

Impacto de la temperatura y de la contaminación asociada al tráfico sobre variables adversas al nacimiento en Madrid. Un análisis de series temporales

The impact of traffic-related pollution and temperature on adverse birth outcomes in Madrid. An analysis of time series

Impacte da temperatura e da poluição associada ao tráfico sobre variáveis adversas ao nascimento em Madrid. Uma análise de séries temporais

Julio Díaz¹, Cristina Ortiz¹, Virginia Arroyo^{1,2}, Rocío Carmona¹, Cristina Linares¹

¹ Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

² Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Salamanca.

Cita: Díaz J, Ortiz C, Arroyo V, Carmona R, Linares C. Rev. salud ambient. 2016; 16(2):127-137.

Recibido: 21 de octubre de 2016. **Aceptado:** 21 de noviembre de 2016. **Publicado:** 15 de diciembre de 2016.

Autor para correspondencia: Cristina Linares Gil.

Correo e: clinares@isciii.es

Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Monforte de Lemos, 5. 28029 Madrid.

Financiación: Proyecto "Miguel Servet type 1" grant: SEPY 1037/14 y Proyecto FIS ENPY 1001/13 del Instituto de Salud Carlos III.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

Parto prematuro (< 37 semanas), bajo peso al nacer (< 2500 g) y mortalidad fetal, son causas de morbi-mortalidad perinatal con impacto en salud pública, social y económico. Su etiología es múltiple existiendo evidencia científica que sitúa como factores de riesgo a variables ambientales. El objetivo es analizar y cuantificar el impacto a nivel semanal y diario de PM_{2.5}, NO₂ y O₃ (µg/m³); nivel de ruido (Leq) y temperatura (°C) sobre las variables adversas al nacimiento en Madrid de 2001 a 2009. Mediante un estudio ecológico de series temporales, se realizaron modelos de regresión Poisson, obteniendo resultados en forma de Riesgo Relativo (RR). Se incluyeron las variables ambientales en retardos explicativos identificados previamente. Se analizaron 298 705 nacimientos, el promedio semanal de prematuridad fue 7,5; el promedio de bajo peso 6,9 y el de mortalidad fetal 3,7. Para partos prematuros, se detectó asociación para PM_{2.5} durante el 2º trimestre del embarazo (RR: 1,026 (1,018-1,034)) y Leq en semana previa al parto RR: 1,020 (1,012-1,028). Este impacto también se refleja en los resultados a nivel diario, influyendo además las olas de calor sobre la prematuridad. Sobre el bajo peso se observa impacto a lo largo de todo el embarazo del Leq y efecto del NO₂ sobre el segundo trimestre. Sobre la mortalidad fetal el efecto más significativo fue el de los tres contaminantes analizados en el segundo y tercer trimestre. La población gestante se presenta como grupo de especial vulnerabilidad frente los factores ambientales analizados, deben de incluirse en los planes de prevención existentes.

Palabras clave: prematuridad; bajo peso; mortalidad fetal; contaminación; ruido; temperatura.

Abstract

Preterm birth (< 37 weeks), low birth weight (< 2500 g) and fetal mortality are perinatal morbi-mortality causes impacting public health, society and the economy. Their etiology is multifaceted. There is scientific evidence pointing to environmental variables being risk factors. The purpose of this study was to analyze and quantify the impact on a daily and a weekly basis of PM_{2.5}, NO₂ and O₃ (µg/m³), noise levels (Leq), and temperature (°C) on variables detrimental to health in Madrid from 2001 till 2009. Poisson

regression models were prepared from an ecological study of time series, and the results were expressed in terms of the Relative Risk (RR). The environmental variables were included in previously identified explanatory delays. 298,705 births were analyzed: the average weekly prematurity was 7.5, the average low weight 6.9, and the average fetal mortality 3.7. In the case of preterm births, a relation with PM_{2.5} during the 2nd quarter of pregnancy [RR: 1.026 (1.018-1.034)] and with Leq in the week prior to childbirth [RR: 1.020 (1.012-1.028)] was detected. This impact was also noticeable in the daily results. In addition, heat waves also affect prematurity. With regard to low birth weight, noise levels had an impact throughout the pregnancy and the effect of NO₂ during the 2nd quarter thereof. As for fetal mortality, the most significant effects were those of the three analyzed pollutants during the 2nd and 3rd quarters. The gestating population is a group that is particularly vulnerable to the analyzed environmental factors, so it should be taken into account in the existing prevention plans.

Key words: prematurity; low weight; fetal mortality; pollution; noise; temperature.

Resumo

Parto prematuro (< 37 semanas), baixo peso ao nascer (< 2500 g) e mortalidade fetal são causas de morbimortalidade perinatal com impacto em saúde pública, social e económico. A sua etiologia é múltipla existindo evidência científica que aponta variáveis ambientais como fatores de risco. O objetivo é analisar e quantificar o impacto dos níveis semanal e diário de PM_{2.5}, NO₂ e O₃ (µg/m³); nível de ruído (Leq) e temperatura (°C) sobre as variáveis adversas ao nascimento em Madrid de 2001 a 2009. Através de um estudo ecológico de séries temporais, realizaram-se modelos de regressão Poisson, obtendo resultados expressos em termos de risco relativo (RR). Incluíram-se as variáveis ambientais em desfasamentos explicativos previamente identificados. Analisaram-se 298 705 nascimentos, a média semanal de prematuridade foi 7,5; a média de baixo peso 6,9 e a de mortalidade fetal 3,7. Para partos prematuros detetou-se associação para PM_{2.5} durante o segundo trimestre de gravidez (RR: 1,026 (1,018-1,034)) e Leq na semana anterior ao parto RR: 1,020 (1,012-1,028). Este impacto também se reflete nos resultados de nível diário. Acresce que as ondas de calor também influenciam a prematuridade. Quanto ao baixo peso observa-se o impacto ao longo de toda gravidez do Leq e efeito do NO₂ no segundo trimestre. Relativamente à mortalidade fetal o efeito mais significativo foi dos três contaminantes analisados, no segundo e terceiro trimestres. A população de gestantes apresenta-se como um grupo de especial vulnerabilidade face aos fatores ambientais analisados, devendo ser incluída nos planos de prevenção existentes.

