancy but also throughout infancy, childhood, and puberty (Fig. 1) [4].

Relationship between environmental pollution and abortion has been demonstrated for exposure to magnetic fields and tobacco. In addition, more recent studies

suggest that exposure to air pollutants such as particulate matter or cooking smoke may also be associated with higher risk of abortion. However, exposure to carbon monoxide showed inconsistent results, and no clear evidence was found for other pollutants like heavy metals or organochlorine compounds [5].

The placenta is a barrier between mother and foetus. It regulates the delivery of nutrients, removes waste products, and protects the foetus from potentially noxious substances [6]. However, most classes of environmental pollutants can reach the foetal environment and accumulate in the placenta and foetus. In these cases, foetal exposure is greater than maternal exposure.

The World Health Organization warns that an estimated 12.6 million people die each year as a result of living in unhealthy environments [7]. Scientific societies such as the International Federation of Gynaecology and Obstetrics work to raise awareness on this fact, in an effort to minimize the exposure to toxins that negatively influence the health of mothers and their newborns [8].

The aim of this review was to examine published studies on the effects of environmental exposure during pregnancy and the consequences on early life. Environmental contaminants included in this review are substances of abuse (alcohol, tobacco, and drugs of abuse), air pollution, chemicals, heavy metals, and noise. A search for English written articles was performed using the MEDLINE/PubMed/Cochrane databases. Papers published between 2000 and April 2020 were selected. Combinations of the following terms were used for the search: environmental exposure, pregnancy exposure, alcohol, tobacco, drugs of abuse, maternal food, endocrine disruptors, toxic metals, air pollution, noise, and breastfeeding. Studies of interest were identified, and their methodology and key results examined. Review team members screened titles and abstracts and selected articles that seemed pertinent to the topic. Moreover, publications were also analysed based on the type of study, type of environmental exposure, number of cases, and possible biases. This is a narrative review, given the high heterogeneity of results on pregnancy exposure in the literature.

Environmental Exposure during Pregnancy

Exposure to toxic environmental agents during pregnancy has an effect on perinatal outcomes as well as on health during infancy and childhood. Different toxic substances have been studied to assess their impact on pregnancy, the neonatal period, and the child's early life.

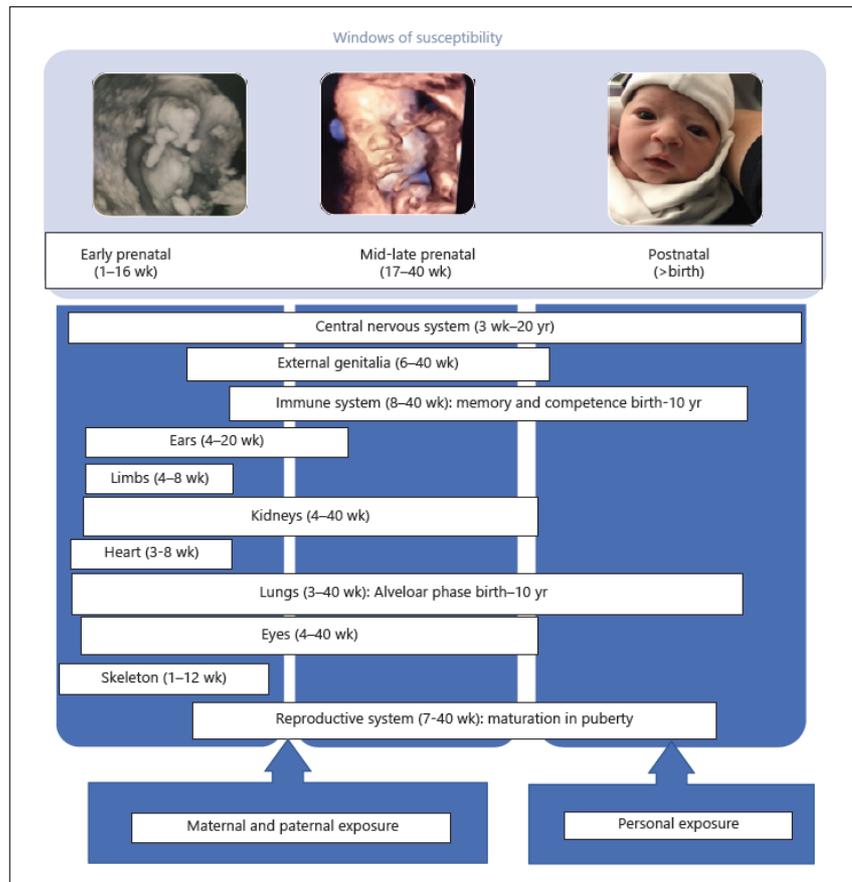


Fig. 1. Human organogenesis and windows of susceptibility: prenatal and postnatal exposure. Modified from the World Health Organization “State of the science of endocrine-disrupting chemicals – 2012.” Summary for Decision-Makers [4].

Alcohol

Alcohol consumption is highly prevalent during pregnancy in our society. According to the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 29% of British pregnant women drink alcohol [9], while studies in Barcelona (Spain) reveal, through biological matrices, a 45% mild-moderate social consumption in the study population [10, 11].

Alcohol consumption during pregnancy may cause a range of adverse effects to the foetus (foetal alcohol spec-

trum disorders [FASDs]) [12]. To date, a safe level of alcohol consumption during pregnancy, or consumption period, has not been determined, and the use of alcohol should thus be avoided. FASDs affect up to 1% of the paediatric population [12–14]. Broadly, the following clinical features are commonly seen in foetal alcohol syndrome: (1) morphological malformations, particularly craniofacial features (midface hypoplasia, wide-spaced eyes, and a smooth philtrum); (2) growth restriction; and (3) cen-

tral nervous system impairment, resulting in motor, cognitive, learning, and behavioural disorders [14, 15].

Alcohol affects multiple metabolic pathways during foetal development, partly through the alteration of DNA methyltransferase activities (Dnmt) (Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3a, and Dnmt3b) that shape the global epigenetic pattern of the developing foetus [16–18]. Consequently, the expression of key genes is deregulated, for example, insulin-like growth factors 1 and 2 [19–21], glial fibrillary acidic protein in astrocytes [22], and serine/threonine protein kinase *GSK3 β* , which regulates the neurogenesis regulators *NeuN* and doublecortin (*DCX*) and neuronal survival [23]. Moreover, ethanol metabolism increases the production of reactive oxygen species, reducing the capacity of the endogenous antioxidant mechanisms [24], which promotes oxidative stress and neuroinflammatory processes [25]. The increase in reactive oxygen species alters protein structures and mitochondrial respiration, leading to cellular apoptosis [26].

Tobacco

Global prevalence of smoking during pregnancy is high. A national survey conducted in the USA in 2012 revealed that 15.9% of pregnant women smoked cigarettes [27]. Similar patterns were observed in Europe in 2011 and Australia in 2014 [27].

Smoking during gestation is positively associated with a range of poor foetal outcomes, for example, increased risk of abortion or impaired development and growth [28] as well as with long-term consequences such as intellectual impairment later in life [29]. Lean body mass of babies of non-smoking mothers seems to be more affected than fat mass [30], and during the first year of life, children of smoking mothers show complete catch-up growth [31]. There is also a causal relationship between maternal exposure to smoke and the risk of orofacial cleft, congenital heart disease, neural tube defects, and gastrointestinal malformations [32–34]. Pregnancy complications such as pre-eclampsia have also been linked to smoking. Over the last years, a number of studies have reported negative associations between smoking and pre-eclampsia. A recent case-control nested study [35] carried out in Iceland found that this paradox was due to selection bias of the previous studies and absence of crucial confounders in the analyses. Based on a *programming effect* [36], maternal smoking during pregnancy may determine the child's medium- to long-term future weight status, blood pressure, or cardiovascular diseases. Although the underlying mechanisms remain unclear, longitudinal studies sustain that children of smoking mothers have a higher risk of developing obesity over time [37, 38].

The effects of foetal exposure to nicotine from snus (moist snuff), nicotine replacement therapies, or vaping (electronic cigarette use) are less clear [39]; for example, plasma nicotine levels when snuffing is lower in comparison to cigarette smoking, although total concentration over time is higher [39]. The amount of nicotine consumed by vaping is similar to that of cigarette smokers [40]. This is important because the prevalence of female smokers of childbearing age in Scandinavian countries (where snus is popular) is decreasing but that of snus is increasing [41]. Besides, vaping is increasing worldwide with a misperception that e-cigarettes are not as damaging as regular cigarettes during pregnancy [40]. However, similar to tobacco, once the nicotine is absorbed and reaches the maternal plasma, it affects the foetus by transfer through placenta both in snus and vaping, so the potential harmful effects are the same as in tobacco use.

Drugs of Abuse

Prenatal substance abuse has increased among pregnant women, although its prevalence is still underestimated. In 2017, the American National Survey on Drug Use and Health determined that 194,000 pregnant women had used illegal drugs in the previous month [42].

Drug misuse has been linked to negative birth outcomes, although the individual impact of each substance remains unclear because of the confounding effects with coexisting substances. Moreover, addicted women often experience inadequate prenatal care, malnutrition, chronic illness, and poverty, which may exacerbate any potential problem during foetal development [27].

Prenatal drug use has been associated with microcephaly and adverse consequences for the foetus and (later) adolescent brains [43]; changes in brain morphology and synaptic plasticity have been reported [44], leading to lack of attention, reduced executive functioning skills, and disabilities in learning and memory, and consequently poorer academic attainment and behavioural problems [45–47]. Cannabis, cocaine, heroin, and methamphetamine are the most consumed substances. Their use may cause foetal loss, preterm birth, small-for-gestational age, birth defects, and admission to the neonatal intensive care unit [48]. Cocaine and methamphetamine have been linked to premature rupture of membranes and placental abruption, pre-eclampsia, and gestational hypertension [49–52]. The main consequences of opioid exposure in pregnancy are postnatal growth delay, microcephaly, neurobehavioral disabilities, and sudden infant death syndrome [53, 54]. In addition, maternal opiate use increases the risk of neonatal abstinence syndrome [54] in-

Table 1. Toxic chemicals and main dietary sources

Toxic compound	Food presence	Toxic compound	Food presence
Mercury [59]	Fish/seafood (swordfish, sharks) Wild mushrooms Dietary supplements Non-alcoholic beverages	Cadmium [60, 61]	Cereals/grains (rice, wheat) Vegetables (roots) Meat/poultry Seafood (bivalve molluscs)
Lead [63]	Bread and rolls Tea Tap water Potatoes Fermented milk Beer-like beverages	Hexavalent chromium [62]	Drinking water Special nutritional use products Herbs, spices, condiments Sugar
Arsenic [65]	Fish/seafood Algae (hijiki) Cereals (rice grains)	Aluminium [64]	Cereals Vegetables Beverages Infant formulas

cluding irritability, poor feeding, tremors, hypertonia, vomiting, loose stools, seizures, and respiratory distress.

Drugs of abuse such as cocaine and amphetamines act by inhibiting serotonin, norepinephrine, and dopamine transporters. Cocaine- and amphetamine-related inhibition of these transporters in the placenta may increase serotonin and norepinephrine levels, which are potent vasoactive mediators in the intervillous space. This may cause uterine contraction and vasoconstriction, with subsequent premature delivery, decreased placental blood flow, and intrauterine growth retardation [55].

Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Toxic Metals

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are exogenous chemicals (phenols, phthalates, parabens, flame retardants, and heavy metals) that may alter the hormonal and homeostatic systems of the organism [56]. Epidemiologic studies have demonstrated that EDC exposure is nearly universal in pregnant women [2], through personal hygiene products, cosmetics, cleaning products, electronic devices, and food [2].

Pregnant and lactating women should be aware of the risks of heavy metals and other food toxic compounds [57]. Table 1 summarizes the main foods containing heavy metals. Of particular importance is the bioaccumulation of heavy metals in fish and seafood, with children having higher potential health risk than adults [58], since they are the main source of mercury, lead, arsenic, and cadmium (Cd) (Table 1). Besides the contamination of seas and oceans by humans, the resuspension of contam-

inated marine sediments may release sediment-bound contaminants, leading to the most toxic (dissolved) state of metals and bioaccumulation in marine waters. Recurrent tides and waves may cause release of these contaminants into different marine environments [59]. Public health agencies should provide food recommendations to help prevent exposure of the population to these toxins through food. Specifically, the Spanish Agency of Food Safety and Nutrition recommends avoiding the consumption of swordfish, tuna, shark, and pike during pregnancy and lactation and even for children under 10 years of age [60].

EDCs may alter normal hormone production or their levels, as well as mimic hormone function. The main effects of prenatal exposure to EDCs have been studied, with evidence on pre-eclampsia and intrauterine growth restriction, preterm birth, and thyroid dysfunction [61, 62].

Regarding hypertensive disorders of pregnancy, there is strong evidence between persistent exposure to certain chemicals (lead, Cd, organochlorine pesticides, and polycyclic biphenyls) and pre-eclampsia, although this association cannot always be made with low levels of exposure. On the other hand, results have been inconclusive for bisphenols, phthalates, and organophosphates [62].

Metals and metalloids accumulate in the placenta, causing a decrease in uterine blood flow, with negative impacts on foetal growth [61, 63]. It has also been described that plasticizers, such as diethylhexyl phthalate and its active metabolites and bisphenol A (BPA), induce pre-eclampsia and growth restriction [64–66]. Detrimen-

tal effects on foetal growth have also been suggested with the exposure to pesticides such as dichlorodiphenyltrichloroethane and its metabolites [67].

Organochlorine pesticides and flame retardants such as polychlorinated biphenyl ethers and tetrabromobiphenol A [68, 69] may lead to preterm birth by disturbing normal oestrogen-progesterone ratio [70]. These pollutants may also increase the risk of autism spectrum disorder [71] and disrupt thyroid function [68, 69, 72].

A growing number of studies suggest a link between congenital anomalies (cleft lip and palate, neural tube defects, and congenital heart disease) and maternal exposure to organic solvents, pesticides, and dioxins [73, 74]. Toluene embryopathy has been described after maternal inhalation of paint or glue [75]. Phthalates have antiandrogen-like effects as well as an important role in hypospadias and cryptorchidism [76]. Pesticides are considered to be a risk factor for childhood leukaemia [77]. Finally, maternal exposure to BPA increases depression rates, leads to behavioural problems, and alters the white matter in preschool children [78, 79].

Prenatal Exposure to Air Pollution as a Potential Risk Factor

Polluted air has a heterogeneous composition: particulate matter (PM), ozone pollution (O₃), carbon monoxide (CO), nitrogen oxides (NO₂ and NO_x), and sulphur dioxide (SO₂) [80, 81]. PM is a mixture of suspended particles with different chemical compositions usually classified by size (e.g., PM₁₀ and PM_{2.5}) [81]. It can trigger oxidative stress and inflammation in the lung's alveoli [82–84] and cross the alveolar epithelium reaching the blood stream, causing systemic problems [85].

Evidence on the effects of pollution on pregnancy is constantly growing. Its relation with adverse perinatal outcomes such as low birth weight (<2,500 g) or pregnancy-induced hypertensive disorders is well established [82, 86, 87]. Olsson et al. [88] reported a positive association between NO_x levels and increased risk for pregnancy-induced hypertensive disorders (odds ratio [OR] = 1.12; 95% confidence interval [CI], 1.06–1.18 per 10 µg/m³ increase in the NO_x level). A systematic review conducted by Pedersen et al. [89] concludes that pregnancy-induced hypertensive disorders are associated with PM_{2.5} (OR = 1.57; 95% CI, 1.26–1.96 per 5 µg/m³ increment), NO₂ (OR = 1.20; 95% CI, 1.00–1.44 per 10 µg/m³ increase), and PM₁₀ (OR = 1.13; 95% CI, 1.02–1.26 per 10 µg/m³ increase). Regarding foetal growth, exposure to PM_{2.5} is negatively associated with reduced head circumference and weight at birth [90], while NO₂ is significantly linked

to a shorter length at birth [90–92]. NO_x has also been related to a decrease of abdominal circumference and femoral length as well as reduced weight at birth [93].

Exposure to both PM and O₃ has been associated with a higher risk of preterm birth [91, 92, 94, 95]. Synergies between PM_{2.5} and O₃ showed worse outcomes (risk ratio = 3.63) than their independent effects (risk ratio = 0.99 and 1.34, respectively) [96]. Moreover, the multicentre European birth cohort HELIX study with 1,396 subjects showed that prenatal and first year of childhood exposure to NO₂ and PM_{2.5} were inversely associated with telomere length [97].

PM₁₀, NO, and O₃ have been linked to macrosomia [98], and PM_{2.5} to profound metabolic effects (e.g., glucose intolerance, decreased insulin sensitivity, and altered hepatic glucose and lipid metabolism) through oxidative stress, in animal studies [99]. A cohort study found that in utero exposure to PM_{2.5} during the first trimester decreased placental transcription of the brain-derived neurotrophic factor. This factor plays an important role in foetal neurodevelopment [100].

Many placental biomolecular changes have been observed secondary to air pollution exposure, including altered proteins and gene expression, increased oxidative stress inflammation, mitochondrial dysfunction, altered DNA methylation, and hormone dysregulation [101, 102]. These pathologic features are the result of increased oxidative stress and inflammatory response in the placental cells [102, 103]. The accumulation of vesicular-bound particles triggers many dysfunctional cellular processes that lead to the expression of proteins that are similar to those seen in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction, including the tumour necrosis factor and vascular endothelial growth factor signalling [104, 105]. In later stages of pregnancy, exposure to PM_{2.5} induced placental chorioamnionitis and thrombosis of placental capillaries in an animal model [82]. These changes in the placental tissue may lead to a reduction in the maternal-foetal exchange surface and the development of placental dysfunction.

Prenatal Noise

Noise pollution is a major environmental health concern. Around 113 million people in Europe are exposed to excessive environmental noise levels according to the European Environmental Noise Directive (2002/49/EC), mainly from road traffic noise. The impact of environmental noise on several health disorders is already recognized [106, 107].

Many studies have found an association between exposure to noise and cardiovascular effects, for example, hy-

pertension, stroke, and myocardial infarction [107]. Furthermore, there is high-quality evidence linking road traffic noise and incidence of ischemic heart disease [108]. Repeated exposure to noise generates stress and sleep disturbances, leading to endocrine and sympathetic responses with the consequent increase in blood pressure, heart rate, and cardiac output through the release of catecholamines [106] and corticosteroids [109], as well as oxidative stress and immunological responses [110]. These reactions to noise persist even during sleep and may cause chronic physiological deregulations [107]. Few studies have investigated the effect of noise exposure in pregnant women, with pre-eclampsia being of special interest. A recent study in Quebec, Canada, comprising 269,263 deliveries, showed that women exposed to >65 dB(A) had 1.29 times the odds of severe (95% CI, 1.09–1.54) and 1.71 times the odds of early-onset (95% CI: 1.20–2.43) pre-eclampsia compared to those exposed to <50 dB(A) [111].

A Danish prospective cohort study with 72,745 women showed that a 10-dB increase in road traffic noise was associated with increased risk (10%) of pre-eclampsia [112]. These associations were stronger for mild and early-onset pre-eclampsia but not evident for severe pre-eclampsia. The authors conclude that the effects of air pollution and noise were generally difficult to separate.

Studies evaluating exposure to noise pollution and its effect on placental development are still scarce. However, it has been hypothesized that noise, through a sustained stress reaction, may lead to excessive secretion of stress hormones, for example, cortisol, causing adverse effects on the uterus and foetus. Furthermore, stress reactions activate the sympathetic-adrenal axis and release of catecholamines, with the consequent increase in blood pressure and possibly an increase in uterine reactivity and impairment of placental function leading to foetal hypoxia [113].

These initial studies suggest that exposure to environmental noise may be associated with pre-eclampsia, particularly early-onset pre-eclampsia. Further studies are needed to confirm these findings.

Effects of Environmental Factors on the Placenta

The placenta is a highly sensitive organ to environmental contaminants with estrogenic activity, as it expresses the oestrogen receptors ER α and ER β [114]. Although there are many publications on the in vitro effects of different EDCs on the human placenta, some controversies remain regarding the timing, dose, and duration of exposure [115]. It is important to emphasize that the

effects of EDCs on human trophoblasts are dose-dependent: low doses, which are detected in humans, are more effective than high doses [76].

Ferguson et al. [116] found a positive correlation between BPA urine levels and an increase in plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) as well as an increase in the ratio of sFlt-1 to placental growth factor. This suggests altered placentation and trophoblast function related to pre-eclampsia and hypertensive disorders [117]. In vitro studies have shown that para-nonylphenol substances, used in the industry, may increase β -hCG secretion and cell apoptosis, reduce trophoblast migration and invasion, and downregulate the expression of some placental carriers like ABCG2, a key transporter for xenobiotics [118]. In addition, polybrominated diphenyl ether mixtures enhanced in vitro placental proinflammatory response to infection. This may increase the risk of infection-mediated preterm birth by lowering the threshold for bacteria to stimulate a proinflammatory response [119]. The effects of polybrominated diphenyl ether exposure on the placenta and foetus in rats during gestation varied by foetal sex. Moreover, higher concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons such as benzo[a]pyrene, benzo[b]fluoranthene, and dibenz[a,h]anthracene were found in the placenta of preterm deliveries in comparison to term deliveries [120].

Regarding heavy metals, the New Hampshire Birth Cohort Study ($N = 1,159$) reported an indirect relationship between placental Cd and birth weight mediated by placental weight. With every ng/g increase in placental Cd concentration, lower placental weight was seen (-7.81 g; 95% CI, $-15.42, -2.48$) [121]. Furthermore, the authors observed greater decrements in placental weight and efficiency associated with placental Cd concentrations, depending on placental zinc and selenium concentrations. For the placenta with concentrations below median zinc and selenium values, decrements in placental weight were -8.81 g (95% CI: $-16.85, -0.76$) and -13.20 g (95% CI: $-20.70, -5.70$), respectively. No appreciable differences were observed with other elements (arsenic, mercury, or lead) [121].

Concerning air pollution, Liu et al. [82] reported chorioamnionitis and thrombosis of placental capillaries in rats following exposure to PM_{2.5}. These placental tissue changes cause a decrease in the maternal-foetal exchange surface as well as placental dysfunction. Human studies have demonstrated that PM-induced circulating proinflammatory cytokines may disrupt trophoblastic invasion during placenta formation [122, 123]. In a cohort study, Neven et al. [103] analysed placental DNA and found an

association between elevated placental mutation rate and prenatal exposure to PM2.5 and black carbon. The authors postulated that placental mutations may represent an early effect to air pollutant exposure in the process of carcinogenesis.

