



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Efectos adversos de la exposición prenatal al material particulado del aire sobre el feto y el recién nacido

Diana Maryory Gómez-Gallego¹, Juan C. Hernández², José Alberto Mendivil-de la Ossa²

¹ Profesora investigadora, Grupo de Investigación Infettare, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia.

² Profesor investigador, Grupo de Investigación Infettare, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

*Complicaciones del Embarazo;
Contaminación del Aire;
Estrés oxidativo;
Inflamación;
Material Particulado*

KEY WORDS

*Air Pollution;
Inflammation;
Oxidative Stress;
Particulate Matter;
Pregnancy Complications*

Recibido: abril 28 de 2021

Aceptado: agosto 18 de 2021

Correspondencia:

Diana Maryory Gómez-Gallego,
dianamaryory@gmail.com

Cómo citar: Gómez-Gallego DM, Hernández JC, Mendivil-de la Ossa JA. Efectos adversos de la exposición prenatal al material particulado del aire sobre el feto y el recién nacido. Iatreia. 2022 Jul Sep;35(3):278-96. DOI 10.17533/10.17533/udea.iatreia.148.

El material particulado (PM) es un grupo de elementos sólidos y líquidos producidos por diferentes actividades antropogénicas y naturales, que son emitidos directamente al aire. Tiene diferentes propiedades fisicoquímicas y termodinámicas y según su diámetro aerodinámico se puede clasificar en PM₁₀ (< 10 μm), PM_{2.5} (< 2.5 μm) y PM_{0.1} (< 0.1 μm); pueden inhalarse y llegar desde los pulmones a otros órganos, causando enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neurológicas, entre otras. Considerando que el feto es susceptible a contaminantes atmosféricos a través de la exposición gestacional y que las perturbaciones en la vida temprana son cruciales para el desarrollo, el PM puede causar complicaciones, incluyendo parto prematuro, bajo peso al nacer y daños neuropsicológicos, entre otras. Esta revisión resume evidencia epidemiológica que demuestra la relación entre la exposición materna a PM y los resultados adversos en el desarrollo del feto, el nacimiento y la infancia, así como algunos mecanismos moleculares que podrían explicar estas asociaciones.

SUMMARY**Adverse effects of prenatal exposure to airborne particulate matter on the fetus and newborn**

Particulate matter (PM) is a group of solid and liquid elements produced by different anthropogenic and natural activities, which are emitted directly into the air. It has different physicochemical and thermodynamic properties and according to its aerodynamic diameter, it can be classified as PM₁₀ (< 10 μm), PM_{2.5} (< 2.5 μm) and PM_{0.1} (< 0.1 μm). It can be inhaled and reach other organs from the lungs, causing respiratory, cardiovascular and neurological diseases, among

others. Considering that the foetus is susceptible to air pollutants such as PM through gestational exposure, and that early life disturbances are crucial for development, PM can cause various disorders or complications including premature birth, low birth weight and neuropsychological damage, among others. This review summarizes the epidemiological evidence that demonstrates the relationship between maternal exposure to PM and adverse outcomes in foetal development, birth, and childhood, as well as some molecular mechanisms that could explain these associations.

INTRODUCCIÓN

La contaminación atmosférica, proceso en el que se introduce en la atmósfera diversos contaminantes, es la preocupación ambiental más generalizada y es una amenaza para la salud pública mundial y las personas de todos los grupos etarios (1). El uso de combustibles fósiles y las emisiones de la industria son las principales fuentes de contaminación del aire, incluido el PM, NO₂, SO₂, CO y O₃. El PM es una mezcla heterogénea de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire y producidas por diferentes actividades antropogénicas y naturales (2,3). Los constituyentes químicos del PM son diversos e incluyen nitratos, sulfatos, carbono elemental y orgánico, compuestos orgánicos, compuestos biológicos, y metales (2). Tiene diferentes propiedades fisicoquímicas y termodinámicas y según su diámetro aerodinámico, que es el principal criterio que describe su capacidad de transporte en la atmósfera y la facilidad para ser inhalado, se clasifica en PM₁₀ (<10 μm, partículas gruesas), PM_{2.5} (<2.5 μm, partículas finas) y PM_{0.1} (<0.1 μm, partículas ultrafinas) (4). Los valores aceptables son 10 μg/m³ de media anual y 25 μg/m³ de media en las últimas 24 horas para PM_{2.5}, y 20 μg/m³ de media anual y 50 μg/m³ de media en las últimas 24 horas para PM₁₀ (5).