Palavras-chave: prematuridade; baixo peso; mortalidade fetal; contaminação; ruído; temperatura.

INTRODUCCIÓN

En el último informe publicado por la Red EuroPERISTAT¹, el parto prematuro, partos anteriores a las 37 semanas de gestación² y el bajo peso al nacer, nacidos con peso inferior a 2500 gramos², presentaron una tendencia creciente con rangos de prevalencia de 15-16 % y 5-13 % respectivamente. El parto prematuro es la principal causa a nivel mundial de muerte neonatal durante el primer mes de vida y la segunda tras las neumonías en el grupo de menores de 5 años. En los países desarrollados, es causa principal de morbi-mortalidad perinatal³ con consecuencias que van desde retraso del crecimiento físico y cognitivo⁴, hasta un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades de carácter crónico e infeccioso en el futuro⁵. El bajo peso al nacer puede producir igualmente discapacidades para toda la vida por afectación del aparato respiratorio, circulatorio y neurológico⁶. A día de hoy estos resultados adversos al nacimiento suponen una gran carga en salud pública, a nivel social y económico⁷ y a pesar de la trascendencia, su etiología sigue siendo incierta, existiendo evidencia científica en la actualidad que sitúa como posibles factores de riesgo participantes

a la contaminación química del aire⁸, el nivel de ruido⁹ y la temperatura del aire¹⁰. Por otro lado, se ha demostrado que la etapa de desarrollo intrauterino no está exenta para el feto de riesgos de carácter ambiental de este tipo¹¹ y que el impacto en salud se produce incluso a concentraciones de contaminante menores que en el caso de los adultos¹².

Entre los contaminantes químicos presentes en el entorno urbano, principalmente el material particulado de tipo fino PM_{2.5}, cuando alcanza el torrente circulatorio puede provocar estrés oxidativo¹³ y un estado pro-inflamatorio¹⁴ y pro-trombótico¹⁵ que si es grave, puede producir muerte fetal y si es leve, además de hipertensión arterial materna¹⁶ tendrá como consecuencia retraso del crecimiento intrauterino por un menor aporte de oxígeno y nutrientes¹⁷. Existe una menor evidencia científica respecto a los efectos intrauterinos de la contaminación acústica, aunque se conoce que la exposición a ruido ocupacional y de aviones produce disminución de la edad gestacional y retraso del crecimiento intrauterino¹⁸. En una gran ciudad, sin embargo, dificulta el estudio de su impacto

el hecho de que a nivel de exposición, comparte con la contaminación química su principal fuente de emisión, el tráfico rodado¹⁹. En cuanto al mecanismo de actuación se considera al ruido un factor ambiental estresante que afecta al crecimiento fetal de forma directa o indirecta por activar el sistema endocrino de los sujetos expuestos²⁰, produciendo también hipertensión arterial materna²¹ y aumento por tanto de los resultados adversos durante el embarazo y nacimiento⁹. Finalmente, el desconocimiento del impacto que los extremos térmicos (olas de calor y frío) ejercen sobre los resultados adversos al nacimiento es igualmente amplio. Hay estudios que relacionan las olas de calor con el bajo peso durante el embarazo²² y en el tercer trimestre, con el parto prematuro a lo largo del embarazo²³ por asociación positiva con las temperaturas cálidas sin observarse para las frías¹⁰, con la disminución de la edad gestacional y con la muerte al nacimiento²². Entre sus posibles mecanismos fisiológicos se plantea también el de ser factor estresante ambiental que desencadena preeclampsia y dificultad para la conciliación del sueño²¹. Además, las características fisiológicas propias de la mujer embarazada las hace más susceptibles a sufrir estrés térmico por cambios de temperatura y el metabolismo fetal supone a su vez un aumento de la producción interna de calor²⁴.

Por otra parte, los principales estudios epidemiológicos que reportan efectos de factores de tipo ambiental, especialmente contaminación atmosférica, sobre las variables adversas al nacimiento señaladas²⁵ son de diseño cohorte, estos estudios tienen una alta validez desde el punto de vista causa-efecto, ya que la mayoría tienen en cuenta factores de confusión a nivel personal como por ejemplo, la edad materna o el hábito tabáquico durante la gestación, y aunque permiten la cuantificación y el establecimiento temporal del efecto, son costosos y presentan a veces dificultades para el seguimiento de los sujetos de estudio. Por otra parte, el diseño ecológico de series temporales permite, aunque restando fuerza de asociación causal y aportando validez a nivel estadístico, reforzar los resultados obtenidos por los estudios de cohortes; ser menos costosos y a la vez determinar también la cuantificación del impacto y la temporalidad. Es decir, se pueden detectar también desde este tipo de diseño, las ventanas gestacionales de susceptibilidad a los factores ambientales analizados²⁶. En este caso, la población de estudio diana no es la población embarazada sino el número de nacimientos diarios y sus características, a partir de las cuales se analiza la exposición materna durante los meses de gestación. Los resultados obtenidos se pueden interpretar a corto plazo (nivel diario) y durante toda la gestación (nivel semanal).

El objetivo en este estudio es analizar y cuantificar mediante análisis de series temporales el impacto de factores ambientales urbanos como la contaminación química, los niveles de ruido y los extremos térmicos sobre el número de nacimientos prematuros, nacidos con bajo peso y sobre la mortalidad fetal tardía en los nacimientos ocurridos durante el periodo 2001-2009 en el municipio de Madrid, determinando la existencia de posibles ventanas de susceptibilidad durante los trimestres gestacionales del desarrollo intrauterino.