Breastfeeding: Environmental Toxins in Human Milk and Effects on Early Life

Breastfeeding is the gold standard of newborn and child nutrition for at least the first 6 months of life [124]. However, transfer to breast milk of toxic substances to which the mother has previously been exposed may occur during breastfeeding. Several comprehensive reviews conclude that breastfeeding is generally contraindicated in mothers who use illegal drugs [125], although there are little pharmacokinetic data available for lactating women [126].

Smoking and alcohol consumption should be avoided during breastfeeding. Alcohol interferes with the milk ejection reflex and may reduce milk production. Human milk alcohol levels generally parallel maternal blood alcohol levels. Some authors suggest limiting alcohol intake to the equivalent of 8 ounces of wine or 2 beers [125]. However, others hold that alcohol consumption during pregnancy and breastfeeding should be totally avoided since no specific amount has been proven to be safe [11, 127]. Nicotine and other compounds can be passed to the infant through breast milk, increasing the incidence of respiratory allergy in infants and the risk of sudden infant death syndrome risk [128].

Polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals are among the most studied contaminants [129]. Polycyclic aromatic hydrocarbons are lipophilic compounds and are stored in maternal body fat, released into breast milk with the onset of lactation, and passed directly to the child. However, limited evidence exists on significant toxicity associated with this mode of transmission. On the other hand, the presence of heavy metals such as arsenic, lead, Cd, and mercury in milk stimulates or suppresses important immune modulators and may indirectly affect the child's health, for example, allergy development, disorders of the endocrine system, and even neurodevelopmental delay [130]. Lactating mothers are a high-risk population to mercury exposure and may transfer significant quantities to their babies [131].

The endocrine disruptor BPA has also been widely studied. A temporary tolerable daily intake of 4 µg/kg bw/day for oral exposure to BPA has been established [132]. Interestingly, while BPA content in mature milk reflects recent

ingestion, its presence in the colostrum reflects intake in the second half of pregnancy [133]. The place of residence of the mother and use of personal care products showed significant association with BPA concentration [134].

In addition, human milk contains conjugated and unconjugated paraben forms, exposing the mother, foetus, and neonate during windows of heightened vulnerability for endocrine disruptors [135]. In a Spanish study, the detection frequency ranges of parabens in breast milk were 41–60 and 61–89% for unconjugated and total (unconjugated + conjugated) parabens, respectively. Estimated daily intake of parabens by newborns through human milk (median = 0.014 µg/kg bw/day) was several orders of magnitude lower than the 1–10 mg/kg bw/day acceptable daily intake established by the European Food Safety Authority [132, 136]. In a recent study, Sanchis et al. [137] found high urinary concentrations of methylparaben (MP), ethylparaben, and BPA in lactating mothers although estimated exposures were lower than the reference values for risk assessment. The use of personal care products was associated with higher urinary levels of MP and propylparaben. MP was also associated with the consumption of packaged and bakery products [137]. All these chemicals may affect infant gut microbial function [138]; increase the risk of hyperkinetic disorder [139]; and cause toxicity to the liver and kidney, cancer, reproductive and respiratory disorders [132, 140], or changes in thyroid and growth hormones with potential neurodevelopmental sequelae [132, 141].

Conclusions

Exposure to environmental contaminants is a health determinant that may lead to the development of diseases, which could be life-threatening, and affect quality of life. Although exposure may be deleterious to any person, pregnancy and early life exposure are critical windows of susceptibility, with lasting effects on future health and susceptibility to disease [1–3].

The use of alcohol, tobacco, and/or drugs of abuse by pregnant women is linked to harmful effects for the newborn and later in life, including FASD and other negative pregnancy and birth outcomes. EDCs and heavy metals present in food or the environment are related to pre-eclampsia, foetal growth restriction, preterm birth, and thyroid dysfunction. Air pollution may lead to preterm birth, foetal growth restriction, effects on pregnancy vascularization, increased gestational diabetes, and reduced telomere length. Association between pre-eclampsia and

environmental noise is rising. Breastfeeding is recommended; however, mothers should be warned about the risk of exposure for their newborns via breast milk.

Healthcare professionals (e.g., physicians) should have sound knowledge on harmful exposures, be able to counsel their patients on their risk, and provide advice on the precautions they should take to minimize them, especially during pregnancy and breastfeeding. Protection from governments should be strengthened through actions limiting environmental exposure to substances known to have deleterious effects. The design of a global public health policy in the early future is the best way to translate evidence into action.

Acknowledgements

M.F. is supported by a Beatriu de Pinós fellowship (2018/8374/1) awarded by the Universities and Research Secretariat of the Catalan Ministry of Business and Knowledge.

References

- 1 Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epidemiol. Infect.* 2017 Mar 1 [cited 2020 Mar 15]; 9(3):333–50.
- 2 Kelley AS, Banker M, Goodrich JM, Dolinoy DC, Burant C, Domino SE, et al. Early pregnancy exposure to endocrine disrupting chemical mixtures are associated with inflammatory changes in maternal and neonatal circulation. *Sci Rep.* 2019 Apr 1 [cited 2020 Mar 15]; 9(1):5422.
- 3 Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the summit on environmental challenges to reproductive health and fertility: executive summary. *Fertil Steril.* 2008 Feb [cited 2020 Mar 15]; 89(2):281–300.
- 4 WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals: 2012 [Internet]. [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
- 5 Grippo A, Zhang J, Chu L, Guo Y, Qiao L, Zhang J, et al. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Rev Environ Health.* 2018 [cited 2021 Jan 10]; 33(3):247–64.
- 6 Goasdoué K, Miller SM, Colditz PB, Björkman ST. Review: the blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain. *Placenta.* 2017 Jun; 54:111–6.
- 7 An estimated 12.6 million deaths each year are attributable to unhealthy environments [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/15-03-2016-an-estimated-12-6-million-deaths-each-year-are-attributable-to-unhealthy-environments>.
- 8 Reproductive and Developmental Environmental Health[FIGO] [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.who.org/working-group-reproductive-and-developmental-environmental-health>.
- 9 BJOG release: pre-pregnancy alcohol consumption affects alcohol use among pregnant women, suggests new study [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/news/bjog-release-pre-pregnancy-alcohol-consumption-affects-alcohol-use-among-pregnant-women-suggests-new-study/>.
- 10 Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit.* 2008 Apr [cited 2020 Mar 15]; 30(2):249–54.
- 11 Gomez-Roig MD, Marchei E, Sabra S, Busardó FP, Mastrobattista L, Pichini S, et al. Maternal hair testing to disclose self-misreporting in drinking and smoking behavior during pregnancy. *Alcohol.* 2018 Mar 1 [cited 2020 Mar 15]; 67:1–6.
- 12 Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics.* 2016 Aug 1 [cited 2020 Mar 15]; 138(2).
- 13 Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J, Burd L, Popova S. Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1; 171(10):948–56.
- 14 Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA.* 2003 [cited 2020 Mar 15]; 290(22):2996–9.
- 15 Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology.* 1997 Nov [cited 2020 Mar 15]; 56(5):317–26.
- 16 Pruett D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 [cited 2020 Mar 15]; 68:62–9.
- 17 Legault LM, Bertrand-Lehouillier V, McGraw S. Pre-implantation alcohol exposure and developmental programming of FASD: an epigenetic perspective. *Biochem Cell Biol.* 2018 Apr [cited 2020 Mar 15]; 96:117–30.
- 18 Tyler CR, Allan AM. Prenatal alcohol exposure alters expression of neurogenesis-related genes in an ex vivo cell culture model. *Alcohol.* 2014 [cited 2020 Sep 19]; 48:483–92.
- 19 Zhou FC, Zhao Q, Liu Y, Goodlett CR, Liang T, McClintick JN, et al. Alteration of gene expression by alcohol exposure at early neuroulation. *BMC Genomics.* 2011; 12(1):124.
- 20 Andreu-Fernández V, Bastons-Compta A, Navarro-Tapia E, Sailer S, Garcia-Algar O. Serum concentrations of IGF-I/IGF-II as biomarkers of alcohol damage during foetal development and diagnostic markers of Foetal Alcohol Syndrome. *Sci Rep.* 2019; 9(1):1562.
- 21 Downing C, Johnson TE, Larson C, Leakey TI, Stegfried RN, Rafferty TM, et al. Subtle decreases in DNA methylation and gene expression at the mouse Igf2 locus following prenatal alcohol exposure: effects of a methyl-supplemented diet. *Alcohol.* 2011 Feb [cited 2020 Sep 19]; 45(1):65–71.

- 22 Vallés S, Pitarch J, Renau-Piqueras J, Guerri C. Ethanol exposure affects glial fibrillary acidic protein gene expression and transcription during rat brain development. *J Neurochem*. 2002 Nov 18 [cited 2020 Sep 19];69(6):2484–93.
- 23 Ji Z, Yuan L, Lu X, Ding H, Luo J, Ke ZJ. Binge alcohol exposure causes neurobehavioral deficits and gsk3 β activation in the hippocampus of adolescent rats. *Sci Rep*. 2018;8(1):3088.
- 24 Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health*. 2003 [cited 2020 Mar 15];27(4):277–84.
- 25 Fernandez-Lizarbe S, Pascual M, Guerri C. Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. *J Immunol*. 2009 Oct 1 [cited 2020 Sep 19];183(7):4733–44.
- 26 Liesi P. Ethanol-exposed central neurons fail to migrate and undergo apoptosis. *J Neurosci Res*. 1997 Jun 1 [cited 2020 Mar 15];48(5):439–48.
- 27 Forray A. Substance use during pregnancy [version 1; referees: 2 approved]. *F1000 Res*. 2016;48(5):887.
- 28 Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, Han Z, Parker M, Shapiro M, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. 2018 Dec 13;18(1):1372.
- 29 Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e769–76.
- 30 Samper MP, Jiménez-Muro A, Nerin I, Marqueta A, Ventura P, Rodríguez G. Maternal active smoking and newborn body composition. *Early Hum Dev*. 2012 Mar [cited 2020 Mar 15];88(3):141–5.
- 31 Fenercioglu AK, Tamer I, Karatekin G, Nuhoglu A. Impaired postnatal growth of infants prenatally exposed to cigarette smoking. *Tohoku J Exp Med*. 2009 Jul [cited 2020 Mar 15];218(3):221–8.
- 32 Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikström AK, Granath F, Wickström R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2014 Jan 15 [cited 2020 Mar 31];9(1):e84715.
- 33 Leite M, Albiéri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: results of a Danish register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Aug [cited 2020 Mar 31];93(8):825–34.
- 34 Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0116963.
- 35 Luque-Fernandez MA, Zoega H, Valdimarsdottir U, Williams MA. Deconstructing the smoking-preeclampsia paradox through a counterfactual framework. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jun 1 [cited 2020 Sep 20];31(6):613–23.
- 36 Somme E, Schwitzgebel VM, Vauthay DM, Aubert ML, Hüppi PS. Prenatal nicotine exposure and the programming of metabolic and cardiovascular disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 May 25;304(1–2):69–77.
- 37 Magriplis E, Farajian P, Panagiotakos DB, Risvas G, Zampelas A. Maternal smoking and risk of obesity in school children: investigating early life theory from the GRECO study. *Prev Med Rep*. 2017 Dec 1 [cited 2020 Mar 15];8:177–82.
- 38 Iguacel I, Escartín L, Fernández-Alvira JM, Iglesia I, Labayan I, Moreno LA, et al. Early life risk factors and their cumulative effects as predictors of overweight in Spanish children. *Int J Public Health*. 2018 May 1 [cited 2020 Mar 15];63(4):501–12.
- 39 Kreyberg I, Bains KES, Carlsen KH, Granum B, Gudmundsdóttir HK, Haugen G, et al. Stopping when knowing: use of snus and nicotine during pregnancy in Scandinavia. *ERJ Open Res*. 2019 Apr [cited 2020 Sep 20];5(2):00197–2018.
- 40 Whittington JR, Simmons PM, Phillips AM, Gammill SK, Cen R, Magann EF, et al. The use of electronic cigarettes in pregnancy: a review of the literature. In: *Obstetrical and gynecological survey*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. Vol. 73. p. 544–9.
- 41 Rygh E, Gallefoss F, Grøtvedt L. Trends in maternal use of snus and smoking tobacco in pregnancy. A register study in southern Norway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):500.
- 42 Center for Behavioral Health Statistics S. Results from the 2017 National Survey on drug use and health: detailed tables.
- 43 van Dyk J, Ramanjam V, Church P, Koren G, Donald K. Maternal methamphetamine use in pregnancy and long-term neurodevelopmental and behavioral deficits in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014 May 20;21(2):e185–96.
- 44 Mason B, Donaldson ST, Hunter RG. The developmental neuroepigenetics of substance abuse. *J Drug Alcohol Res*. 2018;7(March):1–27.
- 45 Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, Kingsbury AM, Hurrion E, Mamun AA, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res*. 2012 Feb;71(2):215–9.
- 46 Warner TD, Roussos-Ross D, Behnke M. It's not your mother's marijuana: effects on maternal-fetal health and the developing child. *Clin Perinatol*. 2014;41:877–94.
- 47 Strathearn L, Mayes LC. Cocaine addiction in mothers: potential effects on maternal care and infant development. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1187:172–83.
- 48 Jaques SC, Kingsbury A, Henshcke P, Chomchai C, Clews S, Falconer J, et al. Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *J Perinatol*. 2014 Jun [cited 2020 Mar 15];34(6):417–24.
- 49 Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2020 [cited 2020 Mar 15];15(4):341–69.
- 50 Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birth-weight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr [cited 2020 Mar 15];204(4):340–1.
- 51 Wright TE, Schuetter R, Tellei J, Sauvage L. Methamphetamines and pregnancy outcomes. *J Addict Med*. 2015 Dec 1;9(2):111–7.
- 52 Brecht ML, Herbeck DM. Pregnancy and fetal loss reported by methamphetamine-using women. *Subst Abuse Res Treat*. 2014 Apr 28;8:25–33.
- 53 Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 9;11:CD006318.
- 54 Hudak ML, Tan RC, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Neville KA, et al. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e540.
- 55 Brownbill P, Chernyavsky I, Botalico B, Desoye G, Hansson S, Kenna G, et al. An international network (PlaNNet) to evaluate a human placental testing platform for chemicals safety testing in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2016 Sep 1;64:191–202.
- 56 Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ. Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Aug;29:202–11. Available from: .
- 57 Freire C, Amaya E, Gil F, Murcia M, Llop S, Casas M, et al. Placental metal concentrations and birth outcomes: the Environment and Childhood (INMA) project. *Int J Hyg Environ Health*. 2019 Apr 1 [cited 2020 Mar 15];222(3):468–78. Available from: .
- 58 Shafiuddin Ahmed AS, Sultana S, Habib A, Ullah H, Musa N, Belal Hossain M, et al. Bioaccumulation of heavy metals in some commercially important fishes from a tropical river estuary suggests higher potential health risk in children than adults. *PLoS One*. 2019 Oct 17;14(10):e0219336.
- 59 Roberts DA. Causes and ecological effects of resuspended contaminated sediments (RCS) in marine environments. *Environ Int*. 2012 Apr;40:230–43. Available from: .
- 60 AESAN. Recomendaciones de consumo de pescado. Agencia Española Segur Aliment y Nutr. 2019.
- 61 Yang C, Song G, Lim W. A mechanism for the effect of endocrine disrupting chemicals on placentation. *Chemosphere*. 2019;231:326–36.

- 62 Kahn LG, Trasande L. environmental toxicant exposure and hypertensive disorders of pregnancy: recent findings. *Current Hypertens Rep.* 2018 Aug 18;20:87.
- 63 Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, Gratacós E, Gomez Roig MD. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One.* 2017 Oct 6;12:e0185645.
- 64 Xu Y, Cook TJ, Knipp GT. Effects of di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and its metabolites on fatty acid homeostasis regulating proteins in rat placental HRP-1 trophoblast cells. *Toxicol Sci.* 2005 Apr [cited 2020 Mar 16];84(2):287–300.
- 65 Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003 Jul 1;69(1):1–7.
- 66 Tait S, Tassinari R, Maranghi F, Mantovani A. Bisphenol A affects placental layers morphology and angiogenesis during early pregnancy phase in mice. *J Appl Toxicol.* 2015 Nov 1 [cited 2020 Mar 16];35(11):1278–91.
- 67 Al-Saleh I, Al-Doush I, Alsabbaheen A, Mohamed GD, Rabbah A. Levels of DDT and its metabolites in placenta, maternal and cord blood and their potential influence on neonatal anthropometric measures. *Sci Total Environ.* 2012 Feb 1 [cited 2020 Mar 16];416:62–74.
- 68 Cornelius DC. Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2018 Jan 1;11:1179545X17752325.
- 69 Zhu Y, Tan YQ, Wang CC, Leung LK. The flame retardant 2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl ether enhances the expression of corticotropin-releasing hormone in the placental cell model JEG-3. *Chemosphere.* 2017 May [cited 2020 Mar 16];174:499–505.
- 70 Tyagi V, Garg N, Mustafa MD, Banerjee BD, Guleria K. Organochlorine pesticide levels in maternal blood and placental tissue with reference to preterm birth: a recent trend in North Indian population. *Environ Monit Assess.* 2015 Jul 1 [cited 2020 Mar 16];187(7):471.
- 71 Von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ.* 2019 [cited 2020 Mar 31];364:l962.
- 72 Li ZM, Hernandez-Moreno D, Main KM, Skakkebaek NE, Kiviranta H, Toppari J, et al. Association of in utero persistent organic pollutant exposure with placental thyroid hormones. *Endocrinology.* 2018 Oct 1 [cited 2020 Mar 16];159(10):3473–81.
- 73 Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev.* 2018 [cited 2020 Mar 31];42:1–34.
- 74 Spinder N, Prins JR, Bergman JEH, Smidt N, Kromhout H, Boezen HM, et al. Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. *Hum Reprod.* 2019 May 1 [cited 2020 Mar 31];34(5):903–19.
- 75 Bowen SE, Hannigan JH. Developmental toxicity of prenatal exposure to toluene. *AAPS J.* 2006 Jun;8(2):E419–24.
- 76 Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378–455.
- 77 Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2010 Jun;21:787–809.
- 78 Grohs MN, Reynolds JE, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, et al. Prenatal maternal and childhood bisphenol A exposure and brain structure and behavior of young children. *Environ Health.* 2019 Oct 15 [cited 2020 Mar 31];18(1):85. Available from: .
- 79 Ejjaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: a systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017 Mar 1 [cited 2020 Mar 31];27(2):175–83.
- 80 USEPA. Air Quality Criteria for Particulate Matter October 2004, Vol. 2. Air Qual Criteria Part Matter [Internet]. 2004;II(October):1148. Available from: file:///C:/Users/Laissa/Downloads/VOL_II_FINAL_PM_AQCD_OCT2004.PDF.
- 81 Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:2331–78.
- 82 Liu Y, Wang L, Wang F, Li C. Effect of fine particulate matter (PM2.5) on rat placenta pathology and perinatal outcomes. *Med Sci Monit.* 2016 Sep 15 [cited 2020 Mar 16];22:3274–80.
- 83 Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ Health Perspect.* 2001 Aug [cited 2020 Mar 16];109(Suppl 4):523–7.
- 84 Nadadur S, Hollingsworth J. Air pollution and health effects. Molecular and Integrative Toxicology. London; Springer: 2015. eBook.
- 85 Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, Hoet PH, Verbruggen A, Nemery B. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1 [cited 2020 Mar 16];164(9):1665–8.
- 86 Rudra CB, Williams MA, Sheppard L, Koenig JQ, Schiff MA. Ambient carbon monoxide and fine particulate matter in relation to preeclampsia and preterm delivery in Western Washington state. *Environ Health Perspect.* 2011 Jun [cited 2020 Mar 16];119(6):886–92.
- 87 Van Den Hooven EH, De Kluizenaar Y, Pierik FH, Hofman A, Van Ratingen SW, Zandveld PYJ, et al. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: the generation R study. *Hypertension.* 2011 Mar [cited 2020 Mar 16];57(3):406–12.
- 88 Olsson D, Mogren I, Eneroth K, Forsberg B. Traffic pollution at the home address and pregnancy outcomes in Stockholm, Sweden. *BMJ Open.* 2015;5(8):e007034–8.
- 89 Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sorensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2014 Sep [cited 2020 Mar 16];64(3):494–500.
- 90 Fu L, Chen Y, Yang X, Yang Z, Liu S, Pei L, et al. The associations of air pollution exposure during pregnancy with fetal growth and anthropometric measurements at birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(20):20137–47.
- 91 Yuan L, Zhang Y, Gao Y, Tian Y. Maternal fine particulate matter (PM2.5) exposure and adverse birth outcomes: an updated systematic review based on cohort studies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 May [cited 2020 Mar 16];26(14):13963–83.
- 92 Li X, Huang S, Jiao A, Yang X, Yun J, Wang Y, et al. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: an updated systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2017 Aug [cited 2020 Mar 16];227:596–605.
- 93 Malmqvist E, Liew Z, Källén K, Rignell-Hydrom A, Rittner R, Rylander L, et al. Fetal growth and air pollution: a study on ultrasound and birth measures. *Environ Res.* 2017 Jan 1 [cited 2020 Mar 26];152:73–80.
- 94 Porpora MG, Piacenti I, Scaramuzzino S, Masciullo L, Rech F, Panici PB. Environmental contaminants exposure and preterm birth: a systematic review. *Toxics.* 2019;7:11.
- 95 Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kuček A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res.* 2018 Nov;167:144–59.
- 96 Siddika N, Rantala AK, Antikainen H, Balogun H, Amegah AK, Rytty NRI, et al. Synergistic effects of prenatal exposure to fine particulate matter (PM2.5) and ozone (O3) on the risk of preterm birth: a population-based cohort study. *Environ Res.* 2019 Sep 1 [cited 2020 Mar 16];176:108549.