Los efectos en la salud del alto riesgo de exposición a la contaminación atmosférica han sido motivo de gran preocupación. La OMS estimó que en 2016, 90 % de la población mundial habitaba en zonas con niveles excesivos de PM (6), y que la contaminación ambiental del aire causa 4,2 millones de muertes prematuras anualmente en todo el mundo; mortalidad debida principalmente a enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer (7).

Durante el embarazo, el aire es la principal fuente de exposición a PM. El feto es particularmente sensible a las exposiciones ambientales debido a su inmadurez fisiológica y a una mayor tasa de proliferación celular. Por tanto, cambios causados por la exposición *in utero* pueden provocar defectos funcionales importantes y mayores riesgos de enfermedades en el futuro. Una fracción de las partículas inhaladas por la madre puede penetrar en la región de intercambio de gases del pulmón, viajar a través de la barrera respiratoria, entrar al sistema circulatorio y llegar incluso hasta la placenta (8–11), ocasionando efectos adversos en el nacimiento como bajo peso al nacer (BPN) (12,13), parto prematuro (PP) (13,14) y óbitos (15), e incluso trastornos que pueden extenderse hasta la infancia y adultez como los trastornos pulmonares (16,17), cardiovasculares (18,19) y neurológicos (20,21) (Figura 1). Entre los mecanismos biológicos que explican el vínculo entre exposición a PM y efectos en el embarazo y el feto, se ha propuesto que el estrés oxidativo (22) y la inflamación (23) desempeñan un papel central; estos pueden conducir a cambios epigenéticos (24), en la longitud de los telómeros (25) y en el contenido de ADN mitocondrial (mtADN) (26).

Esta revisión explora la literatura científica publicada, para describir los efectos adversos de la exposición al PM sobre el feto, el nacimiento y la infancia, así como algunos mecanismos moleculares que podrían explicar estos efectos.