MATERIAL Y MÉTODOS

ÁREA DE ESTUDIO

La ciudad de Madrid está caracterizada por una elevada densidad de población, presentando episodios estacionales de niveles altos de contaminación tanto química como acústica, siendo el tráfico rodado su principal fuente de emisión¹⁹. A su vez, se caracteriza por características meteorológicas como alta estabilidad, bajas precipitaciones y altas temperaturas²⁷.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio se constituyó a partir del número de nacimientos únicos, cuyas madres residían en la ciudad de Madrid, y para los cuales se presentaron certificados de nacimiento entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009. Estos datos fueron suministrados por la Dirección General de Economía Estadística e Innovación Tecnológica de la Comunidad de Madrid. A partir de esta distribución diaria de nacimientos se contabilizaron todos aquellos nacimientos según las siguientes categorías:

- Nacimientos Prematuros (CIE-10: P07.2-P07.3), aquellos que habían nacido con una edad gestacional inferior a 37 semanas.
- Nacimientos que presentaron Bajo Peso (CIE-10: P07.0-P07.1). Peso al nacimiento inferior a 2500 gramos.
- Nacimientos con Mortalidad Fetal Tardía (MFT), nacimientos ocurridos muertos y/o nacimientos vivos que fallecieron en las primeras 24 horas de vida.

Para determinar el impacto a medio plazo de los factores ambientales sobre las semanas de gestación se utilizó el análisis a nivel semanal y se analizaron las tres variables descritas. Mientras que para determinar el impacto a corto plazo de los mismos factores ambientales, se utilizó solo la variable nacimientos prematuros, dado que desde el punto de vista epidemiológico, el impacto es a corto plazo, pudiendo establecer conclusiones

que solo afectan a la prematuridad y no al resto de las variables más relacionadas con el desarrollo intrauterino.

VARIABLES DE EXPOSICIÓN:

- Contaminación química: Concentraciones medias diarias en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de material particulado con diámetro menor a $2,5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5}), de dióxido de nitrógeno (NO₂) y de ozono troposférico (O₃).
- Contaminación acústica: Niveles de ruido medio diario en dB(A) para niveles equivalente de ruido diurno de 8-23 horas (Leq_d) y para nivel de ruido equivalente nocturno de 23-8 horas (Leq_n).

Ambos datos fueron suministrados por la Red de Vigilancia de la Calidad del Aire del Ayuntamiento de Madrid²⁸, compuesta por 27 estaciones de tipo urbano. Para estimar los niveles medios diarios de los contaminantes tanto químicos como acústicos, se consideran los valores promedios validados medidos por los monitores, asumiéndose este valor, sin utilizarse modelo alguno de contaminación del aire o ruido, como el valor de exposición de las mujeres embarazadas que residen en la ciudad de Madrid durante el periodo analizado.

- Temperatura diaria máxima y mínima en °C. Valores cedidos por la Agencia Estatal de Meteorología²⁷ para el observatorio de referencia Madrid-Retiro.

Además se utilizaron como variables de control, la tendencia de las series, el componente autorregresivo, las periodicidades y estacionalidades de diferentes tipos (anual, semestral, trimestral) y el día de la semana que ocurrió el nacimiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para analizar y cuantificar el impacto de las variables ambientales descritas sobre las variables adversas al nacimiento consideradas, se realizaron distintos pasos descritos a continuación.

En primer lugar, para el análisis a nivel semanal, se elaboró una base de datos a nivel semanal promediando todas las variables recogidas a nivel diario, tanto dependientes como independientes a nivel de semana, obteniéndose una base de datos para el periodo de estudio de 470 semanas totales. Para determinar el efecto de la contaminación atmosférica química, acústica y la temperatura sobre las semanas de gestación materna o trimestres del embarazo, se realizaron funciones de correlación cruzada (FCC) según la metodología Box-Jenkins²⁹ entre los residuos de las series de variables

adversas al nacimiento y los residuos de las series de las variables ambientales analizadas. Estas FCC determinan los retardos significativos entre las dos series, eliminando las estacionalidades y autocorrelaciones análogas. Es decir, indican los retardos en los que la variable ambiental independiente influye sobre la variable dependiente considerada (adversas al nacimiento). De este modo, se introducen solo en el proceso de modelización Poisson para cuantificar su impacto aquellos retardos que resulten significativos ($p < 0,05$).

Téngase en cuenta que si no se seleccionasen previamente estos retardos significativos, y debido al alto número de retardos considerados, 37, que corresponden a 37 semanas totales de gestación, y al elevado número de variables ambientales analizadas, resultaría que el número de variables retardadas superaría al número de datos totales haciendo imposible el proceso de modelización.

En un paso posterior, se identifica el tipo de relación funcional entre las variables, ya que determinan la forma de relación establecida entre las diferentes variables independientes y las dependientes, esto determinará también cómo se introducen en la modelización. Para el caso de las variables a nivel semanal, se utilizaron todas las variables independientes de forma lineal. A nivel diario, como la población sobre la que se realiza la exposición son las mujeres gestantes, se asumió el tipo de relación general establecido en los diagramas de dispersión ya ampliamente conocidos y publicados. En el caso de los contaminantes químicos y acústicos, esta relación se asume lineal y sin umbral por lo que no precisaron de transformación. En el caso de la temperatura, es la temperatura máxima diaria la que presenta mayor relación con la morbi-mortalidad de la población general³⁰. A nivel diario se conocen los umbrales que definen una ola de calor y de frío para la ciudad de Madrid, calculados para el mismo periodo de estudio³¹, así para el análisis en el nivel diario se introdujo la temperatura máxima (T_{max}) y mínima (T_{min}) diaria de la siguiente forma:

$T_{\text{ola de calor}} = T_{\text{max}} - 34 \text{ °C}$, si $T_{\text{max}} \geq 34 \text{ °C}$ siendo 0 por debajo de esta temperatura y

$T_{\text{ola de frío}} = -2 \text{ °C} - T_{\text{min}}$, si $T_{\text{min}} \leq -2 \text{ °C}$ siendo 0 por encima de esta temperatura.