- 97 Clemente DBP, Vrijheid M, Martens DS, Bustamante M, Chatzi L, Danileviciute A, et al. Prenatal and childhood traffic-related air pollution exposure and telomere length in European children: the HELIX project. *Environ Health Perspect*. 2019 [cited 2020 Mar 16];127(8):87001.
- 98 He XJ, Qin FY, Hu CL, Zhu M, Tian CQ, Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet*. 2015 [cited 2020 Mar 16];291(4):729–35.
- 99 Xu X, Liu C, Xu Z, Tzan K, Zhong M, Wang A, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue. *Toxicol Sci*. 2011 Nov [cited 2020 Mar 16];124(1):88–98.
- 100 Saenen ND, Plusquin M, Bijnen E, Janssen BG, Gyselaers W, Cox B, et al. utero fine particle air pollution and placental expression of genes in the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway: an ENVIRON-AGE birth cohort study. *Environ Health Perspect*. 2015 Aug 4 [cited 2020 Mar 16];123(8):834–40.
- 101 Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Adabi E, Asadollah-pour E, Sadeghi M, Mohammad-nabi S, et al. Air pollution during pregnancy and placental adaptation in the levels of global DNA methylation. *PLoS One*. 2018 Jul 6 [cited 2020 Sep 21];13:e0199772.
- 102 Nääv A, Erlandsson L, Isaxon C, Åsander Frostner E, Ehinger J, Sporre MK, et al. Urban PM_{2.5} induces cellular toxicity, hormone dysregulation, oxidative damage, inflammation, and mitochondrial interference in the HRT8 trophoblast cell line. *Front Endocrinol*. 2020 Mar 12 [cited 2021 Jan 13];11:75.
- 103 Neven KY, Saenen ND, Tarantini L, Janssen BG, Lefebvre W, Vanpoucke C, et al. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study. *Lancet Planet Heal*. 2018 Apr 1 [cited 2020 Mar 17];2(4):e174–83.
- 104 Deyssenroth MA, Peng S, Hao K, Lambertini L, Marsit CJ, Chen J. Whole-transcriptome analysis delineates the human placenta gene network and its associations with fetal growth. *BMC Genomics*. 2017;18(1):520.
- 105 Familiari M, Nääv A, Erlandsson L, de Jongh RU, Isaxon C, Strandberg B, et al. Exposure of trophoblast cells to fine particulate matter air pollution leads to growth inhibition, inflammation and ER stress. *PLoS One*. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jan 13];14(7):e0218799.
- 106 Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*. 2014;383(9925):1325–32.
- 107 Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J*. 2014;35(13):829–36.
- 108 van Kempen E, Casas M, Pershagen G, Foraster M. WHO environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: a summary. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Feb 22;15:379.
- 109 Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook FR, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II—mechanistic insights. *Eur Heart J*. 2017 Feb 21 [cited 2020 Mar 16];38(8):557–64.
- 110 WHO. Europe[Noise] [Internet]. [cited 2020 Mar 16]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/noise>.
- 111 Auger N, Duplaix M, Bilodeau-Bertrand M, Lo E, Smargiassi A. Environmental noise pollution and risk of preeclampsia. *Environ Pollut*. 2018 Aug 1 [cited 2020 Mar 16];239:599–606.
- 112 Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzl M, Grandström C, et al. Impact of road traffic pollution on preeclampsia and pregnancy-induced hypertensive disorders. *Epidemiology*. 2017 Jan;28(1):99–106.
- 113 Nieuwenhuijsen MJ, Ristovska G, Dadvand P. WHO environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and adverse birth outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct 19;14:1252.
- 114 Bechi N, Ietta F, Romagnoli R, Focardi S, Corsi I, Buffi C, et al. Estrogen-like response to p-nonylphenol in human first trimester placenta and BeWo choriocarcinoma cells. *Toxicol Sci*. 2006 Jun 21;93(1):75–81.
- 115 Paulesu L, Rao CV, Ietta F, Pietropoli A, Ticconi C. HCG and its disruption by environmental contaminants during human pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 20;19(3):914.
- 116 Ferguson KK, McElrath TF, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD. Phthalate metabolites and bisphenol-A in association with circulating angiogenic biomarkers across pregnancy. *Placenta*. 2019 Jan 15;76:54.
- 117 Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Mukherjee B, Meeker JD. Repeated measures analysis of associations between urinary bisphenol-A concentrations and biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2019 Dec;90:166.
- 118 Sieppi E, Vähäkangas K, Rautio A, Ietta F, Paulesu L, Myllynen P. The xenoestrogens, bisphenol A and para-nonylphenol, decrease the expression of the ABCG2 transporter protein in human term placental explant cultures. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Jul 5 [cited 2020 Mar 17];429:41–9.
- 119 Peltier MR, Klimova NG, Arita Y, Gurzenda EM, Murthy A, Chawala K, et al. Polybrominated diphenyl ethers enhance the production of proinflammatory cytokines by the placenta. *Placenta*. 2012 Sep [cited 2020 Mar 17];33(9):745–9.
- 120 Suter MA, Aagaard KM, Coarfá C, Robertson M, Zhou G, Jackson BP, et al. Association between elevated placental polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and PAH-DNA adducts from Superfund sites in Harris County, and increased risk of preterm birth (PTB). *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Aug 20 [cited 2020 Mar 17];516(2):344–9.
- 121 Punshon T, Li Z, Jackson BP, Parks WT, Romano M, Conway D, et al. Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environ Int*. 2019 May 1 [cited 2020 Mar 17];126:533–42.
- 122 Olsson D, Mogren I, Forsberg B. Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open*. 2013 Feb 5 [cited 2020 Mar 17];3(2):e001955.
- 123 Saenen ND, Vrijens K, Janssen BG, Madhloum N, Peusens M, Gyselaers W, et al. Placental nitrosative stress and exposure to ambient air pollution during gestation: a population study. *Am J Epidemiol*. 2016 [cited 2020 Mar 17];184(6):442–9.
- 124 Garcia-Mantrana I, Bertua B, Martínez-Costa C, Collado MC. Perinatal nutrition: how to take care of the gut microbiota? *Clin Nutr Exp*. 2016;6:3–16.
- 125 Reece-Stremtan S, Marinelli KA. ABM clinical protocol #21: guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, revised 2015. *Breastfeed Med*. 2015 Apr;10(3):135–41.
- 126 Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb [cited 2020 Mar 17];60:275–94.
- 127 Cortes L, Almeida L, Sabra S, Muniesa M, Busardo FP, Garcia-Algar O, et al. Maternal hair and neonatal meconium to assess gestational consumption and prenatal exposure to drugs of abuse and psychoactive drugs. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(2):136–43.
- 128 Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129.
- 129 Zielinska MA, Hamulka J. Protective effect of breastfeeding on the adverse health effects induced by air pollution: current evidence and possible mechanisms. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 29 [cited 2020 Sep 21];16:4181.
- 130 Pajewska-Szymt M, Sinkiewicz-Darol E, Gadzała-Kopciuch R. The impact of environmental pollution on the quality of mother's milk. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Mar;26:7405–27.

- 131 Esteban M, Schindler BK, Jiménez JA, Koch HM, Angerer J, Rosado M, et al. Mercury analysis in hair: comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. *Environ Res*. 2015 Aug 1;141:24–30.
- 132 Aids P. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA J*. 2015; 13(1):3978.
- 133 Mercogliano R, Santonicola S. Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain: a review. *Food Chem Toxicol*. 2018;114:98–107.
- 134 Dualde P, Pardo O, Corpas-Burgos F, Kuligowski J, Gormaz M, Vento M, et al. Biomonitoring of bisphenols A, F, S in human milk and probabilistic risk assessment for breastfed infants. *Sci Total Environ*. 2019 Jun 10 [cited 2020 Mar 17];668:797–805.
- 135 Mallozzi M, Bordi G, Garo C, Caserta D. The effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on fetal and neonatal development: a review on the major concerns. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016 Sep [cited 2020 Mar 17];108:224–42.
- 136 Dualde P, Pardo O, Corpas-Burgos F, Kuligowski J, Gormaz M, Vento M, et al. Biomonitoring of parabens in human milk and estimated daily intake for breastfed infants. *Chemosphere*. 2020 Feb 1 [cited 2020 Mar 17];240:124829.
- 137 Sanchis Y, Coscollà C, Corpas-Burgos F, Vento M, Gormaz M, Yusà V. Biomonitoring of bisphenols A, F, S and parabens in urine of breastfeeding mothers: exposure and risk assessment. *Environ Res*. 2020 Jun 1 [cited 2020 Apr 13];185:109481.
- 138 Iszatt N, Janssen S, Lenters V, Dahl C, Stigum H, Knight R, et al. Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome*. 2019 Feb 27 [cited 2020 Mar 17];7(1):34.
- 139 Lenters V, Iszatt N, Forns J, Čechová E, Kočan A, Legler J, et al. Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort. *Environ Int*. 2019 Apr 1 [cited 2020 Mar 17];125:33–42.
- 140 Sabarwal A, Kumar K, Singh RP. Hazardous effects of chemical pesticides on human health-cancer and other associated disorders. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018;63:103–14.
- 141 Kao CC, Que DE, Bongo SJ, Tayo LL, Lin YH, Lin CW, et al. Residue levels of organochlorine pesticides in breast milk and its associations with cord blood thyroid hormones and the offspring's neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr 23;16(8):1438.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La exposición materna al NO₂ durante el embarazo afecta negativamente al crecimiento fetal, a la función placentaria, así como a los resultados perinatales.

Hipótesis específicas:

- Una mayor exposición materna al NO₂ se asocia a una disminución del crecimiento fetal o peso fetal estimado.
- Una mayor exposición materna al NO₂ se asocia a un empeoramiento en la función placentaria.
- Una mayor exposición materna al NO₂ se asocia a peores resultados perinatales.

Nuestra hipótesis se centra en el estudio de la exposición al NO₂ durante el embarazo utilizando un dispositivo personal siendo de este modo la medición del riesgo más exacto en cuanto a causa efecto.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es conocer la asociación existente entre la exposición materna al NO₂, utilizando un dispositivo personal, y el crecimiento fetal, función placentaria y los resultados perinatales.

Objetivos específicos:

1. Conocer el grado de exposición al NO₂ de nuestra población de estudio mediante dispositivo personal.
2. Estudiar la exposición materna al NO₂ mediante un dispositivo personal y su relación con el crecimiento fetal:
 - Medición del diámetro biparietal
 - Medición de la circunferencia cefálica
 - Medición del diámetro abdominal
 - Medición de la longitud femoral
 - Obtención del peso fetal estimado
3. Estudiar la exposición materna al NO₂ mediante un dispositivo personal y su relación con la función placentaria (*artículo publicado en base a este objetivo*):
 - Cálculo del IP de las arterias uterinas
 - Cálculo del IP de la arteria umbilical
 - Cálculo del IP de la arteria cerebral media
 - Cálculo del ratio cerebroplacentario
 - Cálculo del IP del ductus venoso

4. Estudiar la exposición materna al NO₂ mediante un dispositivo personal y su relación con los resultados perinatales:

- Estudio test de Apgar
- Estudio de los pH de cordón umbilical arterial y venoso
- Medición del peso neonatal
- Medición de la longitud neonatal
- Medición de la circunferencia cefálica neonatal
- Ingreso en UCI neonatal

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño y ámbito de estudio

Se realiza un estudio prospectivo donde la cohorte estudiada está formada por mujeres embarazadas reclutadas en el Hospital *Universitari Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat*. Se trata de un Hospital de tercer nivel, vinculado a la *Universitat* de Barcelona, que cubre la población asistencial de la zona suroeste del área metropolitana de Barcelona, con una población estimada de 500.000 habitantes.

El estudio se realiza en el periodo comprendido entre enero de 2017 y abril de 2018.

Se elabora un plan de trabajo y un proyecto del mismo que es valorado y aprobado por el comité ético del Hospital con la siguiente referencia: PIC 92-17 (*ver apartado 4.7*).

4.2 Población de estudio

La población de estudio se basa en gestantes que pertenecen a la zona suroeste del área metropolitana de Barcelona y realizan la ecografía morfológica de la semana 20-21 de gestación en el departamento de obstetricia del Hospital.

El consentimiento informado se obtiene antes de la participación de la embarazada al estudio.

Las características y datos de la población se recogen a través de cuestionarios donde se pregunta específicamente: la edad materna en el momento de la concepción, la etnia materna, el nivel de educación, el hábito tabáquico tanto de la gestante como del cónyuge, el peso y la talla materna; así como el IMC y la paridad.

4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión consisten en: mujeres embarazadas sanas con una edad igual o mayor de 18 años, con gestación única y que realizan seguimiento en el Hospital *Universitari Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat*.

Los criterios de exclusión consisten en: mujeres con embarazo múltiple, gestaciones no controladas, patología materna o fetal que puedan influenciar en los resultados obstétricos y perinatales. También se excluyen los casos en los que no se obtienen resultados en los dispositivos de NO₂.

4.3 Esquema de trabajo

El esquema de trabajo se representa en la Figura 8. Se inicia con el reclutamiento y firma de consentimiento informada en la semana 20 de embarazo, continúa con una primera visita en semana 28 de gestación, una segunda visita en la semana 32 y la obtención de resultados perinatales.

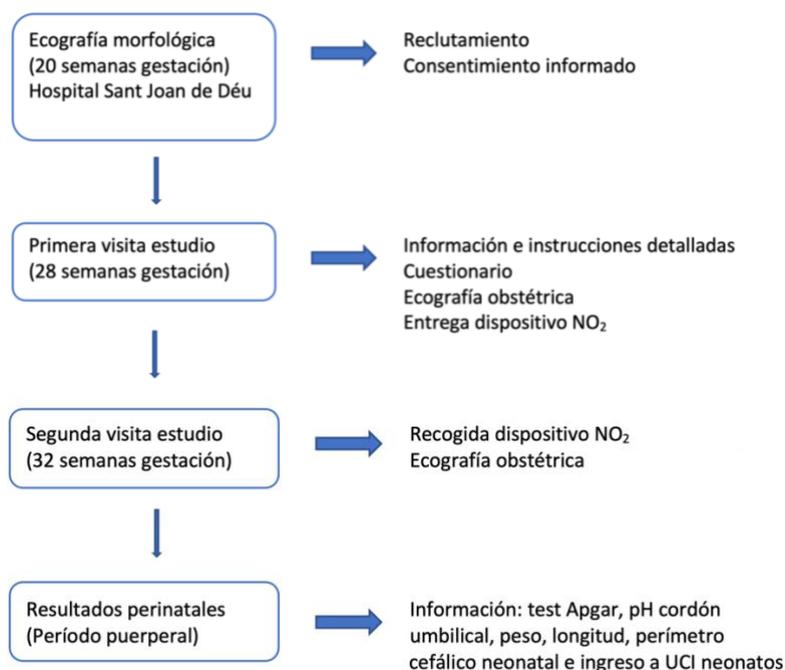


Figura 8. Esquema de trabajo.

Fuente: propia.

4.3.1 Reclutamiento

Las mujeres embarazadas se reclutan entre la semana 20-21 de gestación cuando acuden a nuestro centro para realizar la ecografía morfológica. En el momento posterior a la ecografía, cuando el diagnóstico es de normalidad ecográfica de segundo trimestre, se realiza el reclutamiento ofreciéndose a participar en el estudio, explicando los objetivos del mismo y las pruebas en qué consiste. Si la paciente con toda la información está conforme se le proporciona el consentimiento informado del estudio y se cita en la semana 28 de gestación.

4.3.2 Visita en semana 28 de gestación

Esta es la primera visita presencial del estudio que tiene lugar en el Hospital *Universitari Sant Joan de Déu* donde el equipo investigador realiza una explicación detallada del estudio, se recoge el consentimiento informado firmado por la paciente, se proporciona y se rellena el cuestionario, se realiza la ecografía obstétrica y finalmente se entrega el dispositivo personal.

4.3.2.1 Cuestionario

En la visita de las 28 semanas de gestación, la paciente rellena un cuestionario en el que aparecen preguntas sobre datos demográficos, datos personales, anamnesis básica de enfermedades e intervenciones previas que es proporcionado por el personal investigador. Se describen como covariables: la edad materna en el momento de la concepción (años), la etnia materna (europea o no), el nivel de educación (estudios universitarios o no), el hábito tabáquico tanto de la madre como del cónyuge (sí o no), el peso y la talla materna; así como el IMC y la paridad (0 o ≥ 1).

4.3.2.2 Ecografía obstétrica en semana 28

En esta visita se realiza una primera ecografía obstétrica donde se recogen las biometrías fetales: DBP, PC, PA y LF y el peso fetal estimado en gramos mediante la fórmula *HADLOCK*. Para cada una de las biometrías se calcula el percentil correspondiente. Secundariamente se realiza el estudio Doppler materno-fetal obteniendo el IP medio de las AUt, el IP de la AU y ACM. Con estos dos últimos valores se calcula el RCP. Finalmente, se obtiene también el IP del DV. Al igual que en las biometrías, también se calcula el percentil para cada IP y ratio.

4.3.2.3 Entrega del Dispositivo NO₂ en semana 28

Al finalizar la visita de la semana 28 se proporciona a la paciente el dispositivo personal de NO₂. Estos dispositivos de la marca *Gradko* están almacenados en una nevera a temperatura 6-10°C y cerrados con un tapón en cada extremo. En esta visita se explica detalladamente cómo se debe llevar encima durante 4 semanas aproximadamente, así como las cuestiones a considerar y/o evitar. Se muestra a la paciente que el dispositivo se tiene que llevar verticalmente cogido a una pinza en la ropa a nivel del pecho. Se explica a las pacientes las situaciones a evitar: en especial, que los dispositivos no pueden mojarse, y, por lo tanto, en días de lluvia hay que tener la precaución de mantenerlos tapados con el mismo abrigo o prenda. También se detalla que el tiempo de llevar consigo el dispositivo es clave para el estudio así que sólo se permite no llevarlo durante el dormir o la ducha cotidiana. En estas situaciones, el dispositivo tiene que estar en posición vertical en la mesita de noche lo más cerca a la paciente. Se facilita a la paciente un correo electrónico para comunicarse con el equipo de investigación en caso de alguna adversidad o incidente con el dispositivo. Una vez aclarada todas las dudas se saca el dispositivo de la nevera y se retira el tapón blanco (el extraíble) quedando abierto por un extremo y se le coloca directamente a la paciente

quedando siempre el dispositivo en vertical con el filtro en la zona superior y se anota el día y la hora exacta de entrega (Figura 9). Cada dispositivo se encuentra identificado con un número afiliado a la paciente correspondiente.



Figura 9. Imagen de portabilidad del dispositivo *Gradko*.

Fuente: propia.

4.3.3 Visita en semana 32 gestación

En esta segunda visita presencial en el hospital, el equipo investigador recoge el dispositivo personal de NO_2 y se realiza una segunda ecografía obstétrica para determinar el crecimiento fetal y el estudio Doppler materno-fetal.

4.3.3.1 Recogida del dispositivo NO_2 en semana 32

Se cita a la paciente una segunda vez alrededor de la semana 32, un mes después de la visita de las 28 semanas. En primer lugar, la paciente entrega de vuelta el dispositivo. A éste se le coloca el tapón blanco quedando cerrado y se guarda en la nevera apuntando la hora de recogida y el tiempo total en horas que ha sido llevado. En este momento se pregunta a la paciente si ha habido alguna incidencia con el dispositivo que pudiese interferir en el cómputo total de horas.

4.3.3.2 Ecografía obstétrica en semana 32

A continuación, se realiza un segundo examen ecográfico para la obtención de biometrías y el peso fetal estimado con el estudio Doppler materno-fetal. Como en el primer examen ecográfico de la semana 28, se obtiene los datos del DBP, PC, PA y LF con el peso fetal estimado y se calcula otra vez el percentil de cada biometría. De la misma manera, se obtiene el IP AU_{tm}, AU, ACM y DV. A su vez, se calcula el RCP que se obtiene con el cociente del IP de la AU y ACM. Al igual que en las biometrías, también se calcula el percentil para cada IP y ratio.

4.3.4 Resultados perinatales

Retrospectivamente, se realiza la revisión de la historia clínica utilizando el programa informático clínico del Hospital, *Estació de treball Clínic HCIS* versión 3.10.6, para obtener la información del parto y del periodo neonatal. Se recopilan las siguientes variables: edad gestacional en el momento del parto, si el parto es espontáneo o inducido, el tipo de parto (eutócico, instrumentado o cesárea), el test Apgar en 1, 5 y 10 minutos, el pH arterial y venoso del cordón umbilical, si requiere ingreso en la UCI neonatal (sí o no), el peso neonatal, la longitud y el perímetro cefálico neonatal.

Tal y como se especifica en los objetivos, se utilizan como resultados perinatales el test de Apgar, el pH de cordón umbilical, el peso neonatal, la circunferencia cefálica, la longitud neonatal y el ingreso en la UCI neonatal para estudiar la asociación con la exposición materna al NO₂ mediante dispositivo personal.

4.4 Evaluación de la exposición al NO₂

Nuestro estudio evalúa la exposición al NO₂ utilizando una medición directa o personal mediante un dispositivo fácilmente portable. Este sistema permite la cuantificación del NO₂ a la que está expuesta la gestante en todo momento en que lleva el dispositivo. En

nuestro caso la paciente lo lleva durante todo el día a excepción del momento de dormir o exposición directa al agua (días de lluvia o ducha personal) (Figura 10).



Figura 10. Tubo *Gradko* difusor pasivo NO₂.

Fuente: propia.

4.4.1 Descripción del dispositivo

Los tubos de difusión de NO₂ de *Palmes* son sensores de monitoreo pasivo para medir las concentraciones ambientales de NO₂. Estos son ampliamente utilizados para complementar redes de monitoreo y para estudios de exposición personal.

El tubo tradicional de NO₂ *Palmes* consiste en un tubo acrílico (de 7,1 cm de largo y 1 cm de diámetro interno) abierto en un extremo y dos discos de malla de acero inoxidable recubiertos con una solución que contiene trietanolamina (TEA), un reactivo químico para absorber el contaminante al ser medido directamente desde el aire, en el extremo cerrado. Se usa una tapa removible para cerrar el extremo abierto del tubo después de la exposición. Los dispositivos se montan verticalmente, con la tapa que contiene los discos revestidos hacia arriba.

Los dispositivos pasivos fueron suministrados por *4sfera Innova SLU* con sede en España. *Gradko International*, con sede en el Reino Unido, prepara y analiza los dispositivos pasivos en su laboratorio dedicado acreditado por *UKAS* (ISO: 17025)

4.4.2 Funcionamiento del dispositivo

Las moléculas de NO₂ difunden a favor del gradiente de concentración establecido en el tubo por su conversión reactiva en nitrito (NO₂⁻) con el absorbente de trietanolamina (TEA) en el extremo interior. La tasa de absorción relativamente baja para la geometría del tubo significa que la concentración de NO₂ promedia por la exposición se puede calcular a partir de los primeros principios utilizando el coeficiente de difusión, *D*, para el NO₂ en el aire. Los dispositivos de tubo de difusión funcionan según el principio de difusión molecular, con moléculas de un gas que se difunden desde una región de alta concentración (extremo abierto del dispositivo) a una región de baja concentración (extremo absorbente del dispositivo). El movimiento de las moléculas del gas¹ a través del gas² está descrito por la ley de *Fick*, que establece que el flujo es proporcional al gradiente de concentración:

$$J = -D_{12} \frac{dC}{dz}$$

Ley de *Fick*

Donde:

J = el flujo de gas¹ a través del gas² a través de la unidad de área en la dirección *z*

C = la concentración de gas¹ en gas²

Z = la trayectoria de difusión

*D*₁₂ = la constante de proporcionalidad - el coeficiente de difusión molecular del gas¹ en el gas², con dimensiones de longitud² tiempo⁻¹

Para el gas monitorizado, el coeficiente de difusión debe determinarse u obtenerse de la literatura. El valor de este coeficiente para el NO₂ en el aire es de 0,154 cm² s⁻¹ a 21^o Celsius y 101,3 kPa (72). El área y la longitud del tubo se determinan por medición. Los tubos expuestos se analizan utilizando una técnica colorimétrica o espectrofotométrica, o alternativamente por cromatografía iónica.