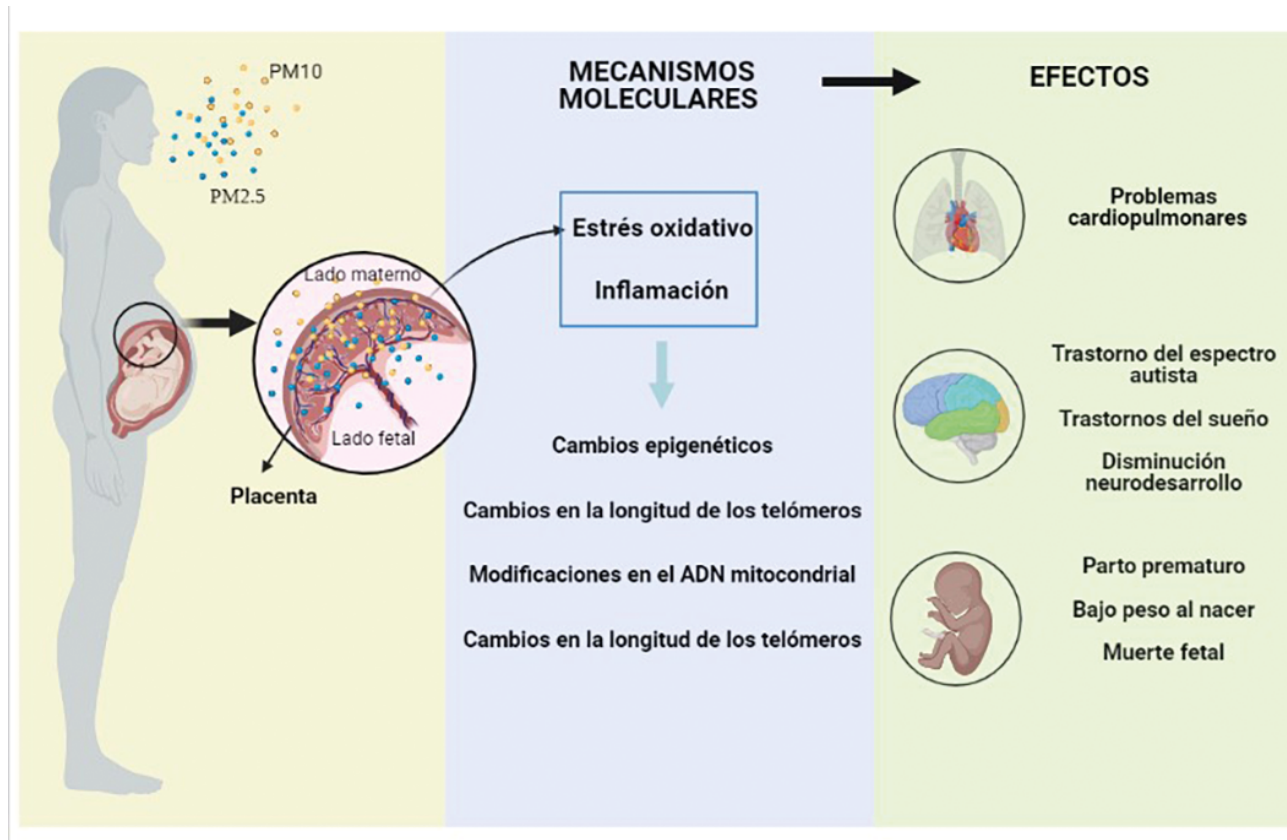


Figura 1. Efectos de la exposición gestacional a PM La inflamación y el estrés oxidativo son los principales mecanismos moleculares subyacentes a la exposición a PM durante el embarazo; estos a su vez van a afectar otros mecanismos biológicos y ocasionar efectos adversos en el feto. Fuente: creación propia usando BioRender.com

EFFECTOS DEL PM DURANTE EL EMBARAZO

Parto prematuro y bajo peso al nacer

La OMS define BPN como “peso neonatal inferior a 2500 g” (27) y PP como “nacimiento antes de 37 semanas de gestación” (28), ambos se han relacionado con la exposición a PM (29–31). Datos de 183 países demostraron que 30 a 40 % de los PP se asocian a esta exposición (28).

Diferentes estudios epidemiológicos demuestran que el riesgo de PP y BPN aumenta con la concentración de PM y depende del trimestre de exposición. Estudios realizados en China, demuestran que el riesgo de PP y BPN se eleva con un aumento en la concentración de PM_{2.5} y PM₁₀ durante la gestación (13,31–34). Además del riesgo de PP y BPM, también existe evidencia que sugiere que la mortalidad fetal aumenta con una elevación en 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2.5} durante todo el embarazo y de PM₁₀ durante el tercer semestre (15).

Sin embargo, la mayoría de estos estudios comparan concentraciones ambientales de PM en relación a los entornos de vivienda de las gestantes observadas, sin control de variables que generen influencia en el desenlace de forma independiente o que generen interacciones, esto en detrimento de las predicciones realizadas por dichos modelos; por lo tanto, a pesar de la evidencia, dichas interpretaciones deben ser evaluadas con cautela.

Neuropsicológicos y en el neurodesarrollo

La inflamación sistémica es uno de los mecanismos principales por el cual el PM causa toxicidad y se cree que la activación de la microglía, el estrés oxidativo y la neuroinflamación se asocian causalmente con neurotoxicidad, desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo (35–38). No obstante, los estudios que sustentan estas teorías están basados en mediciones ambientales de algunos contaminantes y la comparación de dichas mediciones en los resultados del desarrollo neurológico de fetos expuestos, pero en modelos murinos. Dado que la evaluación *in vivo* de estos desenlaces en humanos no es posible, se limita la comprensión de estos fenómenos.

Neurodesarrollo

La exposición prenatal a contaminantes del aire se relaciona con peor desarrollo neurológico (21) y desarrollo cognitivo y psicomotor deteriorado (39). Se ha demostrado la asociación negativa entre la exposición materna a PM₁₀, el Índice de Desarrollo Mental (IDM) y el Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP) durante los primeros 24 meses de vida. Estos índices comparan el rendimiento del desarrollo de un niño por edad con la distribución del rendimiento normal entre la población general de niños (20).