Además, a nivel diario se crearon distintos retardos de las variables independientes, PM_{2.5}, NO₂, O₃, Leq_d y Leq_n, $T_{\text{ola de calor}}$ y $T_{\text{ola de frío}}$. Se crearon retardos de hasta 5 días para los contaminantes atmosféricos de tipo químico y acústico y hasta 5 retardos para $T_{\text{ola de calor}}$ y 13 retardos para $T_{\text{ola de frío}}$.

Tanto a nivel diario como semanal, se elaboraron modelos lineales generalizados (GLM) con regresión Poisson. Se introdujeron todas las variables de análisis, transformadas como se ha indicado si era necesario y con sus retardos correspondientes. En el caso del nivel diario se introdujeron todos los retardos calculados previamente para las variables ambientales, en el caso del nivel semanal se introdujeron los retardos explicativos solamente (aquellos identificados mediante las FCC). Las variables ambientales finales se determinaron mediante un proceso de "backward stepwise", obteniéndose un modelo de ajuste de regresión Poisson final para cada una de las variables adversas al nacimiento en el caso del nivel semanal y solo para los nacidos en partos prematuros en el caso del nivel diario. Los resultados de estos modelos se expresaron en forma de riesgo relativo (RR) con IC al 95 % ($p < 0,05$) para cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los contaminantes químicos, para cada aumento de un 1 dB(A) en los niveles de ruido, y para cada aumento o disminución de $1 \text{ }^\circ\text{C}$ en el caso de la temperatura (definición de ola de calor y frío a nivel diario). Además, se calculó el riesgo atribuible (RA) asociado a través de la siguiente fórmula: $\text{RA} = [(\text{RR}-1) / \text{RR}] \times 100$.

Para interpretar de forma epidemiológica el significado de los retardos significativos obtenidos en el proceso de modelización, hay que tener en cuenta que los retardos (Lag) obtenidos toman como referencia el momento del parto (Lag 0). Para interpretarlo en relación

a las semanas de gestación, bastará con restar a 37 (semanas totales de gestación consideradas) el valor del retardo. Por ejemplo, una asociación significativa de las PM2.5 en el retardo 23 con la variable bajo peso al nacer, indicará que la exposición materna a las concentraciones de PM2.5 durante la semana 14 de gestación ($37-23 = 14$) o segundo trimestre del embarazo, se relacionan de forma estadísticamente significativa con el bajo peso al nacer.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software: SPSS Statistics v22.0 (IBM company) y Stata/SE 11.0 (StataCorp LP).

RESULTADOS

SUJETOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA EXPOSICIÓN

A lo largo del periodo de estudio 2001-2009 (470 semanas, 3287 observaciones) en los hospitales públicos del municipio de Madrid se registraron un total de 298 705 nacimientos. De este total de nacidos, el 8,2 % (24 586 nacimientos) fueron nacidos prematuros, el 13,3 % (39 583 nacimientos) presentaron bajo peso al nacer, y el 0,41 % (1214 nacimientos) bebés nacidos muertos o fallecidos en las primeras 24 horas de vida (MFT). Por otra parte, los estadísticos descriptivos para las variables ambientales consideradas a nivel diario y semanal, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos correspondientes a las variables ambientales contaminación del aire, niveles ruido y temperatura del aire durante el periodo 2001-2009 en el municipio de Madrid a nivel diario y semanal

Variable Ambiental	Nivel Diario				Nivel Semanal			
	Media	D.E.	Min.	Máx.	Media	D.E.	Min.	Máx.
PM2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	17,1	7,8	3,4	71,4	17,1	5,5	6,6	41,7
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	59,4	17,9	17,6	142	59,4	12,5	30,1	107,2
O ₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	35,7	18,1	3,7	89,39	35,7	16,1	5,4	75
Ruido diurno (dB)	64,6	1,4	59,4	69	64,6	0,9	61,6	67,5
Ruido nocturno (dB)	59,4	1,4	55	67	59,4	0,9	56,6	63
Temperatura Máxima ($^\circ\text{C}$)	20,2	8,8	1	38,6	20,2	8,4	3,7	36,7
Temperatura Mínima ($^\circ\text{C}$)	10,4	6,6	-6,1	25	10,4	6,3	-2	23,7

FUNCIONES DE CORRELACION CRUZADA (FCC)

En las figuras 1, 2 y 3 se muestran a modo de resumen, las FCC establecidas entre las variables adversas al nacimiento analizadas y algunos de los factores ambientales que determinan los retardos explicativos. Como puede observarse en la figura 1 para el nivel de ruido medio diario (Leq_d) y la variable nacidos que presentaron bajo peso, los retardos explicativos resultan estadísticamente significativos en el 0, 16 y 34. Lo que corresponde a las semanas de gestación 37, 21 y 3. Es decir el impacto del Leq_d se produce en el tercer trimestre del embarazo, en la 21 semana de gestación que corresponde al segundo trimestre del embarazo y en la semana 3 de gestación que corresponde al primer trimestre del embarazo.

MODELIZACIÓN POISSON

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos de la cuantificación del impacto (a través del RR y RA) de las variables ambientales analizadas a nivel semanal y el momento temporal en el cual se produce este impacto, resumido a través de los trimestres de embarazo.

Figura 1. FCC establecida entre los promedios semanales de niveles de ruido medio diario (Leq_d) y la variable promedios semanales de nacidos con bajo peso en el municipio de Madrid, 2001-2009

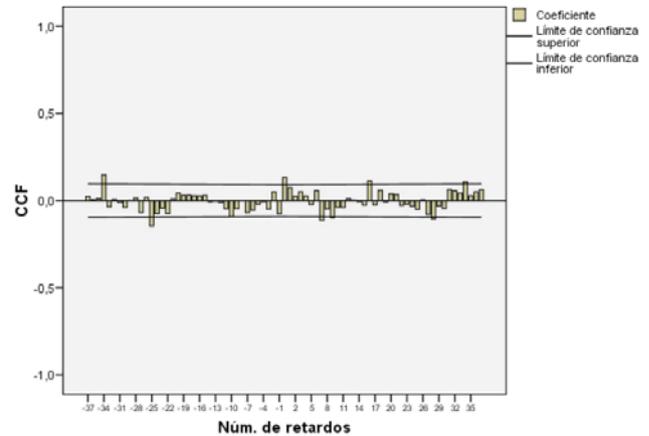


Figura 2. FCC establecida entre los promedios semanales de niveles de partículas PM_{2,5} y la variable promedio semanales de nacimientos prematuros en el municipio de Madrid, 2001-2009