4.4.3 Interpretación de resultados de los dispositivos

Los resultados obtenidos de los dispositivos pasivos representan la exposición promedio a NO₂ durante el período de exposición. Por ejemplo, una exposición personal semanal de 30 µgm⁻³ representa que el individuo ha estado expuesto a niveles de NO₂ que pueden variar cada hora. Sin embargo, el promedio de las horas expuestas durante la semana resulta en 30 µgm⁻³. Dependiendo del paradero individual, la variación horaria puede ser más bien constante, o algunos periodos del día expuestos a una alta contaminación por la proximidad al tráfico y durante la noche expuestos a niveles muy bajos de contaminación.

4.4.4 Justificación del uso los tubos de difusión

Los tubos de difusión de NO₂ son una técnica de monitorización de referencia para estudios de exposición personal. El dispositivo de difusión de tipo tubo de *Palmes* es adecuado para el monitoreo a largo plazo de NO₂ en el aire ambiente. Son factibles períodos de exposición de 1 a 8 semanas. El límite inferior de detección para un período de muestreo de 1 semana varía con la meticulosidad del procedimiento de preparación de la muestra y, en general, está entre 1,4 µgm⁻³ y 2 µgm⁻³. El límite superior de detección para un período de exposición de 5 semanas es de al menos 150 µgm⁻³ (72).

4.5 Evaluación del crecimiento fetal, estudio Doppler materno-fetal y de los resultados perinatales

El estudio ecográfico se realiza por dos examinadores experimentados utilizando un ecógrafo de alta resolución *General Electric Voluson E10* (*GE Medical Systems, Zipf, Austria*) equipado con un transductor de matriz curva lineal de 6-2 MHz.

Todas las ecografías obstétricas y estudio Doppler prenatales se realizan en ausencia de movimientos fetales. Los parámetros del pulso Doppler se realizan automáticamente a partir de tres o más formas de onda consecutivas, con el ángulo de isonación lo más cercano posible a cero. La gestante se encuentra en posición *semi-fowler* para evitar hipotensión postural.

4.5.1 Evaluación del crecimiento fetal y peso fetal estimado

Para obtener el peso fetal estimado mediante la fórmula de *Hadlock*, se utiliza el DBP, PC, PA y LF. En cuanto a las biometrías se calculan los percentiles correspondientes utilizando las tablas de la *Intergrowth-21st fetal growth standards* (73) (<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>). Para el cálculo del percentil del DBP se realiza una corrección para adaptarlo a dichas tablas (*out to out*) ya que la medición varía según la técnica en que se ha obtenido (*out to out* o *out to in*). Se calculan los percentiles para el PFE y el peso al nacer mediante curvas customizadas nacionales de Figueras et al (2008) (74), ajustadas por edad gestacional y sexo fetal. Se utiliza la longitud cráneo-caudal obtenida en la ecografía del primer trimestre para confirmar la edad gestacional.

4.5.2 Evaluación del estudio Doppler materno-fetal

El IP de las AUt se obtienen medialmente después del cruce con las arterias ilíacas externas y se calcula el valor promedio de ambas ondas. El IP medio de la AUt se considera normal cuando su valor es inferior al percentil 95. El IP de la AU se realiza a partir de un asa de cordón flotante. El IP de la AU normal se considera cuando éste está por debajo del percentil 95 (51). El IP de la ACM se realiza en la parte proximal del Polígono de *Willys* en un corte transversal de la cabeza fetal. El IP de la ACM se considera normal cuando su valor está por encima del percentil 5. El IP del ductus venoso se realiza evaluando la dirección de la sangre en un plano transversal oblicuo

del abdomen fetal (75). Se considera normal un IP por debajo del percentil 95 (47). El ratio cerebroplacentario se calcula como una relación entre el IP de la ACM y el IP de la AU. El RCP se considera normal cuando el valor del percentil es superior a 5.

Los valores de IP de la ACM y el RCP por debajo del percentil 5 se consideran indicativos de redistribución del flujo sanguíneo cerebral (47).

A todos los IP de los valores Doppler que se obtienen, así como del RCP, se les calcula el percentil correspondiente utilizando tablas estandarizadas poblacionales ajustadas a la edad gestacional.

4.5.3 Evaluación de los resultados perinatales

Los resultados perinatales estudiados son: el test de Apgar al nacer, el pH del cordón umbilical, el peso neonatal, la longitud neonatal, la circunferencia cefálica y el ingreso en la UCI neonatal. La obtención de dichos datos es a través de la revisión de historias clínicas mediante el programa informático clínico del Hospital: *Estació de treball clínic HCIS* versión 3.10.6 por personal investigador entrenado.

El test de Apgar en nuestro hospital es realizado por la comadrona cuando se produce un nacimiento sin complicaciones en el neonato y por el neonatólogo cuando en el parto hay sospecha de riesgo de pérdida del bienestar fetal o del recién nacido. Consiste en un puntuación del 1 al 10 que valora el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardíaca, el tono muscular, los reflejos y el color de la piel del neonato al 1, a los 5 y a los 10 minutos de vida (76).

La obtención de la muestra para el análisis del pH del cordón umbilical lo realiza el profesional que atiende el parto y consiste en la obtención de sangre de una de las arterias umbilicales y de la vena umbilical antes que se produzca el alumbramiento. Tras la obtención de la sangre, se realiza de forma inmediata la medida del pH que queda anotada en la historia clínica. Un pH superior a 7.20 se considera que no ha habido

situación de hipoxia mientras que un pH inferior a 7.10 se considera una acidosis y por lo tanto denota una existencia de hipoxia (77).

El peso neonatal, el perímetro cefálico y la longitud neonatal son datos antropométricos que recoge la enfermera pediátrica y, al igual que las variables anteriores, se estudian a los efectos de la exposición materna al NO₂.

En cuanto al ingreso en la UCI neonatal se clasifica cada parto en dos categorías: categoría sí (en caso de haber precisado ingreso en la unidad de neonatología del hospital independientemente del tiempo de estancia) y categoría no (si no ha precisado ingreso).

4.6 Análisis estadístico

4.6.1 Tamaño muestral

El tamaño muestral de este trabajo es de 120 participantes. Este número está condicionado a la disposición de los dispositivos personales. Debido a la existencia de pocos trabajos en la literatura, que utilicen estos dispositivos, consideramos que el tamaño muestral de 120 es adecuado porque cumple la recomendación de los estudios piloto, que es incluir un mínimo de entre 30 y 50 participantes (78).

4.6.2 Programa informático utilizado

Para poder realizar todos los cálculos para los análisis estadísticos se utiliza el Software *R* versión 3.6.2 (Robert Gentleman y Ross Ihaka).

4.6.3 Análisis estadístico del crecimiento fetal

Se evalúa la asociación entre el NO₂ y las diferentes biometrías fetales en la semana 28 y 32 mediante dos tipos de enfoque: uno transversal (*cross sectional*) y otro longitudinal (*trajectory*). Se trata de un modelo mixto con las participantes como efecto aleatorio. En particular, en el modelo longitudinal se incluye la interacción del NO₂ con los cortes temporales.

Se realizan modelos de regresión lineal independientes para cada variable de crecimiento (biometrías fetales y peso fetal estimado) con los valores de exposición al NO₂ sin ajustar y ajustando por las siguientes covariables: edad gestacional (días), edad de la madre en el momento de la concepción (años), origen étnico de la madre (otros vs europeo), educación materna (estudios no universitarios vs estudios universitarios), tabaquismo materno (no vs sí) y tabaquismo del cónyuge (no vs sí), paridad (0 vs ≥1) e IMC de la madre en la segunda visita (kg/m²).

Posteriormente se divide la variable NO₂ por su rango intercuartílico (RIC) para interpretar los modelos como el cambio en el promedio de cada resultado de crecimiento por una unidad de aumento de las exposiciones.

Los resultados de las pruebas con $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

4.6.4 Análisis estadístico de la función placentaria

Se realizan modelos de regresión lineal independientes para cada variable de la función placentaria (IP medio de la AUt, IP AU, ACM, RCP y DV) con los valores de exposición al NO₂ sin ajustar y ajustando por las siguientes covariables: edad gestacional (días), edad de la madre en el momento de la concepción (años), origen étnico de la madre (otros vs europeo), educación materna (estudios no universitarios vs estudios universitarios), tabaquismo materno (no vs sí) y tabaquismo cónyuge (no vs sí), paridad (0 vs ≥1) e IMC de la madre en la segunda visita (kg/m²).

Posteriormente, se divide la variable NO₂ por su rango intercuartílico (RIC) para interpretar los modelos como el cambio en el promedio de cada resultado de la función placentaria por una unidad de aumento de las exposiciones.

Los resultados de las pruebas con $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

4.6.5 Análisis estadístico de los resultados perinatales

Para los resultados perinatales y antropométricos se utilizan modelos lineales para las variables continuas/cuantitativas y logísticos para variables dicotómicas/cualitativas de 2 categorías. En el caso de los modelos lineales, se presentan las betas del modelo (si >0 asociación positiva y <0 asociación negativa) dividiendo la variable NO₂ por su rango intercuartílico (RIC) para interpretar los modelos como el cambio en el promedio de cada resultado de crecimiento por una unidad de aumento de las exposiciones. En el caso de los modelos logísticos, se presentan las odds ratio (si >1 asociación positiva y <1 asociación negativa). En ambos casos se estudian los valores de exposición materna al NO₂ con dos modelos: sin ajustar (modelo crudo) y ajustado por las siguientes covariables: edad materna en la concepción (años), origen étnico de la madre (otros vs europeo), educación materna (estudios no universitarios vs estudios universitarios), tabaquismo materno (no vs sí) y tabaquismo cónyuge (no vs sí), paridad (0 vs ≥ 1), IMC materno en semana 28 y 32 (kg/m²), tensión arterial: normal ($<140/90$ mmHg) vs alta ($\geq 140/90$ mmHg), diabetes gestacional (sí vs no), edad gestacional al nacimiento (días), y sexo fetal (masculino vs femenino).

Los resultados de las pruebas con $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

4.7 Dictamen favorable comité ético

SJD

Sant Joan de Déu
Fundació de Recerca

Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica
C.I. PIC-92-17

CEIm Fundació Sant Joan de Déu

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dra. Neus Riba Garcia
Secretaria Técnica del CEIm Fundació Sant Joan de Déu

HACE CONSTAR:

Que el CEIm Fundació Sant Joan de Déu en su reunión del día **20/07/2017** acta **08/2017**, evaluó la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Contaminación atmosférica durante la gestación en relación con la función placentaria y neurodesarrollo fetal"

Investigador Principal: Maria Dolores Gómez Roig

Código CEIm: PIC-92-17

Servicio: Ginecología y Obstetricia

Centro: Hospital Sant Joan de Déu

Que se emitieron aclaraciones tras la evaluación inicial.

Que la comisión permanente del CEIm Fundació Sant Joan de Déu ha evaluado la respuesta recibida a las aclaraciones.

Documentos con versiones:

Protocolo	Versión con fecha recepción 22/03/2021
Consentimiento Informado	Versión 1 – 20 julio 2017
Fulla informativa	Versión con fecha recepción 22/03/2021

Y considera que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

C.I. PIC-92-17

Página 1 de 3

Edifici Docent Sant Joan de Déu - c. Santa Rosa, 39-57, 3ª planta, 08950 Esplugues de Llobregat / Barcelona
Teléfono +34 93 600 97 51 - Fax +34 93 600 97 71 - e-mail: info@fsjd.org web: www.fsjd.org

Modelo Aprobación PIC. Versión 19 noviembre 2020
CEIm03_PIC

PIC-FAVORABLE-TRAS CONDICIONADO

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Características de la Población

La población de estudio cuenta con un total de 120 mujeres embarazadas (Figura 11). De éstas un total de 19 (15,8%) se excluyen del estudio porque 3 no devuelven el dispositivo de difusión de NO₂, 2 no completan el seguimiento y en 14 de ellas no se obtiene un correcto análisis del dispositivo.

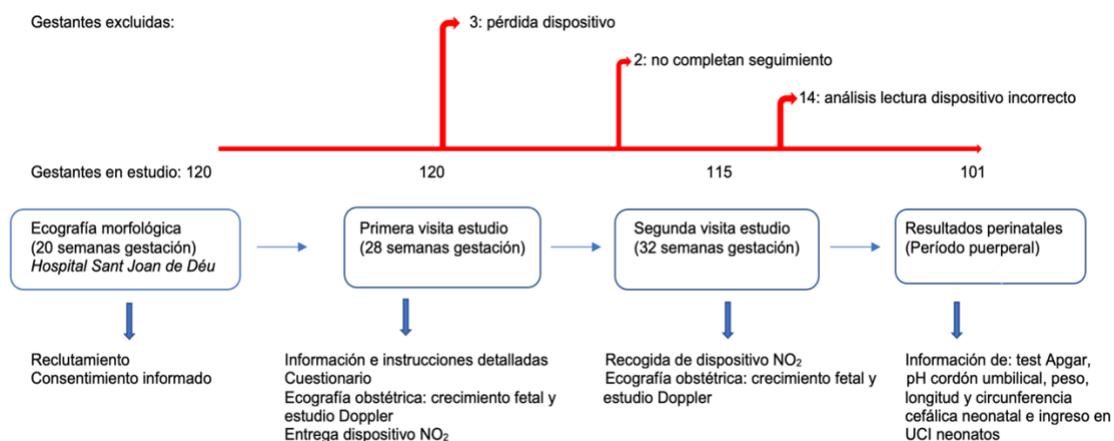


Figura 11. Esquema de pacientes incluías y excluidas.

Fuente: Propia.

La edad media materna de las 101 participantes es de 32 años con una DE \pm 5. El resto de las características de nuestra población de estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de las características de la población de estudio.

Descripción Variables	Categorías	Total participantes (101) (%)
Etnia materna	Europea	82.4
	Otras	18.6
Nivel de estudios	Estudios universitarios	47.4

	No estudios universitarios	52.6
Hábito tabáquico	No fumadoras	81.2
	Fumadoras	18.8
Hábito tabáquico cónyuge	No fumadores	59.8
	Fumadores	40.2
Paridad	0	56.4
	≥1	43.6

^a Las variables categóricas se representan en porcentajes en cada categoría.

A continuación se exponen los resultados obtenidos a los objetivos planteados:

5.2 Objetivo 1: Conocer el grado de exposición al NO₂ de nuestra población de estudio mediante dispositivo personal.

Se observa una exposición materna al NO₂ media de 21,71 µg/m³ y una mediana de 21 (DE ± 9,2). El tiempo medio que las pacientes llevan el dispositivo es de 28 días (DE ± 23-32).

5.3 Objetivo 2: Estudiar la exposición materna al NO₂ mediante un dispositivo personal y su relación con el crecimiento fetal:

- Medición del diámetro biparietal
- Medición de la circunferencia cefálica
- Medición del diámetro abdominal
- Medición de la longitud femoral
- Obtención del peso fetal estimado

La asociación entre el crecimiento fetal y la exposición maternal al NO₂ se presentan en las Tabla 2-7.

5.3.1 Crecimiento fetal en semana 28 de gestación

En la primera visita, que se realiza a las 28 semanas de gestación, los resultados de las variables que permiten conocer el crecimiento fetal se muestran en siguiente Tabla 2. Se especifica a su vez la edad gestacional y el IMC materno en el momento de la visita.

Tabla 2. Variables principales del crecimiento fetal semana 28.

	Pérdidas (%)	Resultados (Media y DE)
Primera visita Semana 28		
DBP- Diámetro biparietal (mm)	4	73 (3.2)
PC- Perímetro cefálico (mm)	4	269.1 (9.7)
PA- Perímetro abdominal (mm)	4	249.9 (13.5)
LF- Longitud fémur (mm)	4	53.1 (2.8)
PFE- Peso fetal estimado (g)	3	1327 (162.4)
Edad gestacional (días)	2	199.9 (5.2)
IMC materno (kg/m ²)	2	17.8 (13.3)

^a Las variables categóricas se representan en porcentajes en cada categoría. Las variables continuas se representan como medias y desviaciones estándares.

DE: desviación estándar

5.3.2 Crecimiento fetal en semana 32 de gestación

En la segunda visita, que se realiza a las 32 semanas de gestación, los resultados de las variables que permiten conocer el crecimiento fetal se muestran en la siguiente Tabla 3. Se especifica a su vez la edad gestacional y el IMC materno en el momento de la visita.

Tabla 3. Variables principales del crecimiento fetal semana 32.

	Pérdidas (%)	Resultados (Media y DE)
Segunda visita Semana 32		
DBP- Diámetro biparietal (mm)	8	82.6 (2.9)
PC- Perímetro cefálico (mm)	8	299.7 (11.2)
PA- Perímetro abdominal (mm)	9	291 (15)
LF- Longitud fémur (mm)	8	61.8 (2.9)
PFE- Peso fetal estimado (g)	5	2094.6 (237.5)
Edad gestacional (días)	9	228 (5.8)
IMC materno (kg/m ²)	1	27,7 (4.8)

^a Las variables categóricas se representan en porcentajes en cada categoría. Las variables continuas se representan como medias y desviaciones estándares.

DE: desviación estándar

A continuación, se presentan los dos modelos utilizados: el longitudinal y transversal para el estudio de la exposición al NO₂ y el crecimiento fetal.

5.3.2.1 Modelo longitudinal del crecimiento fetal

El primer modelo es el longitudinal donde en la Tabla 4 se muestra sin covariables (modelo crudo) y en la Tabla 5 se muestra con las covariables (modelo ajustado). No se observa diferencias significativas entre el crecimiento fetal (biometrías fetales y peso fetal estimado) y la exposición materna de NO₂.

Sí que se observa una tendencia negativa en el modelo longitudinal (tanto en el modelo ajustado como el crudo) en cuanto al DBP y PC y una tendencia positiva en cuanto al PA, LF y PFE.

Tabla 4. Modelo longitudinal del crecimiento fetal (modelo crudo).

	Estimado	Intervalo de confianza	Valor p
DBP intercepción	-0.012	(-0.783,0.758)	0.975
DBP trayectoria	-0.006	(-0.024,0.012)	0.516
PC intercepción	0.357	(-2.068,2.782)	0.773
PC trayectoria	-0.03	(-0.102,0.042)	0.412
PA intercepción	-0.976	(-4.3,2.348)	0.566
PA trayectoria	0.056	(-0.029,0.14)	0.197
LF intercepción	-0.248	(-0.909,0.413)	0.463
LF trayectoria	0.01	(-0.009,0.029)	0.293
PFE intercepción	-8.148	(-59.088,42.793)	0.754
PFE trayectoria	0.522	(-0.671,1.715)	0.392

DBP: Diámetro biparietal; PC: Perímetro cefálico; PA: Perímetro abdominal; LF: Longitud del fémur y PFE: Peso fetal estimado

Tabla 5. Modelo longitudinal del crecimiento fetal (modelo ajustado^a).

	Estimado	Intervalo de confianza	Valor p
DBP intercepción	-0.032	(-0.812,0.749)	0.937
DBP trayectoria	-0.006	(-0.024,0.013)	0.546
PC intercepción	0.527	(-1.945,2.998)	0.677
PC trayectoria	-0.033	(-0.105,0.039)	0.371
PA intercepción	-0.798	(-4.137,2.541)	0.64
PA trayectoria	0.056	(-0.029,0.141)	0.197
LF intercepción	-0.21	(-0.866,0.447)	0.532
LF trayectoria	0.009	(-0.01,0.027)	0.365
PFE intercepción	-7.016	(-58.247,44.215)	0.789
PFE trayectoria	0.557	(-0.648,1.761)	0.366

DBP: Diámetro biparietal; PC: Perímetro cefálico; PA: Perímetro abdominal; LF: Longitud del fémur y PFE: Peso fetal estimado

^aCovariables: edad gestacional (días), edad materna (años), etnia materna (europea vs otros), educación materna (universitarios vs no universitarios), hábito tabáquico materno y cónyuge (sí vs no), paridad (≥ 1 vs 0) e IMC (kg/m^2)

5.3.2.2 Modelo transversal del crecimiento fetal

El segundo modelo es el transversal, donde en la Tabla 6 se muestra sin covariables (modelo crudo) y en la Tabla 7 se muestra con las covariables (modelo ajustado). No se observan diferencias significativas entre el crecimiento fetal (biometrías fetales y peso fetal estimado) y la exposición materna de NO_2 .

En el estudio transversal con el modelo crudo se observa una tendencia negativa en todas las biometrías y peso fetal estimado, pero cuando se ajusta el modelo a las covariables específicas se observa una tendencia negativa con el DBP, PC y LF y positiva en el PA y PFE. A su vez, ninguna de estas tendencias es con un valor de estadísticamente significativo (Tablas 6-7).

Tabla 6. Modelo transversal del crecimiento fetal (modelo crudo).

	Estimado	Intervalo de confianza	Valor p
DBP	-0.255	(-1.168,0.658)	0.585
PC	-0.813	(-3.851,2.225)	0.6
PA	-0.204	(-4.171,3.762)	0.92
LF	-0.202	(-1.064,0.661)	0.647
PFE	-13.447	(-88.739,61.845)	0.727

DBP: Diámetro biparietal; PC: Perímetro cefálico; PA: Perímetro abdominal; LF: Longitud del fémur y PFE: Peso fetal estimado

Tabla 7. Modelo transversal del crecimiento fetal (modelo ajustado^a).

	Estimado	Intervalo de confianza	Valor p
DBP	-0.14	(-0.752,0.473)	0.656
PC	-0.143	(-1.909,1.623)	0.874
PA	0.47	(-1.941,2.882)	0.703
LF	-0.016	(-0.427,0.394)	0.938
PFE	6.006	(-29.897,41.909)	0.744

DBP: Diámetro biparietal; PC: Perímetro cefálico; PA: Perímetro abdominal; LF: Longitud del fémur y PFE: Peso fetal estimado

^aCovariables: edad gestacional (días), edad materna (años), etnia materna (europea vs otros), educación materna (universitarios vs no universitarios), hábito tabáquico materno y cónyuge (sí vs no), paridad (≥ 1 vs 0) e IMC (kg/m^2).