El PM afecta el desarrollo neurológico dependiendo del tiempo de exposición y sexo fetal (40,41). Chiu *et al.* identificaron ventanas sensibles para la exposición gestacional a PM_{2.5} y desarrollo neurológico infantil según el sexo fetal, utilizando la escala de inteligencia Weschler para niños (WISC-IV), el Test de

Ejecución Continua de Conners (CPT-II) y de la Evaluación de Amplio Rango de la Memoria y el Aprendizaje (WRAML-2). Los niños con niveles mayores de exposición a PM_{2.5} presentaron menor Coeficiente Intelectual (IQ), Errores de Omisión (no responder a un objetivo), Tiempos de Reacción (tiempo medio de reacción para las respuestas objetivo) mayor; mientras que, en niñas, mayor exposición a PM_{2.5} se asocia con Índice de Memoria Verbal (mide la capacidad de aprender y recordar material verbal) e Índice de Memoria General (mide la capacidad de memoria inmediata y retardada junto con la adquisición de nuevos aprendizajes) reducidos (40). Similarmente, Lertxundi *et al.* evaluaron 438 binomios madre-hijo, concluyendo que el aumento promedio de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en las concentraciones de PM_{2.5} durante el embarazo se asocia con disminución en la puntuación motora y en la mental según la Escalas del Desarrollo Infantil de Bayley, un instrumento de evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor en niños entre 1 y 42 meses de vida (41).

Aunque hay poca evidencia sobre los efectos en el desarrollo del comportamiento neurológico infantil, la exposición gestacional a PM se ha asociado con riesgo de trastornos de la atención y del comportamiento (42).

Trastorno del espectro autista (TEA)

Los TEA son un grupo de trastornos del desarrollo con prevalencia creciente en todo el mundo (35). Aunque es un trastorno heterogéneo en el cual la genética juega un papel importante, la evidencia epidemiológica reciente sugiere que exposiciones a PM *in utero* o durante la vida temprana, aumentan el riesgo de TEA (43,44). En este sentido, múltiples estudios en EEUU y Taiwán han reportado asociación entre exposición a PM_{2.5} y PM₁₀ con el desarrollo de TEA (35,45–50).

Trastornos del sueño

La programación de la arquitectura del sueño comienza en el embarazo y depende de la formación

óptima en el útero y de la maduración de la conectividad neuronal cerebral (51). La exposición prenatal a PM puede interrumpir el desarrollo del cerebro fetal, lo que puede ocasionar diferentes trastornos del sueño en el niño (40,51). Un estudio de México demostró que el aumento en la exposición materna a PM_{2.5} se asocia con disminución de la duración y eficiencia del sueño en los niños (51). Una explicación a estos trastornos del sueño son las disrupciones en el ciclo circadiano debido a alteraciones en el patrón de metilación de los genes dentro de la vía circadiana (52).

En una cohorte de Bélgica, se encontró que la exposición a PM_{2.5} en el útero estaba asociada con el estado de metilación de genes placentarios de la vía circadiana (53).

Cardiopulmonares

La exposición intrauterina a PM predispone a resultados cardiovasculares adversos en la niñez y adultez (9,19). Modelos murinos mostraron que la exposición gestacional a PM conduce a cardiopatías en adultos (54–56). En EEUU, un estudio demostró que la exposición a PM_{2.5} durante el tercer trimestre del embarazo se asocia con hipertensión en niños (19). Además, la exposición prenatal a PM₁₀ y PM_{2.5} se asocia con aumento en el índice de rigidez de la carótida y en el módulo elástico de Young, y una disminución en la distensibilidad, sugiriendo mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares (57). En este sentido, seguimientos a cohortes con datos prospectivos (desde la

gestación y hasta edades avanzadas) podrían aportar al entendimiento de estos efectos, considerando otros determinantes del riesgo cardiovascular y eliminando los sesgos en su interpretación.

Por su parte, el desarrollo pulmonar va desde la gestación hasta la adultez (16,58), por eso la exposición prenatal a aire contaminado puede tener efectos perjudiciales en la salud respiratoria de niños y adultos (59).