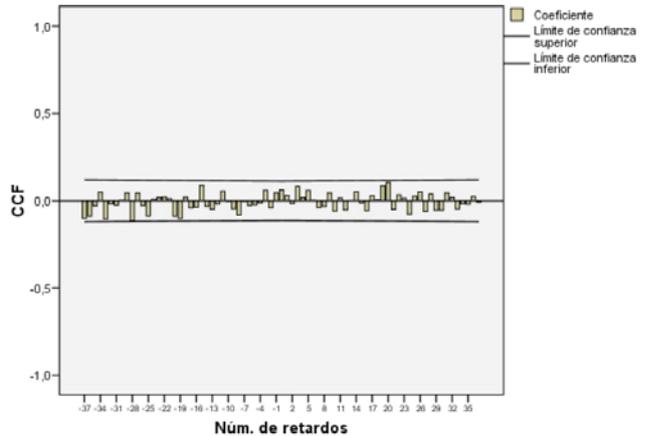


Figura 3. FCC establecida entre los promedios semanales de niveles de ozono (O₃) y la variable promedio semanales de nacidos con muerte fetal tardía en el municipio de Madrid, 2001-2009

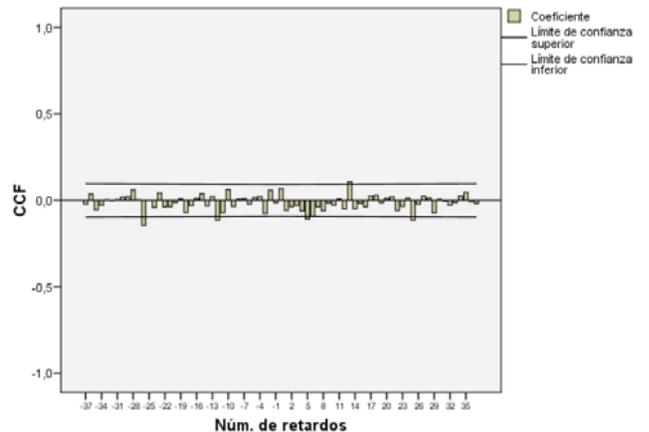


Tabla 2. RR y RA para las variables ambientales contaminación del aire, niveles ruido y temperatura sobre las variables: nacimientos prematuros, nacimientos con bajo peso al nacer y mortalidad fetal en el municipio de Madrid (2001-2009) a nivel semanal

Parto prematuro (<37 sem.gest.)	Sem. gest. (trimestrel)^a	RR	IC 95 %		RA (%)	RA acumulativo (%)	p-Valor
PM2.5 (lag 20)	17 (2º trim)	1,026	1,018	1,034	2,53	-	0,000
O ₃ (lag 25)	12 (1º trim)	1,011	1,007	1,014	1,05	-	0,000
Leqd (lag 16)	21 (2º trim)	1,031	1,024	1,039	3,05	-	0,000
Leqn (lag 1)	36 (3º trim)	1,020	1,012	1,028	1,95	-	0,000
Bajo Peso (<2500 g)	Sem. gest. (trimestre)	RR	IC 95 %		RA (%)	RA acumulativo (%)	p-Valor
NO ₂ (lag 14)	23 (2º trim)	1,011	1,007	1,014	1,06	2,45 ^b	0,000
NO ₂ (lag 20)	17 (2º trim)	1,014	1,011	1,017	1,39		0,000
O ₃ (lag 25)	12 (1º trim)	1,005	1,001	1,008	0,46	-	0,005
Leqd (lag 0)	37 (3º trim)	1,014	1,008	1,023	1,36	8,84 ^c	0,000
Leqd (lag 16)	21 (2º trim)	1,044	1,037	1,052	4,25		0,000
Leqd (lag 34)	3 (1º trim)	1,033	1,027	1,040	3,23		0,000
Tmáx (lag 14)	23 (2º trim)	1,003	1,002	1,004	0,31	-	0,000
Mortalidad fetal tardía (<24 h vida)*	Sem. gest. (trimestre)	RR	IC 95 %		RA (%)	RA acumulativo (%)	p-Valor
NO ₂ (lag 4)	33 (3º trim)	1,028	1,023	1,033	2,72	-	0,000
PM2.5 (lag 6)	31 (3º trim)	1,115	1,103	1,126	10,27	-	0,000
O ₃ (lag 13)	24 (2º trim)	1,155	1,147	1,163	13,40	-	0,000
Tmáx (lag 20)	17 (2º trim)	1,012	1,010	1,013	1,17	-	0,000
Tmin (lag 2)	35 (3º trim)	1,037	1,035	1,039	3,55	-	0,000

^a 37 semanas de gestación (que es lo que dura un parto a término) menos el valor numérico del retardo correspondiente.

^b RA acumulativo para el NO₂.

^c RA acumulativo para el nivel de ruido diurno (Leqd).

*resultados multiplicados por un factor de 10, debido a la pequeña magnitud de los datos correspondientes a esta variable.

Asimismo, en la tabla 3, se muestran los resultados a nivel diario obtenidos de la cuantificación del impacto (a través del RR y RA) de las variables ambientales analizadas y su efecto temporal, retardo, sobre el número de nacidos que presentaron parto prematuro durante el periodo de estudio.