5.4 Objetivo 3: Estudiar la exposición materna al NO_2 mediante un dispositivo personal y su relación con la función placentaria (*estos resultados son los que se presentan en el artículo publicado*):

- Cálculo del IP de las arterias uterinas
- Cálculo del IP de la arteria umbilical
- Cálculo del IP de la arteria cerebral media
- Cálculo del ratio cerebroplacentario
- Cálculo del IP del ductus venoso

Las asociaciones entre la exposición materna de NO_2 y la medición del Doppler materno y función placentaria se presentan en las Tablas 8 y 9 donde se observa el cambio del coeficiente de regresión de los Doppler de la función placentaria asociados con un creciente rango intercuartil en la exposición personal al NO_2 durante la semana 28 y 32

de gestación. Se determinan dos modelos: el primer modelo ajustado a las covariables: edad gestacional en la semana 32 (días), edad materna a la concepción (años), educación materna (estudios universitarios vs no universitarios), etnia materna (europea vs otro origen), hábito tabáquico materno (sí vs no) y hábito tabáquico cónyuge (sí vs no) y la paridad (0 vs ≥ 1). Este primer modelo no incluye la variable IMC materno. El segundo modelo incluye las covariables anteriormente mencionadas más la variable del IMC materno.

5.4.1 Índice Pulsatilidad medio de las arterias uterinas

Se observa una asociación negativa -0.07 (-0.12, -0.02) ($p < 0.05$) entre la exposición al NO_2 y el IP medio de las AUt. Esta asociación se mantiene estadísticamente significativa tanto en el modelo ajustado a las covariables mencionadas sin y con el IMC materno.

5.4.2 Índice Pulsatilidad arteria umbilical, arteria cerebral media y ductus venoso

No se observa ninguna asociación significativa entre la exposición al NO_2 y el IP de la AU, ACM y DV tanto en modelos sin ajustar con IMC como con su inclusión.

5.4.3 Ratio cerebroplacentario

Se observa una asociación negativa estadísticamente significativa -0.39 (-0.64, -0.13) ($p < 0.05$) entre el RCP y la exposición materna al NO_2 , cuando se ajusta al modelo con las variables mencionadas incluyendo el IMC materno en la semana 32. En cambio, se observa que al realizar el análisis sin tener en cuenta el IMC materno en la semana 32 se mantiene la tendencia negativa, pero sin alcanzar una $p < 0.05$.

Tabla 8. Doppler materno-fetal y exposición personal al NO₂ (modelo ajustado^a sin IMC).

	N	Estimado Ajustado sin IMC (Intervalo confianza 95%)
IP medio arterias uterinas	92	-0.07 (-0.12, -0.02) **
IP Arteria cerebral media	81	-0.06 (-0.18, 0.06)
IP Arteria umbilical	85	0.02 (-0.03, 0.06)
Ratio Cerebroplacentario	85	-0.18 (-0.37, 0.01) *
IP Ductus venoso	63	-0.08 (-0.51, 0.35)

IP = Índice de pulsatilidad

IMC: Índice de masa corporal

^aCovariables: edad gestacional en la semana 32 (días), edad materna a la concepción (años), etnia materna (europea vs otros), educación materna (estudios universitarios vs no universitarios), hábito tabáquico materno (sí vs no), hábito tabáquico cónyuge (sí vs no) y paridad (0 vs ≥1).

* p<0.1 ** p<0.05

Tabla 9. Doppler materno-fetal y exposición personal a NO₂ (modelo ajustado^a con IMC).

	N	Estimado Ajustado con IMC (Intervalo confianza 95%)
IP medio arterias uterinas	91	-0.09 (-0.14, -0.04) **
IP Arteria cerebral media	80	-0.08 (-0.25, 0.09)
IP Arteria umbilical	84	0.05 (-0.01, 0.11)
Ratio cerebroplacentario	84	-0.39 (-0.64, -0.13)**
IP Ductus venoso	62	0.00 (-0.07, 0.07)

IP = Índice de pulsatilidad

IMC: Índice de masa corporal

^aCovariables: edad gestacional en la semana 32 (días), edad materna a la concepción (años), etnia materna (europea vs otros), educación materna (estudios universitarios vs no universitarios), hábito tabáquico materno (sí vs no), hábito tabáquico cónyuge (sí vs no), paridad (0 vs ≥1) e IMC (kg/m²).

** p<0.05

5.5 Objetivo 4: Estudiar la exposición materna al NO₂ mediante un dispositivo personal y su relación con los resultados perinatales:

- Estudio test de Apgar
- Estudio de los pH de cordón umbilical arterial y venoso
- Medición del peso neonatal
- Medición de la longitud neonatal
- Medición de la circunferencia cefálica neonatal
- Ingreso en UCI neonatal

Presentamos los resultados perinatales como el resultado obtenido del test Apgar, pH de cordón umbilical y el ingreso o no a UCI neonatal. Por otro lado, detallamos los resultados antropométricos como el peso al nacer, talla y perímetro cefálico neonatal. A estas variables se realiza el análisis estadístico para la exposición materna al NO₂.

En la Tabla 10 se presentan los resultados de las diferentes variables y covariables que se utilizan para el análisis estadístico.

Tabla 10. Descripción de variables y covariables en los resultados perinatales.

	Pérdidas (%)	Resultados (% DE)
Edad materna (años), media	0	32.2 (4.7)
Tensión materna, n		
Normal	14	87 (100)
Alta	14	0 (0)
Diabetes gestacional, n		
No	7	85 (90)
Sí	7	9 (10)
Edad gestacional al nacer (días), media	1	279.4 (9.8)

Parto, n		
Espontáneo	4	69 (71,1)
Inducido	4	28 (28,9)
Tipo de parto, n		
Eutócico	2	67 (67,7)
Instrumentado	2	16 (16,2)
Cesárea	2	16 (16,2)
Test de Apgar, media (RIC)		
1r minuto	2	9 (9.00,9.00)
5º minutos	2	10 (10.00,10.00)
10º minutos	2	10 (10.00,10.00)
pH cordón umbilical, media (RIC)		
Arterial	7	7.24 (7.20,7.28)
Venoso	5	7.31 (7.28,7.36)
Ingreso Unidad UCI Neonatos, n		
No	1	91 (91)
Sí	1	9 (9)
Sexo fetal n		
Femenino	0	32 (33.7)
Masculino	0	63 (66.3)
Peso (g), media	0	3390.1 (452.3)
Talla (cm), media	0	50.4 (1.9)
Perímetro cefálico (cm), media	0	34.3 (1.3)

* Media y desviaciones estándares para variables cuantitativas continuas y n (%) para variables categóricas

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

5.5.1 Resultados perinatales

Para las variables test de Apgar, pH de cordón umbilical e ingreso en UCI neonatal se realiza un estudio transversal en dos modelos: uno sin ajustar (crudo) a las covariables antes descritas y un segundo modelo ajustado a dichas covariables. Los resultados se muestran en las Tablas 11 y 12.

No se observa una asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y los resultados perinatales, ni en el modelo sin ajustar ni en el ajustado por las covariables. Se observa una asociación negativa estadísticamente significativa entre el test de Apgar a los 10 minutos y la exposición materna al NO₂ en ambos modelos. Hay que señalar que la variabilidad de esta variable es muy reducida.

Tabla 11. Resultados perinatales y exposición materno al NO₂ (modelo crudo).

Variable	N	Estimado crudo	
		Intervalo confianza 95%	valor p
Apgar 1	90	0,04 (-0.2,0.28)	0,739
Apgar 5	90	-0,02 (-0.14,0.1)	0,732
Apgar 10	90	-0,04 (-0.08,-0.01)	0,019**
pH arterial	76	0 (-0.01,0.02)	0,79
pH venoso	78	0,01 (0,0.03)	0,057
Ingreso UCI (sí vs no)	92	1,27 (0.78,2.08)	0,337

UCI: Unidad de cuidados intensivos

** p<00,5.

Tabla 12. Resultados perinatales y exposición materno al NO₂ (modelo ajustado^a).

Variable	N	Estimado ajustado	
		Intervalo confianza 95%	valor p
Apgar 1	90	0,05 (-0.2,0.31)	0,696
Apgar 5	90	-0,02 (-0.15,0.11)	0,776
Apgar 10	90	-0,04 (-0.07,0)	0,036**
pH arterial	76	0 (-0.01,0.02)	0,82
pH venoso	78	0,01 (0,0.03)	0,082
Ingreso UCI (sí vs no)	92	1,57 (0.82,2.97)	0,173

UCI: Unidad de cuidados intensivos

^aCovariables: edad materna a la concepción (años), etnia materna (europea vs otros), educación materna (estudios universitarios vs no universitarios), hábito tabáquico materno (sí vs no), hábito tabáquico cónyuge (sí vs no), paridad (0 vs ≥1), IMC semana 28 y 32 (kg/m²), tensión arterial (normal vs alta), diabetes gestacional (sí vs no), edad gestacional al nacimiento (días) y sexo fetal (masculino vs femenino).

** p<00.5. Variabilidad muy reducida de dicha variable

5.5.2 Resultados antropométricos

Se estudian el peso al nacer, talla y perímetro cefálico neonatal y se realiza el análisis estadístico para la exposición materna al NO₂. Para dichas variables se realiza un estudio transversal en dos modelos: uno sin ajustar a las covariables (antes descritas) y un segundo ajustando a dichas covariables. Los resultados se muestran en las Tablas 13-14.

No se observa asociación estadísticamente significativa entre los diferentes resultados perinatales estudiados (peso, talla y perímetro cefálico neonatal) y la exposición materna al NO₂ ni en el modelo crudo ni en el ajustado por las covariables definidas anteriormente.

Tabla 13. Modelo transversal resultados antropométricos y exposición personal al NO₂ (modelo crudo).

	Estimado	Intervalo de confianza	Valor p
Peso	29.961	(-79.081,139.002)	0.592
Talla	0.285	(-0.173,0.742)	0.226
Perímetro cefálico	0.047	(-0.276,0.37)	0.77

Tabla 14. Modelo transversal resultados antropométricos y exposición personal al NO₂ (modelo ajustado^a).

	Estimado	Intervalo de confianza	Valor p
Peso	47.671	(-48.825,144.167)	0.336
Talla	0.348	(-0.04,0.735)	0.083
Perímetro cefálico	0.064	(-0.219,0.346)	0.66

^aCovariables: edad materna a la concepción (años), etnia materna (europea vs otros), educación materna (estudios universitarios vs no universitarios), hábito tabáquico materno (sí vs no), hábito tabáquico cónyuge (sí vs no), paridad (0 vs ≥1), IMC semana 28 y 32 (kg/m²), tensión arterial (normal vs alta), diabetes gestacional (sí vs no), edad gestacional al nacimiento (días) y sexo fetal (masculino vs femenino).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El estudio de la contaminación del aire y su relación con la gestación, de los resultados perinatales y de los efectos sobre la infancia es cada vez de mayor interés. Las políticas medioambientales junto con las recomendaciones de la OMS (4) hacen seamos cada vez más sensibles a la contaminación del aire, sobre todo en las grandes ciudades. La gestación, como sabemos, es una etapa sensible a diferentes noxas y la contaminación, como demuestran muchos trabajos, puede afectar a la gestación, a los resultados perinatales e incluso tener consecuencias en la infancia y etapa adulta (24) (45).

Nuestro trabajo con una población sana del área Metropolitana suroeste de Barcelona se centra en el estudio específicamente del NO₂ ya que es un gas que se puede utilizar como indicador de contaminación del aire en general, siendo además fácilmente de monitorizar su exposición (13). Nuestro estudio se diferencia de los estudios previos en que es un estudio prospectivo actual, que utiliza un dispositivo personal que lleva consigo la embarazada durante un periodo de crecimiento y desarrollo fetal especialmente importante de la vida intrauterina (entre la semana 28 y 32 de gestación) y que estudia la relación de esta exposición con el crecimiento fetal, la función placentaria y los resultados perinatales.

A continuación, se desarrolla la discusión de los resultados obtenidos siguiendo el orden de los objetivos establecidos anteriormente.

El NO₂ se considera uno de los indicadores de la compleja mezcla de la contaminación del aire tan frecuente en los ámbitos urbanos (79). En nuestro estudio, se obtiene la cuantificación de la exposición del NO₂ materno a través de dispositivos personales durante un período de 4 semanas entre las 28 y 32 semanas de gestación y se observa unos niveles medios de NO₂ de 21,77 µg/m³. Aunque la ventana de estudio es de 4 semanas, esta concentración estudiada es equivalente a la exposición media anual al NO₂. Según las OMS y la UE se consideran niveles permitidos aquellos que estén por debajo de 40 µg/m³ de media anual, por lo tanto, es muy importante destacar que nuestra población estudiada es sometida a unos niveles aceptables según estas entidades (41). A su vez, hay que tener en cuenta que en el año 2022 las nuevas directrices de la OMS marcan un nuevo objetivo que rebaja estos 40 µg/m³ de media anual a los 10 µg/m³ (4). Por lo tanto, con las nuevas guías de la OMS (2021) nuestra población está expuesta a niveles superiores de lo aconsejable para el NO₂.

Otros estudios que también valoran la relación de NO₂ materno con el Doppler de la función placentaria obtienen los siguientes niveles de NO₂: Van den Hooven et al (13) describe unos niveles medios de 39,9 µg/m³ como resultado de estudiar las pacientes durante 2001-2005 en Rotterdam utilizando estaciones de calidad del aire con técnicas de modelos de dispersión con su dirección postal. Carvalho et al (12) observa una exposición de 37,2 DE ± 18,4 µg/m³ que resulta de pacientes estudiadas en 2011-2013 en São Paulo mediante dispositivos personales como en nuestro estudio (se valoró los niveles de NO₂ en los tres trimestres del embarazo, señalamos aquí el del tercer trimestre). Contreras et al (11) observa unos niveles medios de 42,6 µg/m³ DE ± 7,3 (22,7 DE ± 3,9 ppb) que resultan de estudiar las pacientes durante 1993-1996 en Los Ángeles utilizando los lugares de residencia des de modelos de superficie de monitorización fija.

Comparando los resultados de exposición de nuestro estudio con los otros previamente descritos (Tabla 15), destaca una exposición notablemente inferior. Las posibles causas que pueden explicar este hallazgo son las diferencias tempo-espaciales. La población estudiada procede de una zona más periférica respecto al centro urbano de Barcelona con más áreas verdes y menos congestión al tráfico de coches. Este estudio es reciente, y en los últimos años tanto a nivel político como a nivel de conciencia individual, las mejoras de las condiciones medioambientales han ido cobrando cada vez más importancia. Por último, nuestro estudio valora la exposición al NO₂ utilizando dispositivos portátiles e individuales que valoran de modo singular la exposición durante todas las actividades de cada paciente.

Por lo tanto, con los hallazgos obtenidos se observa que nuestra población de estudio (n:101) está sometida a una concentración media anual de NO₂ de 21,71 µg/m³. Este valor está por debajo de los de 40 µg/m³ de media anual (límites seguros establecidos por las OMS y la UE antes del 2022) pero superior a los 10 µg/m³ que fijan las nuevas directrices.

Tabla 15. Resumen de exposición de NO₂ en estudios de referencia.

Estudio	Año	Lugar	Medición NO ₂	Media anual
Van den Hooven	2001-2005	Rotterdam	Indirecta	39,9 µg/m ³
Carvalho	2011-2013	São Paulo	Dispositivo	37,2 µg/m ³
Contreras	1993-1996	Los Ángeles	Indirecta	42,6 µg/m ³
Cahuana*	2017-2018	Barcelona	Dispositivo	21,71 µg/m ³

* Tesis actual

Otro objetivo de interés es estudiar la relación entre la exposición materna al NO₂, medida por un dispositivo personal, y el crecimiento fetal. Nuestro trabajo se centra en el estudio de cada biometría fetal y el peso fetal estimado y se resumen en la Tabla 16.

En referencia al diámetro biparietal (DBP) **no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el DBP**. Estos resultados también van acordes con el estudio de Clemens et al (64). Éste último, sin embargo, también estudia la posible asociación con PM₁₀ y PM_{2,5} en el tercer trimestre y sí encuentra una asociación negativa estadísticamente significativa ($\beta = -0.86$ cm, IC 95%: -1.26,-0.48; $\beta = -0.16$ cm, IC 95%: -0.30,-0.02). Lamichhane et al (60) observan también asociación negativa significativa entre la exposición materna al NO₂ y PM₁₀ con el DBP en el segundo y tercer trimestre respectivamente. Iñiguez et al (61) observan una asociación negativa entre la exposición materna al NO₂ en las primeras 12 semanas y la medición del DBP a las 20 semanas ($\beta = -0.03$ cm, IC 95%: -4.3,-1.5). Ritz et al (62) obtienen resultados similares encontrando una asociación negativa entre el DBP y los niveles de NO₂ durante el tercer trimestre ($\beta = -0.76$ cm, IC 95%: -1.30,-0.22). Éste último también encuentra una asociación negativa significativa con el CO. No se observa asociación estadísticamente significativa entre el DBP y otros contaminantes como el NO_x en otros estudios como Malmqvist et al (80), ni con SO₂ y O₃ en el estudio de Hansen et al (65).

Cabe señalar que nuestro estudio sí que se observa una tendencia negativa entre el DBP y la exposición materna al NO₂, aunque como se menciona, esta relación no es estadísticamente significativa.

En referencia al perímetro cefálico (PC) **no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el PC**. Estos resultados también son acordes con el estudio de Clemens et al (64) que no encuentra asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂, PM₁₀ y PM_{2,5} con el PC. Malmqvist et al (80) en cambio, observan una asociación negativa entre el PC y la exposición de NO_x durante el tercer trimestre (IC 95%: -0.07,-0.02). De la misma

manera, Ritz et al (62) también observa una asociación negativa entre el PC y la exposición al NO_x durante el embarazo ($\beta=-0.12$ cm, IC 95%: -0.22,-0.01). Por otro lado, Schembari et al (81) no encuentra asociación significativa entre PC y la exposición al NO_x. En el metaanálisis de Li Fu et al (42) no observan asociaciones significativas entre el PC y la exposición a SO₂ y O₃ durante el embarazo.

Cabe señalar que nuestro estudio sí que observa una tendencia negativa entre el PC y la exposición materna al NO₂, aunque como hemos mencionado anteriormente, esta relación no es significativa.

En referencia al perímetro abdominal (PA) **no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el PA**. Estos resultados también son acordes con el estudio de Clemens et al (64) que no encuentra asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂, PM₁₀ y PM_{2,5} con el PA. En cambio, Iñiguez et al (61) observan una asociación negativa entre la exposición al NO₂ durante el primer trimestre y el PA en semana 34 de gestación. Hjortebjerg et al (82) observan un efecto significativo a la exposición al NO₂ durante la gestación y el PA ($\beta=-0.43$ cm, IC 95%: -0.68,-0.17). Iñiguez et al estudian la exposición al NO₂ durante los tres trimestres del embarazo y sólo observan una asociación significativa entre la exposición al NO₂ y el PA en el primer trimestre ($\beta=-0.02$ cm, IC 95%: -0.04,-0.01). Los estudios de Hansen (64) y Malmqvist et al (80) estudian los efectos del PM₁₀, NO_x y O₃ sin observar asociación significativa con el PA.

Cabe señalar que tenemos diferentes tendencias tanto positiva como negativa entre el PA y la exposición materna al NO₂, según el modelo estudiado.

En referencia a la longitud del fémur (LF) **no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y la LF**. Estos resultados también son acordes con el estudio de Clemens et al (64) que no encuentran asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂, PM₁₀ y PM_{2,5} y la

longitud del fémur. Malmqvist et al (80) observan una asociación negativa durante el segundo trimestre con el NO_x y la LF (IC 95%: -0.02,0.00). Otros estudios no encuentran asociación significativa entre la exposición a NO₂, PM, SO₂ y O₃ con la LF (Valero et al (67), Hansen et al (65) e Iñiguez et al (61)).

Cabe señalar que nuestro estudio tiene diferentes tendencias tanto positiva como negativa entre la LF y la exposición materna al NO₂, según el modelo estudiado.

Y finalmente, respecto al peso fetal estimado (PFE) **no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el PFE**. Estos resultados también son acordes con el estudio de Carvalho et al (12). Éste último también estudia la posible asociación con el O₃ y el PFE sin observar ninguna. El estudio de Carvalho et al (12) es el único que, al igual que nuestro trabajo, valora la exposición al NO₂ con dispositivos personales en cada trimestre con una duración de 7-18 días. En cambio, Iñiguez et al (61) observan una asociación negativa entre la exposición al NO₂ durante el primer trimestre con el PFE en la semana 34 ($\beta = -2.1$ g, IC 95%: -3.7,-0.2). En la misma dirección Van den Hooven et al (63) observan una asociación negativa entre la exposición alta al NO₂ y el PFE en el tercer trimestre ($\beta = -14.2$ g, IC 95%: -28.0,-0.5).

Cabe señalar que tenemos diferentes tendencias tanto positiva como negativa entre el PFE y la exposición materna al NO₂, según el modelo estudiado. Aunque como hemos mencionado esta relación no es significativa.

Tabla 16. Estudios con variables de crecimiento fetal y exposición al NO₂.

Variable/Estudios	Año	Medición NO ₂	Resultados
DBP			
Clemens	2002-2011	Indirecta	No asociación
Lamichhane, Iñiguez	2006-2011, 2003-2008	Indirecta	Asociación negativa
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación
PC			
Clemens	2002-2011	Indirecta	No asociación
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación
PA			
Clemens	2002-2011	Indirecta	No asociación
Iñiguez	2003-2008	Indirecta	Asociación negativa
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación
LF			
Clemens, Aguilera, Hansen, Iñiguez	2002-2011, 2004-2006, 1993-2003, 2003-2008	Indirecta	No asociación
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación
PFE			
Carvalho	2011-2013	Dispositivo	No asociación
Iñiguez, Van den Hooven	2003-2008, 2001-2005	Indirecta	Asociación negativa
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación

DBP: Diámetro biparietal; PC: Perímetro cefálico; PA: Perímetro abdominal; LF: Longitud del fémur y PFE: Peso fetal estimado

*Tesis actual

El siguiente objetivo de interés es estudiar la relación entre la exposición materna al NO₂, medida por un dispositivo personal, y el Doppler materno-fetal. Nuestro trabajo se centra en el estudio Doppler del IP de los diferentes vasos sanguíneos y ratios que engloban la función placentaria y se resumen en la Tabla 16.

El IP medio de las arterias uterinas es un parámetro Doppler materno que refleja la resistencia vascular al flujo útero-placentario. En nuestro estudio, aunque los percentiles no fueron en su mayoría patológicos (superiores al percentil 95), se observa una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el NO₂ y el IP de las arterias uterinas y se observa una tendencia a su disminución cuanto mayor es la exposición materna de NO₂ (Figura 12).