El asma afecta a más de 300 millones de personas y su prevalencia ha aumentado continuamente (60). Evidencia creciente indica que el PM induce radicales libres, que aumentan el estrés oxidativo y provoca inflamación pulmonar, contribuyendo con el desarrollo del asma (61,62). Varios estudios han reportado que la exposición gestacional al PM_{2.5} se asocia con mayor incidencia de asma (58,63). Además, un estudio inglés demostró que la exposición a PM₁₀ durante el embarazo puede resultar en reducciones de parámetros respiratorios en niños, incluyendo el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) (64).

Por otro lado, en una cohorte de bebés árabes menores de 1 año se encontró que la exposición intrauterina a niveles altos de PM_{2.5} ($> 24 \mu\text{g}/\text{m}^3$) se asoció con mayor riesgo de hospitalizaciones debido a infecciones del tracto respiratorio inferior (65). Sin embargo, se desconoce si el impacto de la carga de exposición intraútero es mayor a la exposición ambiental luego del parto, así como sus posibles interacciones. Esta evidencia se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Evidencia epidemiológica de los efectos en el embarazo, el feto y el niño de la exposición al PM

Desenlace	Población de estudio, región	Conclusión	Referencia
Asma	34.336 nacimientos, China	Asociación entre exposición pre y postnatal a PM2.5 y asma	(58)
	955 binomios, EEUU	Asociación entre PM2.5 y asma en varones	(63)
BPN	3614 gestantes, Italia	El peso al nacer se correlaciona inversamente con la exposición a PM10	(8)
	687 gestantes, China	Aumento del riesgo de BPN con la exposición a PM2.5 y PM10	(13)
	1845 binomios, China	PM2.5 se asocia BPN	(31)
	1.455.026 binomios, China	PM2.5 se asocia a PP y BPN	(32)
	10.915 nacimientos, China	PM10 y PM2.5 se asocia a BPN	(33)
	3692 nacimientos, China	PM2.5 se asocia a BPN	(34)
	Neurodesarrollo	520 binomios, Corea del Sur	PM10 se asocia a retraso del neurodesarrollo
9482 nacimientos, Europa		Asociación entre PM2.5 y PM10 y retraso en el desarrollo psicomotor	(39)
267 nacimientos, EEUU		Posible asociación entre PM2.5 y alteración de la memoria y atención	(40)
438 binomios, España		Asociación entre exposición a PM2.5 y alteraciones motoras y cognitivas	(41)
Función Pulmonar	13.963 nacimientos, Inglaterra	PM10 se asocia a reducciones en la función pulmonar a los 8 años de vida	(64)
HTA	1293 gestantes, EEUU	El PM2.5 se asoció con HTA en niños de 3 a 9 años	(19)
IQ	1005 binomios, EEUU	El PM10 se asocia a menor IQ, el efecto es modificado por consumo gestacional de folatos	(21)
Infecciones tracto respiratorio	57331 binomios, Israel	Asociación entre PM2.5 y hospitalizaciones por infecciones de tracto respiratorio inferior	(65)
Muerte Fetal	95.354 nacimientos, China	La exposición a PM10 y PM2.5 aumenta el riesgo de MF	(15)
PP	687 gestantes, China	Aumento del riesgo de PP con la exposición a PM2.5	(13)
	6693 gestantes, China	La exposición a PM10 aumenta el riesgo de PP	(14)
	1455026 binomios, China	PM2.5 se asocia a PP y BPN	(32)
	3692 nacimientos, China	PM2.5 se asocia PP	(34)
Defectos cardiovasculares	768 estudiantes universitarios, EEUU	Asociación entre PM10 y PM2.5 y rigidez carotídea	(57)
TEA	1767 nacimientos, EEUU	PM2.5 aumenta los ODDS para TEA	(35)
	246.420 nacimientos, EEUU	PM2.5 se asocia con más riesgo de TEA en varones	(45)
	1077 nacimientos, EEUU	PM2.5 se asocia a mayores odds de TEA	(46)
	443 nacimientos, EEUU	Exposiciones a PM2.5 pre y postnatal se asocian a TEA	(48)
	15.645 nacimientos, EEUU	Asociación entre TEA y PM10	(49)
	524 nacimientos, EEUU	Asociación entre TEA y PM10 y PM2.5	(50)
Trastornos del sueño	397 binomios, México	Asociación entre PM2.5 y disrupción del ciclo del sueño	(51)
	407 binomios, ENVIRONAGE, Bélgica	Asociación entre PM2.5 y disrupción del ciclo del sueño	(53)