Tabla 3. RR y RA para las variables ambientales contaminación del aire, niveles ruido y temperatura sobre las variable nacimientos prematuros en el municipio de Madrid (2001-2009) a nivel diario

Nacimientos con Parto Prematuro	RR	IC 95 %	RA (%)
PM2.5 (lag 1)	1,023	(1,002 1,044)	2,24
Leqd (lag 0)	1,073	(1,053 1,093)	6,80
Tola de calor (lag1)	1,049	(1,017 1,081)	4,70

DISCUSIÓN

El diseño de series temporales realizado sobre las variables adversas al nacimiento es pionero en la ciudad de Madrid. Este trabajo muestra cómo factores de exposición ambiental presentes en las grandes ciudades como los niveles de contaminación atmosférica química, los niveles de ruido ambiental y la temperatura, presentan impacto sobre las semanas de gestación incrementando el riesgo de nacimientos prematuros, nacimientos con bajo peso y la mortalidad fetal. Este impacto también ocurre a nivel diario, en la última semana de gestación, incrementando el riesgo de nacimientos prematuros ocurridos durante el periodo de estudio analizado.

Debido a la gran densidad de población de Madrid, el promedio de la tasa bruta de nacimientos por cada mil habitantes es ligeramente superior al conjunto del país: 11,8 y 10,6 respectivamente³². Los valores obtenidos para las variables adversas al nacimiento en la ciudad de Madrid durante el periodo de estudio concuerdan con los datos presentados para España por la Red EuroPERISTAT¹, situándolo como uno de los países de la UE con mayor número de nacimientos con bajo peso y prematuridad pero con una tasa de mortalidad fetal tardía de las más bajas de Europa (3,7 fallecimientos por mil nacidos), siendo este último indicador de la elevada calidad asistencial de los servicios neonatales.

Respecto al impacto de la contaminación atmosférica química, los resultados obtenidos apuntan a que los niveles de contaminación química analizados, especialmente las concentraciones de PM2.5 a nivel

diario y semanal, y además las concentraciones de NO₂ y O₃ a nivel semanal, presentan efecto sobre las variables adversas al nacimiento analizadas. Respecto al número de superaciones de los valores guía de protección a la salud establecidos por la OMS³³ no es comparable entre contaminantes, puesto que los valores establecidos por la OMS correspondientes al impacto del material particulado (PM2.5 y PM10) se refieren a la superación de valores diarios, mientras que los de NO₂ hacen referencia a valores medios anuales. Examinando los valores de los contaminantes registrados a lo largo del periodo de estudio, los valores guía para las concentraciones diarias de PM2.5 se excedieron 329 días (10 %). De forma similar, los valores de NO₂ registrados en Madrid excedieron los niveles guía de la OMS (40 µg/m³ de media anual) durante el periodo de estudio. En el caso del O₃ los valores guía se expresan como superación de la media octo-horaria, sin embargo esta medida puntual no está considerada en nuestro estudio, habiéndose considerado como valor de ozono la media diaria.

A la vista de los resultados mostrados sobre las semanas de gestación en la tabla 2, el efecto del NO₂ aparece sobre la variable nacidos con bajo peso en el segundo trimestre y también sobre la mortalidad fetal tardía en el tercer trimestre. Estos impactos son coherentes con los resultados encontrados en estudios de cohortes tanto para la mortalidad fetal³⁴, como para la variable bajo peso e incluso de la forma acumulativa que aparece en nuestro análisis³⁵. Así pues, en trabajos previos se ha relacionado una disminución en el peso y tamaño fetal estimado hasta un 9 % en las semanas 20 o 32 de gestación³⁶. En otros trabajos a pesar de no haberse hallado asociación para el primer y segundo trimestre del embarazo, sí que apareció en el último trimestre con aumentos de NO₂ que se asociaron a una disminución de 34 g (IC 95 %: 3-70) del peso al nacer³⁷. En nuestro análisis, en cuanto al efecto del NO₂ en relación a los nacimientos prematuros no se detectó asociación estadísticamente significativa al igual que en estudios previos³⁸. Este último resultado se refuerza con la no detección de asociación de las concentraciones de NO₂ a nivel diario en la variable nacidos con parto prematuro (tabla 3).

En el caso de las PM2.5, los efectos aparecen a nivel semanal sobre los nacidos prematuros en el segundo trimestre del embarazo y sobre la mortalidad fetal tardía en el tercer trimestre. El hecho de no haber encontrado efecto alguno sobre el bajo peso (tabla 2) no se corresponde con los resultados obtenidos en otros estudios en los que sí que se estableció dicha asociación^{39,40} y concretamente en relación con las partículas de potasio y titanio que pudiesen ser transportadas por las PM2.5. En cuanto a la asociación detectada entre la concentración

de PM2.5 y prematuridad en el segundo trimestre del embarazo, también se ha visto una elevada asociación en estudios previos^{22,41,42}. En cuanto al efecto sobre el tercer trimestre que ejercen en la mortalidad fetal concuerda igualmente con estudios anteriores en los que parece existir un efecto más a corto plazo³⁴. Respecto a la asociación encontrada en el análisis a nivel diario (tabla 2) es el único contaminante químico que presenta efecto un día después (retardo 1) de aumentar su concentración sobre los nacidos con parto prematuro. Los mecanismos biológicos que median en esta asociación se refieren principalmente a los fenómenos de estrés oxidativo¹³⁻¹⁵ que conducen a la hipertensión arterial materna comentados en la introducción.

Por lo que respecta al O₃, aparece asociado a la prematuridad en el primer trimestre del embarazo, a la mortalidad fetal tardía en el segundo y al bajo peso al nacer en el primer trimestre. Estos resultados concuerdan con resultados recientes⁴³, con la diferencia de que la asociación se produjo más tardíamente, durante el tercer trimestre. Señalar, por otra parte, que el conocimiento sobre el efecto de dicho contaminante sobre este tipo de variables es bastante incierto, existiendo trabajos en los que no se ha reportado asociación alguna⁴⁴.