Figura 12. Relación inversamente proporcional entre exposición NO₂ y el IP AUt.

Fuente: propia.

Revisando la literatura (Tabla 17), existen muy pocos estudios que hayan analizado dicha relación. Ni Van den Hooven et al (13) ni Carvalho et al (12) obtienen resultados estadísticamente significativos. Cabe señalar que Van den Hooven et al (13) estudia la asociación de NO₂ y los factores angiogénicos. Aunque no es un parámetro Doppler, sí que obtiene una disminución significativa del sFlt-1 que refleja un estado proangiogénico e indirectamente una menor resistencia vascular (Figura 13). Este hallazgo sí podría ir en concordancia a nuestros resultados.



Figura 13. Resultado de Carvalho entre la exposición al NO₂ y niveles de sFlt-1.

Fuente: propia.

Por el contrario, Contreras et al (66) observan una relación directamente proporcional estadísticamente significativa entre exposición materna a NO₂ y los valores del IPm de las arterias uterinas ($\beta = 0.12$ DE, IC 95% 0.02,0.23). Estos resultados son contrarios a los obtenidos en nuestro estudio. Hay que tener en cuenta que Contreras estima la exposición materna al NO₂ utilizando estaciones de calidad de aire basándose en datos obtenidos una década después de la medición de los valores del Doppler. En cambio, nuestro estudio es de los pocos que cuantifican la exposición materna a nivel personal y, este hecho, proporciona mayor fidelidad ya que considera las variaciones individuales espaciales a las que están expuestas las participantes del estudio y también permite realizar el estudio Doppler de la función placentaria una vez finalizada la exposición a estudiar.

Tabla 17. Resumen Doppler arterias uterinas y exposición de NO₂ en estudios de referencia.

Estudio / año	Medición NO ₂	Doppler Arterias Uterinas
Van den Hooven / 2001-2005	Indirecta	No asociación
Carvalho / 2011-2013	Dispositivo	No asociación
Carvalho / 2011-2013	Dispositivo	Disminución sFlt-1*
Contreras / 1993-1996	Indirecta	Aumento IP
Cahuana** / 2017-2018	Dispositivo	Disminución IP

*sFlt-1 no es un parámetro Doppler.

**Tesis actual

La interpretación de este hallazgo podría ser explicado como una compensación vascular materna para garantizar el flujo vascular materno placentario debido a un contexto hipóxico. Esta adaptación se observa de manera análoga en la arteria cerebral media en situaciones hipóxicas cerebrales (56). De una manera similar, esta situación de adaptación o cambios de flujo en las arterias uterinas también se observa al aumentar la altitud. Krampfl et al (83), observan una disminución del IPm de las arterias uterinas en gestantes que se encuentran a altitudes geográficas superiores y que, por lo tanto, están sometidas a más hipoxia debido a la menor presión atmosférica de oxígeno.

En referencia a la arteria umbilical y la arteria cerebral media **no se observa una asociación entre la exposición materna de NO₂ y sus IP**. Este hallazgo va en concordancia a los estudios anteriormente mencionados ya que tampoco encuentran asociación significativa (12) (13).

En nuestro estudio se observa una relación inversa entre los niveles de NO₂ y el RCP (Figura 14). Aunque los ratios no son en su mayoría patológicos (por debajo del percentil 5), sí se observa una **asociación negativa entre el ratio cerebroplacentario y la exposición al NO₂**.



Figura 14. Relación inversamente proporcional entre exposición NO₂ y el RCP.

Fuente: propia.

Revisando la literatura, no se observa ningún estudio que haya evaluado la relación directa entre la exposición materna al NO₂ y el RCP. Dado que el ratio es la relación entre el IP de la arteria cerebral media y el IP de la arteria umbilical, si buscamos por separado estudios que analicen la relación entre NO₂ materno y estos índices, destacamos que Van den Hooven et al (13) no encuentran una asociación

estadísticamente significativa entre los niveles de NO₂ y el IP de la AU. En este estudio no se analiza la relación de NO₂ con el IP ACM. Carvalho et al (12) no observan tampoco asociación estadísticamente significativa entre los niveles de NO₂ y el IP de la AU y tampoco con el IP de la ACM. Por lo tanto, hasta donde llega nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza la relación entre el NO₂ materno y el RCP.

La importancia del RCP reside en que se trata de un índice que aporta una sensibilidad superior respecto al Doppler de la AU y ACM de forma aislada para detectar fetos con riesgo de malos resultados perinatales. El RCP se altera cuando uno de sus componente sufre sutiles cambios incluso en rango de normalidad (84). Existe evidencia de que en fetos de bajo riesgo y con peso estimado normal, su alteración predice problemas en el neurodesarrollo a los 18 meses de edad (85). Como se ha mencionado anteriormente, la vida fetal es un periodo crítico donde las noxas que se presenten tienen consecuencias potenciales en la vida postnatal.

La interpretación de este resultado podría explicarse como una compensación cerebro placentaria a un contexto hipóxico generado por la contaminación del aire (14). Tal como muestra la Figura 15, se conoce a nivel bioquímico que el NO₂ cuando se combina con la hemoglobina con hierro ferroso se convierte en NO y metahemoglobina (con estado férrico) no favoreciendo a la oxigenación óptima para los tejidos (86) (87) (88) (89).

La trascendencia de este hallazgo es que el neurodesarrollo puede verse afectado por la exposición al NO₂ en la vida prenatal (45) y el RCP podría ser utilizado en la práctica clínica como un marcador pronóstico de este neurodesarrollo.

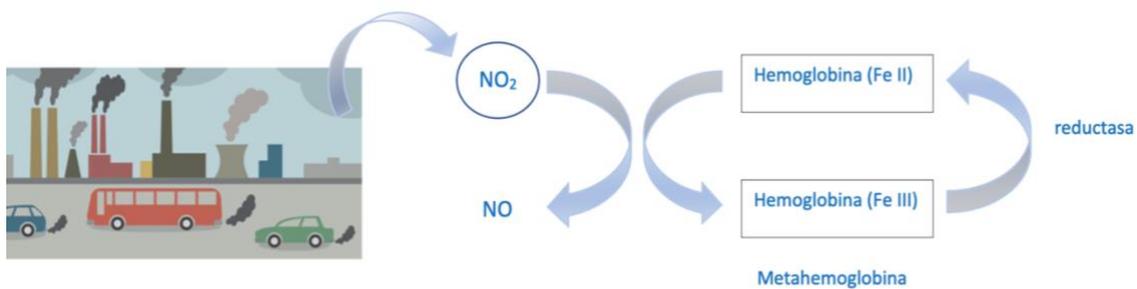


Figura 15. Formación de metahemoglobina a partir del NO_2 .

Fuente: propia.

Y finalmente, **no se observa asociación entre la exposición materna de NO_2 y el IP del DV**. Este es de los únicos estudios que ha estudiado la relación de la exposición materna al NO_2 y el IP del DV.

En base al estudio de la exposición materna al NO_2 mediante un dispositivo personal y su relación con el Doppler materno-fetal, nuestro trabajo observa diferencias estadísticamente significativas en el IPm AUt y el RCP. Con estos hallazgos significativos entre la exposición materna al NO_2 y los Doppler de las AUt y RCP, se puede hipotetizar la secuencia que se resume en la Figura 16. Las gestantes que están expuestas a niveles superiores de NO_2 durante las semanas 28 y 32 pueden estar sometidas a un cierto grado de hipoxia. Este grado de hipoxia puede ser percibido por el feto que responderá con una disminución del RCP. A su vez, el grado de hipoxia o la disminución del RCP pueden hacer disminuir el IPm AUt como medida de adaptación para compensar la situación de hipoxia, para así aumentar el flujo sanguíneo materno hacia el territorio útero-placentario.

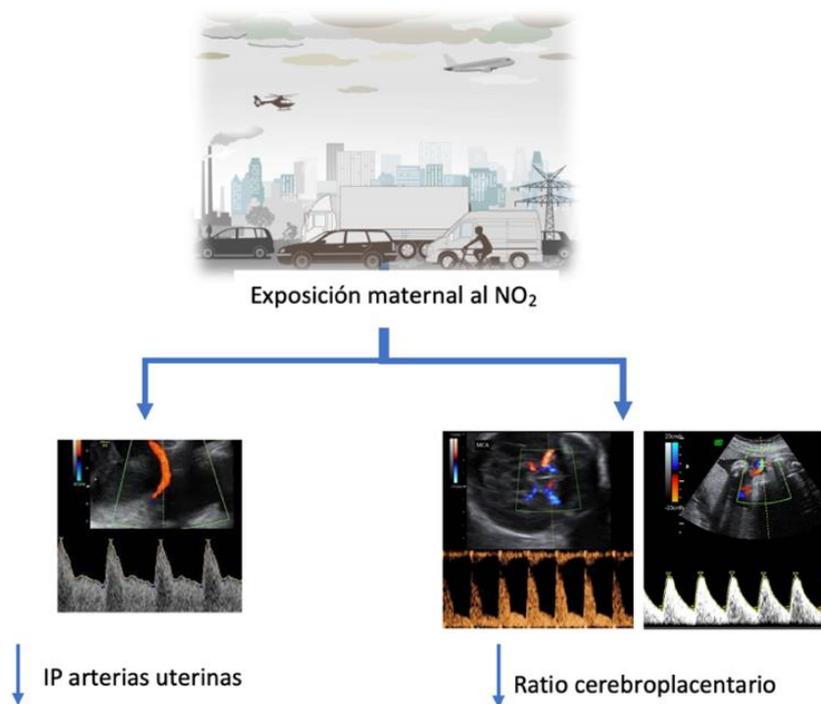


Figura 16. Hallazgos significativos entre la exposición materna al NO_2 y el estudio Doppler.

Fuente: propia.

Como objetivo final, nuestro trabajo estudia la relación entre la exposición materna al NO_2 , medida por un dispositivo personal, y los resultados perinatales y se resumen en la Tabla 18.

No se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO_2 y el test de Apgar en el minuto 1 y 5 . Sí se observa una asociación negativa estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO_2 y el test de Apgar en el minuto 10. Encontramos el estudio de Wei et al (76) que observa una asociación negativa entre la exposición materna a $\text{PM}_{2.5}$ en polvo durante el embarazo y el test de Apgar en el primer minuto. Weber et al (90) estudian gestantes que utilizan cocinas con gasoil y observan una asociación entre dicha exposición a un resultado inferior a 7 en el test de Apgar a los 5 minutos. En referencia a nuestro resultado en el test Apgar en el minuto 10, aunque es significativo, hay que señalar que la variable presenta una muy escasa variabilidad, motivo por el cual este resultado puede no tener valor.

Respecto a los gases obtenidos del cordón umbilical, [no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el pH arterial ni venoso del cordón umbilical](#). No observamos estudios en la literatura que estudien la variable pH de cordón umbilical con la exposición materna al NO₂ ni a otros contaminantes del aire.

En referencia al peso neonatal, [no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el peso al nacer](#). Estos resultados también son acordes con el estudio de Carvalho et al. Éste último también estudia la posible asociación con el O₃ y el peso al nacer sin observar alguna relación. De la misma manera, Clemens et al (64) tampoco encuentra asociación entre la exposición al NO₂ y PM_{2,5} con el peso al nacer. El estudio de Estarlich et al (18) tampoco observa una asociación significativa entre el NO₂ y el peso neonatal. En cambio, Dastoorpoor et al (91) observa una asociación inversa entre la exposición al NO₂, O₃ y SO₂ con la macrosomía al nacer. A su vez encuentra una asociación directa y significativa entre la exposición al PM_{2,5} y la macrosomía. Van den Hooven et al (63) observa una asociación negativa con el peso al nacer con altos niveles de NO₂ ($\beta=-37$ g, IC 95%: -69.7,-5.6).

Cabe señalar que nuestro estudio sí observa una tendencia positiva con la exposición personal al NO₂ y el peso neonatal.

[No se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y la longitud neonatal](#). Estos hallazgos van acordes con el trabajo de Van den Hooven et al (63) que tampoco observan asociaciones significativas con la longitud posnatal y la exposición a NO₂. Lamichhane et al (60) y Estarlich et al (18) en cambio, sí encuentran una asociación negativa en la longitud neonatal con la exposición al NO₂. En el meta-análisis elaborado por Fu et al (42), observan una asociación negativa significativa entre la exposición de NO₂ y la longitud al nacimiento ($\beta =-0.03$ cm, IC 95%: -0.05,-0.02).

Cabe señalar que nuestro estudio sí observa una tendencia positiva con la exposición personal al NO₂ y la longitud neonatal.

Respecto al perímetro cefálico neonatal, **no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y la circunferencia cefálica**. Estos hallazgos van acordes con el trabajo de Van den Hooven et al (63) que tampoco observan asociaciones significativas con la circunferencia cefálica neonatal y la exposición al NO₂. De la misma manera el meta-análisis elaborado de Fu et al (42) tampoco observa asociación entre el NO₂ y la circunferencia cefálica. Lamichhane et al (60) en cambio, sí observa una asociación entre el perímetro craneal al nacimiento con la exposición materna al NO₂ y PM₁₀ durante el tercer trimestre.

Cabe señalar que nuestro estudio sí observa una tendencia positiva, sin ser estadísticamente significativa, con la exposición personal al NO₂ y la circunferencia cefálica neonatal.

Tabla 18. Estudios con resultados perinatales y exposición al NO₂.

Variable/Estudios	Año	Medición NO ₂	Resultados
Peso neonatal			
Carvalho	2011-2013	Dispositivo	No asociación
Estarlich	2003-2008	Indirecta	No asociación
Clemens, Dastoorpoor, Van den Hooven	2002-2011, 2008-2018, 2001-2005	Indirecta	Asociación negativa
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación
Longitud neonatal			
Van den Hooven	2001-2005	Indirecta	No asociación
Fu**	1992-2011	Indirecta	Asociación negativa
Estarlich	2003-2008	Indirecta	Asociación negativa

Lamichanne	2006-2011	Indirecta	Asociación negativa
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación
Circunferencia cefálica neonatal			
Van den Hooven	2001-2005	Indirecta	No asociación
Fu**	1992-2011	Indirecta	No asociación
Estarlich	2003-2008	Indirecta	No asociación
Lamichanne	2006-2011	Indirecta	Asociación negativa
Cahuana*	2017-2018	Dispositivo	No asociación

*Tesis actual

** Meta-análisis

Finalmente, [no se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna al NO₂ y el haber requerido ingreso en la UCI neonatal](#). No observamos estudios en la literatura que estudien la variable del ingreso a la UCI neonatal y la exposición materna al NO₂ ni a otros contaminantes.

Valoración

A continuación, se procede a la valoración final de la discusión empezando a describir las fortalezas y limitaciones principales del estudio.

Fortalezas del estudio:

Método de exposición

Este estudio es de los pocos en que se ha cuantificado la exposición materna al NO₂ de manera directa o personal mediante un dispositivo. Este hecho es muy importante porque, durante las 4 semanas en que la gestante lleva consigo el dispositivo, se obtiene una lectura en todo momento y en todos los lugares de interior y exterior en que la

paciente es expuesta. Incluso en las horas de dormir, el dispositivo se encuentra a menos de un metro de la paciente.

Tiempo y duración

Destacamos que los resultados obtenidos de nuestro trabajo han sido de carácter prospectivo y con datos recientes si los comparamos con los estudios anteriormente nombrados en la discusión. Seguramente las políticas medioambientales no eran de tanta importancia en los años 90 como en la actualidad; porque como sabemos, la tendencia actual es a ser más rigurosos en las emisiones de CO, NO₂ y PM_{2,5} y contaminantes del aire en general (4). El tiempo en que se ha medido el grado de exposición ha sido de 4 semanas, un tiempo mayor al de los estudios previos que también han utilizado dispositivos personales.

Limitaciones del estudio:

Tamaño muestral

El tamaño muestral de nuestro estudio es la limitación principal. Los costes económicos de los dispositivos personales y su análisis posterior es lo que condicionó finalmente el tamaño muestral. Considerando este reducido tamaño muestral, calculamos la potencia de este estudio, para verificar la validez de los resultados.

Utilizamos la fórmula siguiente:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

Donde:

Z_{α} y $Z_{1-\beta}$: constantes fijadas por los valores de α y potencia del estudio, respectivamente.

σ : desviación típica estimada.

Δ : tamaño del efecto estimado.

Se utiliza el estudio de Carvalho (12) para calcular los valores de δ y Δ .

$$101 = \frac{2 (1,96 + Z_{1-\beta})^2 16,87^2}{0,1^2}$$

$$Z_{1-\beta} = 1,91$$

$$1-\beta = \mathbf{97,19\%}$$

Con este valor obtenido concluimos que la potencia de este estudio es alta y por lo tanto los resultados obtenidos tienen una buena validez externa asumiendo un tamaño muestral reducido.

Estudios por trimestres

Este estudio se centra en la exposición materna al NO₂ durante las 4 semanas posteriores de la semana 28 de gestación. La elección de este periodo de estudio recae en el neurodesarrollo fetal. Otros trabajos amplían el estudio en cada trimestre, hecho que sería más representativo.

Nuestro estudio no demuestra asociación significativa entre la exposición materna al NO₂ y el crecimiento fetal y los resultados perinatales. Es necesario estudios de este tipo con mayor número de participantes porque somos conscientes que una limitación importante de este trabajo es el tamaño muestral estudiado.

Finalmente, el hallazgo significativo del Doppler del IP medio de las arteria uterinas y el ratio cerebroplacentario es motivo de seguir estudiando en qué medida y como la contaminación del aire, en este caso el NO₂, puede afectar al desarrollo materno-fetal.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Nuestra población de estudio está expuesta a un grado de NO₂ aceptable según las recomendaciones de la OMS.
2. La exposición materna al NO₂ no se relaciona negativamente con el crecimiento fetal (tanto en biometrías como en peso fetal estimado).
3. La exposición materna al NO₂ se relaciona con una disminución en el IP medio de las arterias uterinas, como indicador de adaptación de la función placentaria para garantizar mayor flujo sanguíneo al útero ante la exposición a la contaminación del aire.
4. La exposición materna al NO₂ a las que han estado expuestas nuestra población se ha relacionado con una disminución en el ratio cerebroplacentario. Este hallazgo puede ser signos de las primeras afectaciones del feto en frente a la contaminación del aire.
5. La exposición materna al NO₂ a las que han estado expuestas nuestra población no se relaciona con restricciones en el peso al nacer, longitud del neonato ni con el perímetro cefálico neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Luyten LJ, Saenen ND, Janssen BG, Vrijens K, Plusquin M, Roels HA, et al. Air pollution and the fetal origin of disease: A systematic review of the molecular signatures of air pollution exposure in human placenta. *Environ Res [Internet]*. 2018;166(March):310–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.025>
2. Nicoll R. Environmental contaminants and congenital heart defects: A re-evaluation of the evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10).
3. Prenatal S, Exposures E. Methylation in Fetal Tissues. 2016;2(2):126–36.
4. WHO. WHO global air quality guidelines. *Coast Estuar Process*. 2021;1–360.
5. Zanini MJ, Domínguez C, Fernández-Oliva T, Sánchez O, Toda MT, Foraster M, et al. Urban-Related Environmental Exposures during Pregnancy and Placental Development and Preeclampsia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10).
6. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: A review. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2013;12(1).
7. Lavigne E, Burnett RT, Weichenthal S. Association of short-term exposure to fine particulate air pollution and mortality: effect modification by oxidant gases. *Sci Rep*. 2018;8(1):4–10.
8. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V., et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2010;121(21):2331–78.
9. Sunyer J, Dadvand P. Pre-natal brain development as a target for urban air pollution. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2019.

10. Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air pollution exposure during pregnancy and childhood autistic traits in four European population-based cohort studies: The ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2016;124(1):133–40.
11. Contreras ZA, Heck JE, Lee P, Cui X, Hobel CJ, Lurmann F, et al. Prenatal air pollution exposure, smoking, and uterine vascular resistance. 2018;2(2):1–22.
12. Carvalho MA, Bernardes LS, Hettfleisch K, Pastro LDM, Vieira SE, Saldiva SRDM, et al. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2016;62:9–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.013>
13. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PYJ, et al. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: The Generation R Study. *Environ Health Perspect*. 2012;120(12):1753–9.
14. Lisiewicz J, Rucińska M. [Hematotoxic and immunotoxic effects of nitrogen dioxide]. *Med Pr*. 1990;41(4):230–7.
15. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg*. 1999;1411(2–3):273–89.
16. Kirsch M, Korth HG, Sustmann R, de Groot H. The pathobiochemistry of nitrogen dioxide. *Biol Chem*. 2002;383(3–4):389–99.
17. Matus Correa P, Díaz Aranda M, GonzálezRiquelme F. Contaminación atmosférica por dióxidos de nitrógeno en Región Metropolitana y su impacto sobre la salud. *Rev Med Chil*. 2021;149(10):1391–8.
18. Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Llop S,

- et al. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ Health Perspect*. 2011;119(9):1333–8.
19. Meng X, Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Milojevic A, et al. Short term associations of ambient nitrogen dioxide with daily total, cardiovascular, and respiratory mortality: Multilocation analysis in 398 cities. *BMJ*. 2021;372(2).
 20. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* [Internet]. 2017;100:1–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.012>
 21. Ji X, Meng X, Liu C, Chen R, Ge Y, Kan L, et al. Nitrogen dioxide air pollution and preterm birth in Shanghai, China. *Environ Res* [Internet]. 2019;169(June 2018):79–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.007>
 22. Rivas I, Viana M, Moreno T, Pandolfi M, Amato F, Reche C, et al. Child exposure to indoor and outdoor air pollutants in schools in Barcelona, Spain. *Environ Int*. 2014;69:200–12.
 23. Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M, Fornes J, Rivas I, López-Vicente M, et al. Association between Traffic-Related Air Pollution in Schools and Cognitive Development in Primary School Children: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2015;12(3):1–24.
 24. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Crouse MS, Dahlen CR, Ward AK. Developmental Programming of Fetal Growth and Development. *Vet Clin North Am - Food Anim Pract*. 2019;35(2):229–47.
 25. Inoue K, Yan Q, Arah OA, Paul K, Walker DI, Jones DP, et al. Air Pollution and Adverse Pregnancy and Birth Outcomes: Mediation Analysis Using Metabolomic Profiles. *Curr Environ Heal Reports*. 2020;7(3):231–42.