Fuente: creación propia

MECANISMOS MOLECULARES

La placenta es de vital importancia para asegurar el crecimiento y desarrollo adecuados del feto; participa en la transferencia de gases, nutrientes y desechos entre la madre y el niño. La actividad metabólica de la placenta es crucial para proteger al feto de noxas externas que puedan alterar su crecimiento y desarrollo (66). El entorno durante el embarazo influye en la función de la

placenta durante el desarrollo y diferentes estudios demuestran que las partículas finas como el PM tienen la posibilidad de atravesar la barrera materno-fetal para llegar al feto (10,11,67), pueden inducir inflamación y estrés oxidativo, que a su vez pueden ocasionar efectos en la metilación del ADN, cambios en el contenido de ADN mitocondrial y acortamiento telomérico, aumentando el potencial de resultados adversos en el feto y el niño (22–26) (Figura 2).

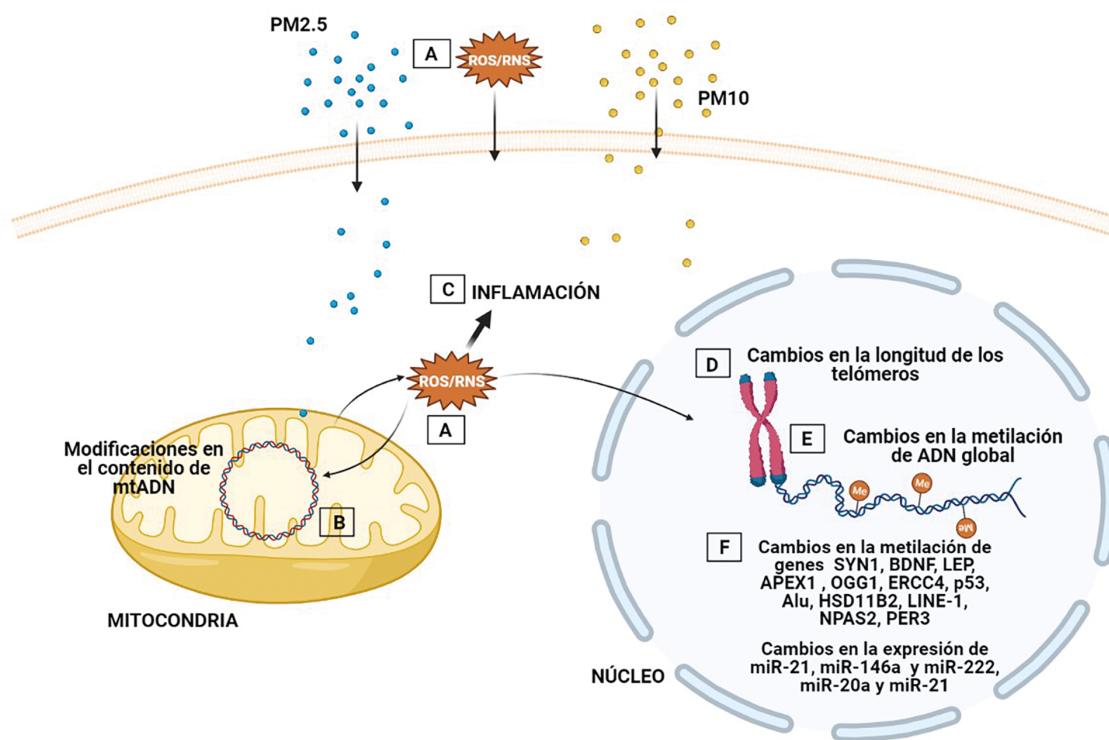


Figura 2. Efectos moleculares de la exposición a PM. El PM puede entrar al tejido placentario e inducir A) la producción de ROS/RNS de manera directa o indirecta. Esto a su vez puede ocasionar: B) modificaciones en la metilación y el contenido del mtADN, C) Inflamación; o afectar otras organelas como el núcleo induciendo cambios en D) la longitud de los telómeros y E) y F) cambios epigenéticos. Fuente: creación propia usando BioRender.com

Estrés oxidativo

El desarrollo fetal normal requiere un equilibrio oxidante óptimo en la interfaz materno-fetal. El estrés oxidativo es uno de los elementos clave de las modificaciones placentarias y de la interrupción del desarrollo fetal

inducidas por la contaminación (68). Este se genera cuando la producción de especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS) cruza el umbral de la capacidad antioxidante celular (69). Evidencia cada vez mayor

sugiere que el PM induce directa e indirectamente la producción de ROS/RNS (69,70), afectando el funcionamiento de la NADPH oxidasa, a través de la desregulación de telómeros y mitocondrias y de la activación de células inflamatorias (69,71,72). Estos oxidantes inducen además daños en lípidos, proteínas y ADN (69).