Los resultados obtenidos para los niveles de ruido ambiental son consistentes, desde el punto de vista que muestran asociación estadísticamente significativa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo con los nacidos prematuros y con todos los trimestres del embarazo sobre los nacidos con bajo peso. Estos resultados concuerdan con lo observado en estudios previos en los que al realizar el estudio conjunto del efecto de la contaminación química-física y temperatura del aire, se ve que parte del efecto en el bajo peso es debido al ruido⁹. En los resultados obtenidos se han detectado asociación con la variable prematuridad en el segundo y el tercer trimestre del embarazo, lo que muestra de nuevo coherencia con los resultados obtenidos a nivel diario en los que aparece (al igual que las partículas PM2.5) el ruido asociado a muy corto plazo (retardo 0) al incremento del riesgo del número de nacimientos prematuros. Se refuerza con estos resultados la hipótesis de que los niveles de ruido actúan como factor estresante en la mujer embarazada con el aumento de nuevo de la presión arterial⁴⁵, aumento el riesgo de resultado adverso al nacimiento¹⁶ y en la propia madre a posteriori, mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁴⁶.

El efecto de la temperatura queda reflejado en el impacto de la temperatura máxima sobre los nacidos con bajo peso, durante el segundo trimestre del embarazo y aparece de nuevo su efecto también sobre el segundo

trimestre en la variable mortalidad fetal tardía. El efecto de la temperatura mínima resulta estadísticamente significativo en el tercer trimestre sobre esta última variable. Respecto a la asociación encontrada para los nacidos con bajo peso, se recoge este mismo resultado en estudios previos^{47,48} llegándose a producir una reducción de hasta 1,7 g de peso para aumentos de temperatura por encima de 29,4 °C⁴⁹. En cambio no se dio asociación a nivel semanal con la variable prematuridad, sin embargo los resultados analizados a nivel diario con una transformación de la temperatura para ver sus efectos como ola de calor o frío si aparece como resultado estadísticamente significativo a nivel diario sobre la prematuridad (tabla 3); siendo este uno de los resultados adversos al nacimiento que con mayor frecuencia se ha asociado a las temperaturas elevadas^{10,50} por considerarse un factor potencial de estrés agudo en la población en general y más aún en las mujeres embarazadas, convirtiéndolas en un grupo de especial susceptibilidad en las olas de calor. De hecho, en el estudio de Schifano realizado en Roma en 2013¹⁰ se vio un efecto inmediato de las altas temperaturas en el aumento del riesgo de parto prematuro siendo éste de hasta un 20 % mayor por cada 10 °C que aumentase la temperatura en los dos últimos días de gestación.

La principal limitación del estudio radica en que es de tipo ecológico y que no es posible extrapolar a nivel individual los resultados obtenidos. En los estudios ecológicos, a pesar de ser muy útiles para reforzar hipótesis, los datos que utilizan son agregados y con ello se pierde gran parte de la heterogeneidad existente en toda población como las diferencias socioeconómicas y otros factores de confusión como el hábito tabáquico de las madres por ejemplo. Otra limitación existente y que dificulta la comparación entre estudios, ha sido la no existencia de una metodología estandarizada en el diseño de series temporales en el área de resultados adversos en el embarazo, siendo este estudio uno de los pocos que aporta experiencia en esta área. Esto podría aportar además una mayor evidencia en torno a hipótesis relevantes que se están planteando en la actualidad, como es el hecho de la exposición mínima que se requiere para producir alteraciones en el embarazo y que es menor a la legislada. Finalmente, facilitaría la coherencia y fortaleza de los resultados, la combinación de diferentes análisis para crear estudios prospectivos de índole multicéntrico. Como fortaleza destacable está el hecho de que un estudio de series temporales con un seguimiento de nueve años es considerado un periodo de estudio largo, que garantiza un elevado tamaño muestral y una buena modelización de los componentes de las series temporales, pudiéndose asumir la estabilidad en las condiciones sociodemográficas de la población de

estudio, las características propias de los individuos y de los niveles de exposición a la contaminación química, acústica y temperatura. A pesar de las limitaciones propias de todo estudio ecológico, en el presente trabajo se han detectado asociaciones estadísticamente significativas del impacto a nivel diario y nivel semanal, principalmente de las concentraciones de partículas PM_{2.5} sobre el número de nacimientos prematuros y las concentraciones de NO₂ sobre el bajo peso al nacer. Destacar también el efecto que ejerce los niveles de ruido ambiental, ya que no solo actúan de forma crónica a lo largo de todo el embarazo, sino que también lo hacen de forma aguda como factor precipitante del parto, así mismo es relevante el efecto de las olas calor sobre la prematuridad. Por todo ello, y por sus implicaciones en salud, a nivel social y económico, hacen de este campo, de su investigación y de su evaluación, un área clave en el que la salud pública debe focalizar sus esfuerzos, en vista de poder actuar sobre los factores de riesgo analizados y considerar al grupo de mujeres embarazadas dentro de diferentes planes de prevención actualmente vigentes como el de los efectos de los extremos térmicos o el plan de prevención frente efectos de la contaminación atmosférica en salud, limitando su exposición a nivel individual y desde la administración competente.