26. Gómez-Roig MD, Pascal R, Cahuana MJ, Garcíá-Algar O, Sebastiani G, Andreu-Fernández V, et al. Environmental exposure during pregnancy: Influence on prenatal development and early life: A comprehensive review. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(4):245–57.
27. Di Ciaula A, Bilancia M. Relationships between mild PM10 and ozone urban air levels and spontaneous abortion: Clues for primary prevention. *Int J Environ Health Res.* 2015;25(6):640–55.
28. 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>
29. Hou HY, Wang D, Zou XP, Yang ZH, Li TC, Chen YQ. Does ambient air pollutants increase the risk of fetal loss? A case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(2):285–91.
30. Moridi M, Ziaei S, Kazemnejad A. Exposure to ambient air pollutants and spontaneous abortion. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(3):743–8.
31. Wang B, Hong W, Sheng Q, Wu Z, Li L, Li X. Nitrogen dioxide exposure during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a case-control study in China. *J Matern Neonatal Med.* 2022;35(19):3700–6.
32. Nobles CJ, Grantz KL, Liu D, Williams A, Ouidir M, Seeni I, et al. Ambient air pollution and fetal growth restriction: Physician diagnosis of fetal growth restriction versus population-based small-for-gestational age. *Sci Total Environ [Internet].* 2019 Feb [cited 2018 Nov 13];650:2641–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969718338361>
33. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: A

- systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64(3):494–500.
34. Olsson D, Mogren I, Eneroth K, Forsberg B. Traffic pollution at the home address and pregnancy outcomes in Stockholm, Sweden. *BMJ Open*. 2015;5(8):1–8.
 35. Ogneva-Himmelberger Y, Dahlberg T, Kelly K, A. Moore Simas T. Using Geographic Information Science to Explore Associations between Air Pollution, Environmental Amenities, and Preterm Births. *AIMS Public Heal*. 2015;2(3):469–86.
 36. Jacobs M, Zhang G, Chen S, Mullins B, Bell M, Jin L, et al. The association between ambient air pollution and selected adverse pregnancy outcomes in China: A systematic review. *Sci Total Environ*. 2017;579:1179–92.
 37. Li X, Huang S, Jiao A, Yang X, Yun J, Wang Y, et al. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2017;227:596–605.
 38. Yuan L, Zhang Y, Gao Y, Tian Y. Maternal fine particulate matter (PM 2.5) exposure and adverse birth outcomes: an updated systematic review based on cohort studies. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;13963–83.
 39. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res*. 2018;167(April):144–59.
 40. Liu C, Sun J, Liu Y, Liang H, Wang M, Wang C, et al. Different exposure levels of fine particulate matter and preterm birth: a meta-analysis based on cohort studies. *Environ Sci Pollut Res*. 2017;24(22):17976–84.
 41. Simoncic V, Enaux C, Deguen S, Kihal-Talantikite W. Adverse birth outcomes

- related to no2 and pm exposure: European systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):1–70.
42. Fu L, Chen Y, Yang X, Yang Z, Liu S, Pei L, et al. The associations of air pollution exposure during pregnancy with fetal growth and anthropometric measurements at birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;26(20):20137–47.
 43. Guxens M, Garcia-Esteban R, Giorgis-Allemand L, Forns J, Badaloni C, Ballester F, et al. Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: Six european birth cohorts. *Epidemiology*. 2014;25(5):636–47.
 44. Emerson E, Robertson J, Hatton C, Baines S. Risk of exposure to air pollution among British children with and without intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2019;63(2):161–7.
 45. Kim E, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, Kim BN, et al. Prenatal exposure to PM10 and NO2 and children's neurodevelopment from birth to 24months of age: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ* [Internet]. 2014;481(1):439–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.01.107>
 46. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715–23.
 47. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298–312.
 48. Dutta A, Alexander D, Karrison T, Morhasson-Bello O, Wilson N, Atalabi OM, et

- al. Household air pollution, ultrasound measurement, fetal biometric parameters and intrauterine growth restriction. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2021;20(1):1–9.
49. Choe SA, Jang J, Kim MJ, Jun YB, Kim SY. Association between ambient particulate matter concentration and fetal growth restriction stratified by maternal employment. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–10.
50. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect*. 2003;111(14):1773–8.
51. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BWJ, Van Der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *Cmaj*. 2008;178(6):701–11.
52. Jauniaux E, Jurkovic D. In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. 1991. p. 435–45.
53. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(3):310–3.
54. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(4):274–80.
55. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):160–7.
56. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic

- hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol - A Mol Integr Physiol*. 1998;119(3):717–23.
57. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S LA. Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(7):861-70.
 58. Meler E, Martínez J, Boada D, Mazarico E, Figueras F. Doppler studies of placental function. *Placenta* [Internet]. 2021;108(February):91–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.03.014>
 59. Contreras ZA, Heck JE, Lee P-C, Cui X, Hobel CJ, Janzen C, et al. Prenatal air pollution exposure, smoking, and uterine vascular resistance. *Environ Epidemiol*. 2018;2(3):e017.
 60. Lamichhane DK, Ryu J, Leem JH, Ha M, Hong YC, Park H, et al. Air pollution exposure during pregnancy and ultrasound and birth measures of fetal growth: A prospective cohort study in Korea. *Sci Total Environ* [Internet]. 2018;619–620:834–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.058>
 61. Iñiguez C, Esplugues A, Sunyer J, Basterrechea M, Fernández-Somoano A, Costa O, et al. Prenatal exposure to NO₂ and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA cohort. *Environ Health Perspect*. 2016;124(2):235–42.
 62. Ritz B, Qiu J, Lee PC, Lurmann F, Penfold B, Erin Weiss R, et al. Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. *Environ Res* [Internet]. 2014;130:7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.01.006>
 63. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: A prospective cohort

- study. *Environ Health Perspect.* 2012;120(1):150–6.
64. Clemens T, Turner S, Dibben C. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in North-East Scotland: A population-based study using routine ultrasound scans. *Environ Int* [Internet]. 2017;107(February):216–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.018>
 65. Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2008;116(3):362–9.
 66. Contreras ZA, Heck JE, Lee P, Cui X, Hobel CJ, Lurmann F, et al. resistance. 2019;2(2):1–22.
 67. Valero N, Aguilera I, Llop S, Esplugues A, de Nazelle A, Ballester F, et al. Concentrations and determinants of outdoor, indoor and personal nitrogen dioxide in pregnant women from two Spanish birth cohorts. *Environ Int.* 2009;35(8):1196–201.
 68. Steinle S, Reis S, Sabel CE. Quantifying human exposure to air pollution-Moving from static monitoring to spatio-temporally resolved personal exposure assessment. *Sci Total Environ.* 2013;443:184–93.
 69. Chow JC, Engelbrecht JP, Watson JG, Wilson WE, Frank NH, Zhu T. Designing monitoring networks to represent outdoor human exposure. *Chemosphere.* 2002;49(9):961–78.
 70. Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, Penar A, Jacek R, Kaim I, et al. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: An epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect.* 2004;112(14):1398–402.
 71. Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, Aussel L, Sacco P, Bohet A, et al.

- Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ Health Perspect*. 2009;117(8):1313–21.
72. DEFRA. Diffusion Tubes for Ambient NO₂ Monitoring: Practical Guidance for Laboratories and Users. Ed48673043. 2008;(1a):47.
73. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al. The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(2):S630–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.011>
74. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(1):20–4.
75. Martins WP, Kiserud T. How to record ductus venosus blood velocity in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):245–6.
76. Wei H, Baktash MB, Zhang R, wang X, Zhang M, Jiang S, et al. Associations of maternal exposure to fine particulate matter constituents during pregnancy with Apgar score and duration of labor: A retrospective study in Guangzhou, China, 2012–2017. *Chemosphere* [Internet]. 2021;273:128442. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128442>
77. Matmor Loeub S, Weintraub AY, Rotem R, Geva Y, Yaniv Salem S. Correlation between total deceleration area and fetal cord blood pH in neonates complicated with meconium-stained amniotic fluid at term. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;159(3):974–8.
78. García-garcía JA, Reding-bernal A, López-alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. 2013;2(8):217–24.

79. Van Den Hooven EH, Pierik FH, Van Ratingen SW, Zandveld PYJ, Meijer EW, Hofman A, et al. Air pollution exposure estimation using dispersion modelling and continuous monitoring data in a prospective birth cohort study in the Netherlands. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2012;11(1):9.
80. Malmqvist E, Liew Z, Källén K, Rignell-Hydbom A, Rittner R, Rylander L, et al. Fetal growth and air pollution - A study on ultrasound and birth measures. *Environ Res [Internet]*. 2017;152(October 2016):73–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.017>
81. Schembari A, De Hoogh K, Pedersen M, Dadvand P, Martinez D, Hoek G, et al. Ambient air pollution and newborn size and adiposity at birth: Differences by maternal ethnicity (the born in bradford study cohort). *Environ Health Perspect*. 2015;123(11):1208–15.
82. Hjortebjerg D, Andersen AMN, Ketznel M, Pedersen M, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: A cohort study. *Environ Int [Internet]*. 2016;95:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.003>
83. Krampfl ER, Espinoza-Dorado J, Lees CC, Moscoso G, Bland JM, Campbell S. Maternal uterine artery Doppler studies at high altitude and sea level. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):578–82.
84. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1992 Mar;79(3):416–20.
85. Roza SJ, Steegers EAP, Verburg BO, Jaddoe VWV, Moll HA, Hofman A, et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol*. 2008;168(10):1145–52.

86. Mohorovic L, Petrovic O, Haller H, Micovic V. Pregnancy Loss and Maternal Methemoglobin Levels : An Indirect Explanation of the Association of Environmental Toxics and Their Adverse Effects on the Mother and the Fetus. 2010;4203–12.
87. S Tabacova 1, L Balabaeva REL. Maternal exposure to exogenous nitrogen compounds and complications of pregnancy. Arch Env Heal. 1997;52(5):341–7.
88. Tan Y, Yang R, Zhao J, Cao Z, Chen Y, Zhang B. The associations between air pollution and adverse pregnancy outcomes in China. Vol. 1017, Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017. 181–214 p.
89. Titov VY, Petrenko YM. Proposed mechanism of nitrite-induced methemoglobinemia. Biochem. 2005;70(4):473–83.
90. Weber E, Adu-Bonsaffoh K, Vermeulen R, Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, Browne JL, et al. Household fuel use and adverse pregnancy outcomes in a Ghanaian cohort study. Reprod Health. 2020;17(1):1–8.
91. Dastoorpoor M, Khanjani N, Moradgholi A, Sarizadeh R, Cheraghi M, Estebarsari F. Prenatal exposure to ambient air pollution and adverse pregnancy outcomes in Ahvaz, Iran: a generalized additive model. Int Arch Occup Environ Health [Internet]. 2021;94(2):309–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01577-8>

ANEXOS

ANEXO 1. Artículo presentado

Environmental Research 214 (2022) 113813



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

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



Review article



Maternal short-term exposure to NO₂ during pregnancy and its relationship with Doppler markers of placental function

Marc Josep Cahuana-Bartra^{a,b,c,*}, Edurne Mazarico-Gallego^{a,b,c}, Alex Joan Cahuana-Bartra^a, Rosalia Pascal^{a,b,c}, Lucia Alonso-Garcia^d, Jaume Targa^g, Concha Muñoz-Lozano^{b,c}, Payam Dadvand^{d,e,f,1}, María Dolores Gómez-Roig^{a,b,c,1}

^a BCNatal, Barcelona Centre for Maternal Foetal and Neonatal Medicine, Hospital Sant Joan de Déu and Hospital Clínic. Universitat de Barcelona, Spain

^b Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IR-SJD), 08028, Barcelona, Spain

^c Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin, RD21/0012/0001, Instituto de Salud Carlos III, Spain

^d ISGlobal, Barcelona Institute for Global Health, Barcelona, Spain

^e Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

^f CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

^g Asfera Innova SL, Girona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Air pollution
Nitrogen oxides
Gestation
Personal monitoring
Foetal growth
Maternal-foetal Doppler

ABSTRACT

Background: Maternal exposure to air pollution has been associated with poor obstetric outcomes. However, the available evidence on the impact of maternal exposure to air pollution on placental function is still scarce and is based on estimated ambient levels of air pollutants.

Objective: To evaluate the association between short-term maternal exposure to NO₂ based on the objective personal measure of NO₂ exposure and Doppler markers of placental function.

Methods: This study was based on a prospective cohort of 101 pregnant women, recruited at Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (Spain), between January 2017 and April 2018. NO₂ diffusion tubes were worn by pregnant women to measure personal exposure to NO₂ between weeks 28 and 32 of their pregnancy. Placental function was evaluated at the 32nd week of gestation by Doppler evaluation of mean uterine arteries pulsatility index (PI), umbilical artery PI, middle cerebral artery PI, cerebroplacental ratio (CPR) and ductus venosus PI. Linear regression models were applied to estimate the association of personal NO₂ exposure and Doppler markers of placental function (one at a time), controlled for relevant covariates.

Results: Higher personal exposure to NO₂ was significantly associated with lower mean uterine artery PI. Each one-interquartile range (IQR) increase in the exposure to NO₂ was associated with -0.07 (95% confidence intervals (CIs): $-0.12, -0.02$) decrease in uterine arteries PI. We also observed some suggestions for an inverse association between this exposure and CPR. A one-IQR increase in NO₂ was associated with -0.18 (95% CIs: $-0.37, 0.01$) decrease in CPR. The findings for the rest of Doppler markers were not conclusive.

Conclusions: Maternal exposure to NO₂ could interfere with Doppler markers of placental function, potentially indicating a certain degree of cerebral vasodilatation with a decrease of mean uterine arteries PI.

1. Introduction

The prenatal period is known to be a sensitive window of exposure to environmental factors, when such exposures could negatively affect the perinatal outcomes and postnatal life (Reynolds et al., 2019). A substantial body of evidence has associated maternal exposure to air

pollution with a wide range of adverse pregnancy outcomes such as preterm delivery (Klepac et al., 2018), impaired foetal growth (Yuan et al., 2019), pregnancy-induced hypertensive disorders (e.g. pre-eclampsia) (Pedersen et al., 2014) and gestational diabetes (Morales et al., 2016). However, the mechanisms underlying such associations are yet to be established.

* Corresponding author. C/ Passeig de Sant Joan de Déu 2, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail address: marc.cahuana@sjd.es (M.J. Cahuana-Bartra).

¹ María Dolores Gómez-Roig and Payam Dadvand equally contributed.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113813>

Received 4 March 2022; Received in revised form 8 June 2022; Accepted 30 June 2022

Available online 8 July 2022

0013-9351/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

The placenta is an organ that plays a role in nutrient, gas and waste exchange between the mother and fetus. As such, placenta could play an important role in the associations between air pollution and pregnancy complications and adverse outcomes. Recent studies have demonstrated that air pollutants can penetrate into the foetal side of the placenta (Bové et al., 2019), which could support the aforementioned role of placenta. However, available studies evaluating the impact of maternal exposure to air pollution on placental function have remained limited and with inconsistent findings (Zanini et al., 2020). Moreover, these studies have focused on the association of long-term exposure to air pollution on placental function, with only one available study (Carvalho et al., 2016) evaluating the such an association for the short-term exposure using personal monitoring (7–18 days in each trimester of pregnancy).

There are different methods to assess placental function, including histopathological, biochemical (e.g., angiogenic factors) or hemodynamic (maternal-foetal vessel Doppler study) techniques. Haemodynamic techniques are the most frequently used in obstetric clinical practice, given their non-invasive nature. The maternal-foetal Doppler study evaluates hemodynamic changes caused by placental insufficiency. Most examined vessels are maternal uterine arteries, the foetal umbilical artery, the foetal middle cerebral artery and the foetal ductus venosus (Lees et al., 2020). Doppler studies of the uterine arteries allows examining uteroplacental vascular resistance (Martins and Kiserud, 2013). The pulsatility index (PI) (peak systolic flow minus end-diastolic flow divided by the mean flow) is used to quantify the degree of vascular resistance, with high values indicating a lower diastolic flow (Cnossen et al., 2008; Jauniaux and Jurkovic, 1991) and therefore an increased vascular resistance (Yu et al., 2008). An increased uterine arteries PI indicates higher uteroplacental resistance, which in turn suggests placental insufficiency (van den Hooven et al., 2012a). The study of these vessels has diagnostic and prognostic value in the management of foetuses with growth restriction (Miller et al., 2008). Doppler studies allow evaluating fetoplacental vascular resistance when examining the umbilical artery (Turan et al., 2008) and the cerebral blood flow in middle cerebral artery studies (a decrease in its resistance indicates foetal adjustment to a hypoxic situation) (Richardson and Bocking, 1998). Ductus venosus PI determines venous return to the right foetal heart (Martins and Kiserud, 2013). The cerebroplacental ratio (CPR), as its name indicates, is the ratio between the PI of the middle cerebral artery and the PI of the umbilical artery. This ratio is diminished in hypoxic situations, being more sensitive than its individual components (Arbeille et al., 1995).

To date, the vast majority of epidemiological studies evaluating the impact of maternal exposure to air pollution on pregnancy outcomes as well as placental function have relied on estimated ambient levels of air pollutants at the maternal residential address. Apart from the intrinsic limitations of the applied methods to generate these estimations (e.g., nearest monitor approach, interpolation techniques or modelling approaches), focusing on ambient levels of air pollutants at the maternal residential address results in overlooking the difference between the ambient and indoor levels of air pollutants and the fact that a notable exposure could occur in other microenvironments (e.g., commuting and workplace) other than home. These factors together could result in a considerable exposure misclassification. One way to overcome these limitations is to rely on objective measures of personal exposure to air pollution. For instance, personal exposure to NO₂ can be objectively measured using diffusion tubes that could be worn without interfering with participant's daily routine (Carvalho et al., 2016). As such, they could be applied to reliably monitor personal NO₂ exposure for an extended period, especially among pregnant women in their advanced stages of pregnancy. The aim of this study was to assess the association between short-term maternal personal exposure to NO₂ and maternal-foetal Doppler markers of placental function.

2. Material and methods

2.1. Study design and population

This study was based on a cohort of pregnant women recruited at the Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (Spain), between January 2017 and April 2018. This hospital is a major university hospital in the south-west metropolitan area of Barcelona, with a catchment area of around one million inhabitants. We included healthy pregnant women older than 18 years-old, able to sign informed consent and with a singleton pregnancy, who planned to deliver at our hospital. Women were recruited at the 20th week of their pregnancy after their routine second-trimester foetal scan and were scheduled for follow-up visits in gestational weeks 28 (i.e., the first study visit) and 32 (i.e., the second study visit) (Fig. 1).

During the first study visit (week 28), the participant filled a questionnaire on maternal and paternal age, education level, smoking habits and ethnicity. Furthermore, she was given an NO₂ passive sampler with instructions on how to implement it. During the second study visit (week 32), participants were asked to return the NO₂ diffusion tubes and underwent a complete Doppler examination of the placental function (Fig. 1). This 4-week window of exposure was selected based on the trade-off between the representativeness of the exposure window on one hand and the compliance of participants on the other hand. Informed consent was obtained from all participants before their participation in the study and the ethics approval to conduct the study was obtained from the Ethics Committee of the Hospital (Approval no. PIC 92-17).

2.2. Personal NO₂ exposure

We applied Palmes type NO₂ diffusion tubes (Gradko International Ltd., Winchester, UK) to assess personal exposure to NO₂. These diffusion tubes are shown to have a high validity and reliability to measure NO₂ level and are suitable to conduct measurements for a period of one to eight weeks (Palmer et al., 1976) (DEFRA, 2008). The lower limit of detection for a one-week sampling period varies between 1.4 µg/m³ and 2 µg/m³, depending on the conditions. The upper limit for a five-week exposure period is at 150 µg/m³ (DEFRA, 2008). In previous studies in Barcelona, this sampler was applied to measure NO₂, which proved to be a valid and cost-effective way to measure NO₂ in our study setting (Rivas et al., 2014).

The diffusion tubes were kept in the fridge before being passed to the participants at their first study visit on their 28th week of gestation. Each participant was given instructions on how to carry the device (e.g., attaching it vertically and uncovered to their chest (next to their breathing zone) (Fig. 2) when they were awake, placing it next to their bed when sleeping, and putting it nearby when showering or swimming) and the relevance of the measures was explained to her. Participants carried the device during weeks 28–32 of their gestation and returned it at the study visit in week 32. The study team recorded the exact time and date of the beginning and end of the sampling period. The diffusion tubes were then kept in fridge again according to the manufacturer's instructions till the time that they were sent for analysis. Gradko International prepared and analysed the used diffusion tubes in their dedicated UKAS accredited (ISO: 17025) laboratory.

2.3. Assessment of placental function

Doppler ultrasound examinations were performed applying a General Electric Voluson E10 (GE Medical Systems, Zipf, Austria) ultrasound machine equipped with a 6-2 MHz linear curved-array transducer. The examinations were conducted according to the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (ISUOG) guidelines implemented in the hospital (Lees et al., 2020). Briefly, the participant was placed in semi-Fowler's position to avoid postural hypotension. The uterine arteries PI was obtained medially, after the crossing with the

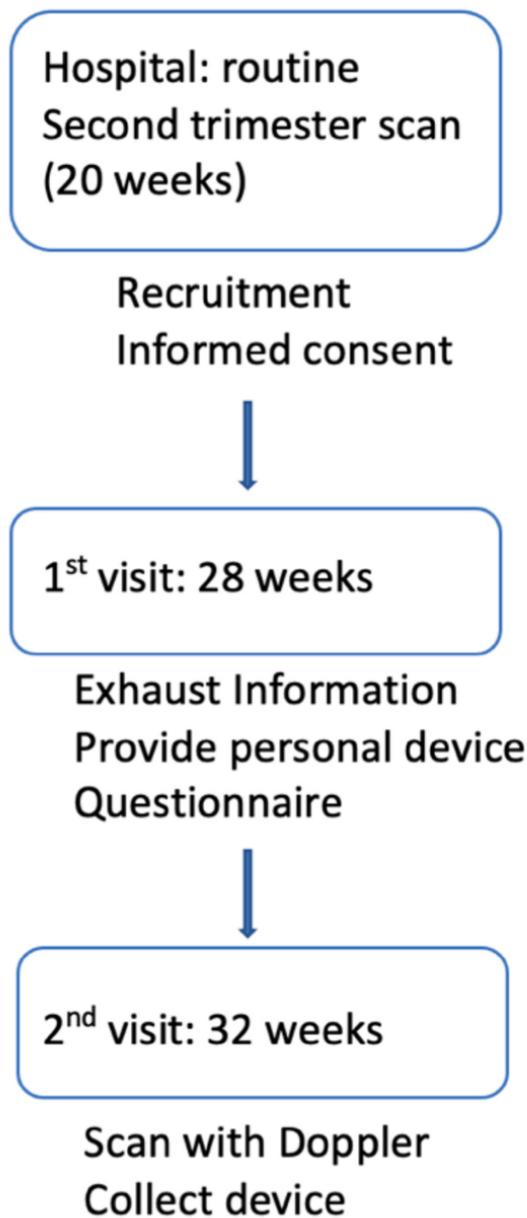


Fig. 1. General scheme of the study.

external iliac arteries and mean values were calculated for both waves. The PI of the umbilical artery was obtained from a free-floating cord loop of the umbilical cord (Lees et al., 2020). The measurement of the middle cerebral artery PI was performed at the proximal part of the circle of Willis in a transverse view of the foetal head. The CPR was calculated as the ratio between the middle cerebral artery PI and the umbilical artery PI (Lees et al., 2020). The ductus venosus PI was

determined by assessing the direction of blood through an oblique transverse plane of the foetal abdomen (Lees et al., 2020; Martins and Kiserud, 2013). Prenatal Doppler ultrasound examinations were performed in the absence of foetal movements. Pulse Doppler parameters were obtained automatically from three or more consecutive waveforms, with the angle of insonation as close to zero as possible.