BIBLIOGRAFÍA

- European Health Perinatal Report. 2010 [actualizado en 2013; citado el 20 de octubre de 2016] Disponible en: <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>.
- UNICEF, WHO, New York. 2004. "United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates.
- Curran, J. Exposure to traffic-related air pollution and perinatal health. National Collaborating Centre for Environmental Health. 2014;April:1-15. [citado el 30 de noviembre de 2016] Disponible en: http://www.nccch.ca/sites/default/files/TRAP_perinatal_effects_April_2014.pdf.
- Duncan GJ, Magnuson K. Investing in preschool programs. *J. Economic Perspect.* 2013; 27(2):109-32.
- Wang X, H Ding, L Ryan and X Xu. Association between air pollution and low birth weight: A community-based Study. *Environ Health Perspect.* 1997; 105(5):514-20.
- Martin J A, Hamilton BE, Ventura SJ, et ál. Births: final data for 2000. *National Vital Statistics Reports.* 2002; 50(5):1-101.
- Petrou S, Sach T, Davidson L. The long-term costs of preterm birth and low birth weight: results of a systematic review. *Child Care Health Dev.* 2001; 27(2):97-115.
- Iñiguez C, Esplugues A, Sunyer J, et ál. Prenatal exposure to NO₂ and ultrasound measures of fetal growth in the spanish INMA Cohort. *Environ. Health Perspect.* 2015; 124(2):235-42.
- Gehring U, Tamburic L, Sbihi H, et ál. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiol.* 2014; 25(3):351-8.
- Schifano P, Lallo A, Asta F, et ál. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environ. Int.* 2013; 61:77-87.
- Olsen J. Prenatal exposures and long-term health effects. *Epidemiol. Rev.* 2000; 22(1):76-81.
- Weiss B, Landrigan PJ. The developing brain and the environment: an introduction. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108 Suppl(3):373-4.
- Hoogendoorn B, Berube K, Gregory C, et ál. Gene and protein responses of human lung tissue explants exposed to ambient particulate matter of different sizes. *Inhal. Toxicol.* 2012; 24(14):966-75.
- Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* 2005; 592(1-2):119-37.
- Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24(4):295-302.
- Babisch W, Kamp Iv. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise Health* 2009; 11(44):161-8.
- Erickson AC, Arbour L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J. Environ. Public Health* 2014; 2014:1-20.
- Magann EF, Evans SF, Chauhan SP, et ál. The effects of standing, lifting and noise exposure on preterm birth, growth restriction, and perinatal death in healthy low-risk working military women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2005; 18(3):155-62.
- Tobías A, Recio A, Díaz J, Linares C. Health impact assessment of traffic noise in Madrid (Spain). *Environ. Res.* 2015; 137:136-40.
- Dancause KN, Laplante DP, Oremus C, et ál. Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: project Ice Storm. *Early Hum. Dev.* 2011; 87(12):813-20.
- Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. How disturbed sleep may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2009; 64(4):273-80.
- Dadvand P, Parker J, Bell ML, et ál. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121(3):267-373.
- Kloog I, Melly SJ, Coull BA, et ál. Using satellite-based spatiotemporal resolved air temperature exposure to study the association between ambient air temperature and birth outcomes in Massachusetts. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(10):1053-8.

24. Wells JCK, Cole TJ. Birth weight and environmental heat load: a between-population analysis. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2002; 119(3):276-82.
25. Iñiguez C, Ballester F, Estarlich M, et ál. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *Occup. Environ. Med.* 2012; 69(10):736-44.
26. Arroyo V, Díaz J, Ortiz C, et ál. Short term effect of air pollution, noise and heat waves on preterm births in Madrid (Spain). *Environ. Res.* 2016; 145:162-8.
27. AEMET. State Meteorological Agency. 2014. [citado el 30 de noviembre de 2016] Disponible en: <http://www.aemet.es/es/portada>.
28. Ayuntamiento de Madrid. Ayuntamiento de Madrid: Red de Vigilancia de la Calidad del Aire del Ayuntamiento de Madrid. 2014. [citado el 30 de noviembre de 2016] Disponible en: <http://www.mambiente.munimadrid.es/>.
29. Makridakis S, Wheelwright SC, Mcgee VE. Forecasting methods and applications. San Francisco: Wiley; 1983.
30. Alberdi JC, Díaz J, Montero JC, Mirón I. Daily mortality in Madrid community 1986-1992: relationship with meteorological variables. *Eur. J. Epidemiol.* 1998; 14:571-8.
31. Carmona R, Díaz J, Ortiz C, et ál. Mortality attributable to extreme temperatures in Spain: A comparative analysis by city. *Environment International* 2016; 91:22-8.
32. INE. Instituto Nacional de Estadística, 2015. [citado el 30 de noviembre de 2016] Disponible en: <http://www.ine.es>.
33. WHO. Who Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global Update. Geneva: WHO; 2006.
34. Lai H-K, Tsang H, Wong C-M. Meta-analysis of adverse health effects due to air pollution in Chinese populations. *BMC Public Health* 2013; 13(1):360.
35. Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, et ál. 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.
36. Iñiguez C, Ballester F, Estarlich M, et ál. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *Occup. Environ. Med.* 2012; 69(10):736-44.
37. Rich DQ, Liu K, Zhang J, Thurston SW, et ál. Differences in birth weight associated with the 2008 Beijing olympics air pollution Reduction: Results from a Natural Experiment. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(9):880-7.
38. Johnson S, Bobb JF, Ito K, et ál. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and preterm birth in New York City. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(8):1283-90.
39. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, et ál. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(9):695-704.
40. Zhu X, Liu Y, Chen Y, et ál. Maternal exposure to fine particulate matter (PM2.5) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015; 22(5):3383-96.
41. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 2012; 117:100-11.
42. Nieuwenhuijsen MJ, Davvand P, Grellier J, et ál. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ. Health* 2013; 12(1):6.
43. Green R, Sarovar V, Malig B, Basu R. Association of stillbirth with ambient air pollution in a California cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2015; 181(11):874-82.
44. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, et ál. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(5):680-6.
45. Hohmann C, Grabenhenrich L, de Kluizenaar Y, et ál. Health effects of chronic noise exposure in pregnancy and childhood: A systematic review initiated by ENRIECO. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2013; 216(3):217-29.
46. Charlton F, Tooher J, Rye K-A, Hennessy A. Cardiovascular Risk, Lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Hear Lung Circ. Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ);* 2014; 23(3):203-12.
47. Pereira G, Cook A, Haggard F, et ál. Seasonal variation in fetal growth: accounting for sociodemographic, biological, and environmental exposures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(1):74.e1-e7.
48. Strand LB, Barnett AG, Tong S. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of preterm birth and stillbirth in Brisbane, Australia. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 175(2):99-107.
49. Ngo NS, Horton RM. Climate change and fetal health: The impacts of exposure to extreme temperatures in New York City. *Environ. Res.* 2016; 144:158-64.
50. Carolan-Olah M and Frankowska D. High environmental temperature and preterm birth: a review of the evidence. *Midwifery* 2014; 30(1):50-9.