2.4. Statistical analyses

To estimate the association of maternal exposure to NO₂ with Doppler markers of placental function, we developed linear regression models with each Doppler marker (one at a time) as the outcome and the measured personal NO₂ levels between weeks 28 till 32 of pregnancy as the main exposure variable. All models were further controlled for a *priori* selected set of covariates including gestational age (days), maternal age at conception (years), maternal education (university versus non-university education), maternal ethnicity (European origin versus other origins), parity (0 versus ≥1), maternal smoking during pregnancy (yes versus no), and paternal smoking (no versus yes). We divided the NO₂ variable by its interquartile range (IQR) to interpret the models as the change in the average of each placental outcome by one IQR increase in the exposures. Test results were deemed statistically significant for p-values below 0.05. R version 3.6.2 (R Core Team, 2020) was used to carry out the statistical analyses.

2.5. Sensitivity analyses

We conducted two sensitivity analyses: 1) We repeated the analyses after excluding the foetuses with an estimated foetal weight below the 10th percentile based on sex and gestational age and 2) we repeated the analyses after further adjusting the analyses for the body mass index (BMI) calculated as weight (kg) divided by squared height (m), measured at second visit. We conducted this sensitivity analysis because on the one hand, exposure to air pollution has been associated with increased risk of overweight and obesity (Huang et al., 2020) and on the other hand, maternal BMI could influence the placental function (Kelly et al., 2020).

3. Results

The sociodemographic and lifestyle characteristics of the 101 participants included in our study are presented in Table 1. Overall, most participants were nulliparous (56.4%), had no university education (52.6%) and did not smoke during pregnancy (81.2%). The median days of carrying the device was 28 (the 1st and 3rd quartiles: 28–28). Regarding maternal exposure to NO₂, median level was 20,99 µg/m³ (the 1st and 3rd quartiles: 16,85–26,07).

Associations between NO₂ and Doppler markers of placental function are presented in Table 2. We observed a marginally statistically significant negative association between exposure to NO₂ and CPR in the adjusted models (excluding BMI). Each one-IQR increase in NO₂ was associated with −0.18 (95% confidence intervals (CIs): −0.37, 0.01, p-value<0.1) decrease in CPR. We also found statistically significant negative associations between NO₂ exposure and uterine arteries PI. An increase of one-IQR in the exposure to NO₂ was association with −0.07 (−0.12, −0.02) decrease in uterine arteries PI. The associations between exposure to NO₂ and middle cerebral artery, umbilical artery and ductus venosus PI were not statistically significant.

Table 3 presents the results of models further adjusted for the maternal BMI. In these models, the association between exposure to NO₂ and CPR, which was marginally significant in the main analyses, became stronger and attained statistical significance. Each one-IQR increase in NO₂ was associated with −0.39 (95% confidence intervals (CIs): −0.64, −0.13, p-value<0.05) decrease in CPR. The rest of the associations did not change in terms of the direction and statistical significance. After excluding foetuses with an estimate foetal weight below 10th percentile,



Fig. 2. NO₂ diffusion tubes.

Table 1
Descriptive^a characteristics of the study population.

Variables Description ^a	All participants (101)	Participants with data on BMI (66)	Participants without data on BMI (35)	^b p-values
Maternal age at conception (years)	32 (5)	32.5 (5.8)	31 (4)	0.49
Maternal education				0.86
University studies	47.4%	28 (45.9%)	17 (50%)	
No university studies	52.6%	33 (54.1%)	17 (50%)	
Parity				0.60
0	56.4%	39 (59.1%)	18 (51.4%)	
≥1	43.6%	27 (40.9%)	17 (48.6%)	
Maternal BMI at second visit (kg/m ²)	27.1 (4.8)	27.1 (4.8)		
Maternal ethnicity				1.00
European	82%	53 (81.5%)	29 (82.9%)	
Other	18%	12 (18.5%)	6 (17.1%)	
Maternal tobacco use				1.00
Non-smoker	81.2%	54 (81.8%)	28 (80.0%)	
Smoker	18.8%	12 (18.2%)	7 (20.0%)	
Paternal tobacco use				0.59
Non-smoker	59.8%	40 (62.5%)	18 (54.5%)	
Smoker	40.2%	24 (37.5%)	15 (45.5%)	
Gestational age at second visit (days)	227 (7)	227 (6)	229 (13)	0.78

BMI = body mass index.

^a Categorical variables are shown as percentages in each category. Continuous variables are shown as medians and interquartile range.

^b P-value for difference between participants with and without data on BMI.

Table 2
Crude and adjusted^a regression coefficients of change in Doppler markers of placental function associated with one interquartile range increase in personal exposure to NO₂ during weeks 28 till 32 of pregnancy.

	N	Crude estimate (95% confidence interval)	Adjusted estimate (95% confidence interval)
Mean Uterine arteries PI	92	-0.07 (-0.13, -0.02)**	-0.07 (-0.12, -0.02) **
Middle cerebral artery PI	81	-0.04 (-0.15, 0.07)	-0.06 (-0.18, 0.06)
Umbilical artery PI	85	0.01 (-0.03, 0.05)	0.02 (-0.03, 0.06)
Cerebroplacental ratio	85	-0.18 (-0.36, 0.01) *	-0.18 (-0.37, 0.01) *
Ductus venosus PI	63	-0.13 (-0.53, 0.26)	-0.08 (-0.51, 0.35)

PI = pulsatility index.

^a Models have been adjusted by gestational age (days) at the second visit, maternal age at conception (years), maternal education (university versus no university studies), maternal ethnicity (European versus other origin), parity (0 versus ≥1), maternal tobacco use (yes versus no), and paternal tobacco use (yes versus no). *p < 0.1 **p < 0.05.

Table 3
Crude and adjusted^a (including maternal BMI) regression coefficients of change in Doppler markers of placental function associated with one interquartile range increase in personal exposure to NO₂ during weeks 28 till 32 of pregnancy.

	N	Crude estimate (95% confidence interval)	Adjusted Estimate (95% confidence interval)
Mean Uterine arteries PI	62	-0.08 (-0.14, -0.02) **	-0.09 (-0.14, -0.04) **
Middle cerebral artery PI	53	-0.05 (-0.21, 0.1)	-0.08 (-0.25, 0.09)
Umbilical artery PI	56	0.05 (-0.01, 0.1)	0.05 (-0.01, 0.11)
Cerebroplacental ratio	56	-0.36 (-0.6, -0.12)**	-0.39 (-0.64, -0.13)**
Ductus venosus PI	42	-0.03 (-0.09, 0.03)	0.00 (-0.07, 0.07)

PI = pulsatility index.

^a Models have been adjusted by body mass index (BMI), gestational age (days) at the second visit, maternal age at conception (years), maternal education (university versus no university studies), maternal ethnicity (European versus other origin), parity (0 versus ≥1), maternal tobacco use (yes versus no), and paternal tobacco use (yes versus no). **p < 0.05.

we did not observe any notable change in our findings (Supplementary Table S1 and S2).

4. Discussion

Our study is one of the first studies to rely on personal measures of exposure to air pollution to evaluate the relationship between maternal exposure to air pollution and placental function. We applied NO₂ diffusion tubes to measure personal exposure to this pollutant between 28th and 32nd weeks of pregnancy in each participant. Furthermore, we characterized placental function using a wide range of Doppler ultrasound markers. We found a statistically significant inverse association between the exposure to NO₂ and PI of the mean uterine arteries. After further adjustment of our analyses for maternal BMI, we also observed an inverse association between this exposure and CPR. For other Doppler markers of placental function, we did not find any statistically significant association with NO₂ exposure.

4.1. Maternal NO₂ exposure

NO₂ is one of the indicators of the complex mixture of air pollution common in urban areas (van den Hooven et al., 2012b). In this study, we measured the personal exposure of the participants to NO₂ for a four-week period between weeks 28 and 32 of gestation. We observed a median NO₂ exposure level of 20.99 µg/m³ for our study sample, which was relatively lower compared to previous studies of the association of NO₂ exposure with Doppler markers of placental function. Van den Hooven et al. (2001–2005) (van den Hooven et al., 2012a) estimated ambient NO₂ levels participants' home addresses in Rotterdam, the Netherlands, applying a dispersion modelling approach. They reported a mean NO₂ exposure level of 39.9 µg/m³ for their study participants during the second and third trimesters of their pregnancy. Carvalho et al. (2016), estimated a mean NO₂ exposure level of 37.2 (±SD 18.4) µg/m³ for 289 participants in São Paulo, using personal monitors. They measured personal NO₂ levels for 7–18 days in each trimester of pregnancy, using passive personal samplers. The study by Contreras et al. (2018) estimated, using a modelling approach, a mean ambient NO₂ level of 42.6 ± SD 7.3 µg/m³ at participants residential address in Los Angeles, US, during each trimester. Ouidir et al. (2021) applied an air quality forecast model to estimate NO₂ exposure for 2562 women during their ultrasound visit at the clinical site in 12 US hospitals. They reported an IQR of 18 ppb equal to 33,84 µg/m³ for the exposure to NO₂ of their participants.

4.2. Cerebroplacental ratio

We found an inverse relationship between NO₂ levels and CPR, which was marginally significant in our main analyses and statistically significant after further adjustment of the analyses for BMI. To the best of our knowledge, there are no studies to date on the relationship between maternal exposure to air pollution and CPR. Therefore, it is not possible to directly compare our findings with previous evidence. However, considering that the CPR is the ratio between the middle cerebral artery PI and the umbilical artery PI, we could compare this finding with those of studies analysing the association between maternal NO₂ exposure and these indices. van den Hooven et al. (2012a) observed no statistically significant links between NO₂ exposure and the PI of the umbilical artery. Similarly, the study by Carvalho et al. (2016) did not find any statistically significant association between exposure NO₂ levels and the PI of the umbilical artery or of the middle cerebral artery. No other pollutants were assessed with this Doppler marker.

The CPR is considered to be a more sensitive predictor of poor perinatal outcomes in comparison to an umbilical artery or a middle cerebral artery Doppler alone, as CPR could detect subtle changes in foetal growth, even when its components are within their normal ranges (Gramellini et al., 1992). Evidence also indicates that the alteration of

CPR could predict neurodevelopmental problems later in childhood (Roza et al., 2008). A possible explanation for our results is the occurrence of a cerebroplacental compensation to a hypoxic context, which is generated by air pollution mainly due to oxidative stress and systemic inflammation that could compromise the exchange of oxygen between mother and fetus (Ha et al., 2014).

4.3. Uterine artery pulsatility index

Mean PI of the uterine arteries is a maternal Doppler parameter that provides information on the resistance to blood flow in the uteroplacental circulation. We observed a statistically significant inverse association between NO₂ exposure and uterine arteries PI. Studies by van den Hooven et al. (2012a) and Carvalho et al. (2016) did not find any associations between exposure to NO₂ and PI of uterine arteries. Van den Hooven and colleagues also examined the association between NO₂ exposure and angiogenic factors. Despite not being a Doppler marker, the authors found a significant decrease in soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), suggestive for a proangiogenic state (Wei et al., 2015), which could indirectly indicate lower vascular resistance, in line with our results.

The inverse association between NO₂ exposure and uterine arteries PI could be explained as a maternal vascular compensation to ensure maternal placental vascular flow due to a hypoxic context. Similarly, this adjustment is also observed at high altitude where pregnancy is associated with decrease of uterine arteries PI than at sea level, being in this case, a compensatory mechanism of uteroplacental development to lower oxygen level associated with altitude (Krampl et al., 2001).

Additionally, our results are in line with Van den Hooven and colleagues who found association between maternal NO₂ exposure and a decrease in sFlt1.

Therefore, we could make the association between pollution and decrease uterine arteries PI. In contrast to our findings, Contreras et al. (2018) and Ouidir et al. (2021) observed a direct relationship between NO₂ exposure and uterine arteries PI. Previous studies have also reported a direct association of exposure to particulate matter with aerodynamic diameter <2.5 µm (PM_{2.5}), NO₃, NO₄ and Primary Organic Matter (Ouidir et al., 2021) with uterine arteries PI. No association was observed between uterine arteries PI and O₃ (Carvalho et al., 2016) (Ouidir et al., 2021), PM₁₀ (van den Hooven et al., 2012a), SO₄, SO₂, elemental carbon, secondary organic aerosols and NO (Ouidir et al., 2021).

4.4. Other Doppler markers

We did not observe any statistically significant association between NO₂ exposure and the PI of middle cerebral artery or umbilical artery. This finding is in line with those of three previous studies (Carvalho et al., 2016; van den Hooven et al., 2012a; Ouidir et al., 2021), reporting no statistically significant associations between NO₂ exposure and these Doppler markers. Similarly, we found no statistically significant association between NO₂ exposure and the PI of ductus venosus. To the best of our knowledge, no other studies on the relationship between NO₂ exposure and the PI of ductus venosus have been published.

With regards to other pollutants, higher exposure to O₃ (Carvalho et al., 2016) and primary organic matter (Ouidir et al., 2021) has been associated with higher umbilical artery PI. Other studies reported an inverse association between exposure to O₃ (Carvalho et al., 2016) (Ouidir et al., 2021) and PM₁₀ (van den Hooven et al., 2012a) and umbilical artery PI. Previous studies, however, could not find any association between exposure to PM_{2.5}, SO₄, NO₃, NO₄, Elemental Carbon, Secondary Organic Aerosol, Sulfur Dioxide (Ouidir et al., 2021) and PM₁₀ (van den Hooven et al., 2012a) and umbilical artery PI. Similarly, Carvalho et al. reported no association between O₃ exposure and middle cerebral artery PI (Carvalho et al., 2016).

5. Limitations

This study faced some limitations. A major limitation of our study was its small sample size, which could have made some of our analyses under-powered. This small sample size did not allow us to conduct stratified analyses based on the foetal outcomes (e.g., intra-uterine growth retardation). Besides, more than half of our study participants had a university degree, which could have introduced self-selection bias into our study and have limited the generalizability of our findings. Moreover, given that our NO₂ samplers could only provide data on the cumulative exposure, we were not able to explore the associations between fluctuations of NO₂ levels and placental function. Similarly, we could not evaluate the immediate (i.e., minutes to hours) as well as long-term (e.g., from the beginning of pregnancy) effect of NO₂ exposure on placental function. The ideal would be to quantify time-stamped personal NO₂ exposure during the entire pregnancy; however, this could entail significant logistical and compliance challenges. Furthermore, data on BMI was missing for a notable number of participants. Therefore, given the potential differences between the subsets of participants included in the analyses with and without controlling for BMI, the results of these two sets of analyses were not necessarily comparable. In this context, the association between NO₂ exposure and CPR which was statistically significant only in the analysis controlled for BMI should be interpreted with caution.

6. Conclusions

This study evaluated the association between personal NO₂ exposure during weeks 28–32 of pregnancy and Doppler markers of placental function in 101 pregnant women in Barcelona, Spain. We found an inverse relationship between the exposure to NO₂ and mean uterine arteries PI and a tendency for such an association for the cerebroplacental ratio. These findings, if confirmed by future studies, could shed light on the mechanisms underlying the widely reported associations between maternal exposure to air pollution and adverse pregnancy outcomes and complications. Further prospective studies with larger sample sizes are needed to confirm our findings in other settings, while shedding light on potential molecular mechanisms underlying these associations.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions statement

The co-authors of this manuscript declare that they contributed in different subsections of the article and were responsible for writing these subsections in the original draft and in the revised version of the article. None of this material has been published elsewhere.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

ISGlobal acknowledges support from Spanish Ministry of Science and Innovation and State Research Agency through the “Centro de Excelencia Severo Ochoa 2019–2023” Program (CEX2018-000806-S), and support from the Generalitat de Catalunya through the “CERCA Program”.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113813>.

References

- Arbelle, P., Maulik, D., Fignon, A., Stale, H., Berson, M., Bodard, S.L.A., 1995. Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med. Biol.* 21 (7), 861–870.
- Bové, H., Bongaerts, E., Slenders, E., Bijns, E.M., Saenen, N.D., Gyselaers, W., et al., 2019. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat. Commun.* [Internet] 10 (1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11654-3>. Available from:
- Carvalho, M.A., Bernardes, L.S., Hettfleisch, K., Pastro, L.D.M., Vieira, S.E., Saldiva, S.R. D.M., et al., 2016. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: a prospective cohort study. *Reprod. Toxicol.* [Internet] 62, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.013>. Available from:
- Crossen, J.S., Morris, R.K., Ter Riet, G., Mol, B.W.J., Van Der Post, J.A.M., Coomarasamy, A., et al., 2008. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 178 (6), 701–711.
- Contreras, Z.A., Heck, J.E., Lee, P.-C., Cui, X., Hobel, C.J., Janzen, C., et al., 2018. Prenatal air pollution exposure, smoking, and uterine vascular resistance. *Environ. Epidemiol.* 2 (3), e017.
- DEFRA, 2008. Diffusion Tubes for Ambient NO₂ Monitoring: Practical Guidance for Laboratories and Users. Ed48673043, p. 47, 1a.
- Gramellini, D., Folli, M.C., Raboni, S., Vadora, E., Meriardi, A., 1992. Mar. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet. Gynecol.* 79 (3), 416–420.
- Ha, S., Hu, H., Roussos-Ross, D., Haidong, K., Roth, J., Xu, X., 2014. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ. Res.* 134, 198–204.
- Huang, S., Zhang, X., Huang, J., Lu, X., Liu, F., Gu, D., 2020. Oct 1. Ambient air pollution and body weight status in adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 265, 114999.
- Jauniaux, E., Jurkovic, D., 1991. In Vivo Investigations of the Anatomy and the Physiology of Early Human Placental Circulations, pp. 435–445.
- Kelly, A.C., Powell, T.L., Jansson, T., 2020. Placental function in maternal obesity. *Clin. Sci.* 134 (8), 961–984.
- Klepac, P., Locatelli, I., Korošec, S., Künzli, N., Kukec, A., 2018. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ. Res.* 167, 144–159. April.
- Krampl, E.R., Espinoza-Dorado, J., Lees, C.C., Moscoso, G., Bland, J.M., Campbell, S., 2001. Maternal uterine artery Doppler studies at high altitude and sea level. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18 (6), 578–582.
- Lees, C.C., Stampalija, T., Baschat, A., da Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., et al., 2020. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 56 (2), 298–312.
- Martins, W.P., Kiserud, T., 2013. How to record ductus venosus blood velocity in the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 42 (2), 245–246.
- Miller, J., Turan, S., Baschat, A.A., 2008. Fetal growth restriction. *Semin. Perinatol.* 32 (4), 274–280.
- Morales, Danielle X., Grineski, Sara E., TWC, 2016. 乳鼠心肌提取 HHS public access. *Physiol. Behav.* 176 (1), 139–148.
- Ouidir, M., Tekola-Ayele, F., Canty, T., Grantz, K.L., Sciscione, A., Tong, D., et al., 2021. Acute ambient air pollution exposure and placental Doppler results in the NICHD fetal growth studies – singleton cohort. February *Environ. Res.* [Internet] 202, 111728. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111728>. Available from:
- Palmer, E.D., Gunnison, A.F., Dimattio, J., Tomczyk, C., 1976. Personal sampler for nitrogen dioxide. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 37 (10), 570–577.
- Pedersen, M., Stayer, L., Slama, R., Sørensen, M., Figueras, F., Nieuwenhuijsen, M.J., et al., 2014. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 64 (3), 494–500.
- R Core Team, 2020. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>.
- Reynolds, L.P., Borowicz, P.P., Caton, J.S., Crouse, M.S., Dahlen, C.R., Ward, A.K., 2019. Developmental programming of fetal growth and development. *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.* 35 (2), 229–247.
- Richardson, B.S., Bocking, A.D., 1998. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* 119 (3), 717–723.
- Rivas, I., Viana, M., Moreno, T., Pandolfi, M., Amato, F., Reche, C., et al., 2014. Child exposure to indoor and outdoor air pollutants in schools in Barcelona, Spain. *Environ. Int.* 69, 200–212.
- Roza, S.J., Steegers, E.A.P., Verburg, B.O., Jaddoe, V.W.V., Moll, H.A., Hofman, A., et al., 2008. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am. J. Epidemiol.* 168 (10), 1145–1152.
- Turan, O.M., Turan, S., Gungor, S., Berg, C., Moyano, D., Gembruch, U., et al., 2008. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 32 (2), 160–167.

- van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., Hofman, A., van Ratingen, S.W., Zandveld, P.Y.J., et al., 2012a. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the Generation R Study. *Environ. Health Perspect.* 120 (12), 1753–1759.
- van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., Van Ratingen, S.W., Zandveld, P.Y.J., Meijer, E.W., Hofman, A., et al., 2012b. Air pollution exposure estimation using dispersion modelling and continuous monitoring data in a prospective birth cohort study in The Netherlands. *Environ. Health A Glob. Access Sci. Source* 11 (1), 9.
- Wei, J., Liu, C.X., Gong, T.T., Wu, Q.J., Wu, L., 2015. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 6 (41), 43667–43678.
- Yu, C.K.H., Khouri, O., Onwudiwe, N., Spiliopoulos, Y., Nicolaidis, K.H., 2008. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 31 (3), 310–313.
- Yuan, L., Zhang, Y., Gao, Y., Tian, Y., 2019. Maternal fine particulate matter (PM 2.5) exposure and adverse birth outcomes: an updated systematic review based on cohort studies. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 13963–13983.
- Zanini, M.J., Domínguez, C., Fernández-Oliva, T., Sánchez, O., Toda, M.T., Foraster, M., et al., 2020. Urban-related environmental exposures during pregnancy and placental development and preeclampsia: a review. *Curr. Hypertens. Rep.* 22 (10).