Se ha reportado que la exposición a PM_{2.5} durante el embarazo aumenta los niveles de los biomarcadores de estrés oxidativo como 3-nitrotirosina placentaria (3-NTP) y 8-hidroxi-2'-desoxicoguanosina (8-OHdG) (22,73). Los neonatos con altos niveles de 8-OHdG tienen mayor probabilidad de restricción del crecimiento intrauterino (74).

Existen varios mecanismos por los cuales las partículas del aire causan enfermedades cardiovasculares, incluyendo el estrés oxidativo. La elevación de homocisteína circulante (hiperhomocisteinemia) irrita el endotelio a través de mecanismos oxidantes (75), suprime el óxido nítrico, reduciendo la vasodilatación e induce inflamación de las células del músculo liso a través de la proteína C reactiva (PCR) (76,77). Todo esto se ha asociado con mayor riesgo de arterosclerosis y cardiopatías (78). Se ha demostrado también que la exposición a PM_{2.5} durante el embarazo se asocia a hiperhomocisteinemia en el cordón umbilical (9,77). Este aumento depende de variantes en los genes para las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión S-transferasa 1 (GSTP1), lo que sugiere el estrés oxidativo como mecanismo de acción subyacente (9), y lo que puede llevar a alteraciones cardiovasculares en la vida posterior de los niños (19).

Inflamación

La inflamación puede ser la base del vínculo entre la exposición al PM y los efectos adversos en el nacimiento; puede ser consecuencia de la estimulación de las células inflamatorias o mediada por el estrés oxidativo, que a su vez afecta el medio intrauterino y la función placentaria y, por ende, el crecimiento y desarrollo (79,80), como sugieren modelos murinos (81,82).

La evidencia indica que los efectos fisiopatológicos *in vivo* e *in vitro* de esta exposición incluyen el reclutamiento de monocitos y macrófagos; la liberación de citocinas como IL-6, IL-1beta, IL-8, IL-17 y TNF- α (83,84), la activación de linfocitos T y B; y el aumento de la PCR

y el fibrinógeno (85–88). Estudios clínicos y experimentales corroboran que los mediadores inflamatorios desencadenan complicaciones pre y postparto (82,89–91). Por ejemplo, se ha demostrado que el aumento en la concentración de PM_{2.5} y PM₁₀ aumenta la concentración de proteína C reactiva al comienzo del embarazo, contribuyendo a la inflamación y posiblemente a complicaciones del embarazo como el riesgo de PP (85,91,92). Asimismo, la exposición prenatal a PM_{2.5} se asocia con aumento en la concentración de PCR en sangre de cordón umbilical, lo que evidencia inflamación sistémica en el feto (23,93) y que es un factor de riesgo para PP, BPN y alteraciones respiratorias y del desarrollo neurológico en la primera infancia (23,94).

En murinos, se demostró que la exposición gestacional a PM aumentaba los niveles de IgE en suero, citocinas Th₂ y Th₁₇ pulmonares y sistémicas, y la hiperreactividad e inflamación de las vías respiratorias (95). En ratones expuestos durante el período prenatal, también se genera alteración de la estructura y función pulmonar (96).

Cambios epigenéticos

La epigenética se refiere a diferentes mecanismos que controlan la expresión de los genes sin alterar la secuencia de nucleótidos, como por ejemplo la metilación del ADN, la modificación de histonas y los microARN (miARN) (97).

La placenta se adapta a variaciones en las condiciones materno-fetales, morfológicas y funcionales. Ocasionalmente, la mala adaptación afecta su función y la salud materno-fetal (68). Una regulación epigenética adecuada es importante para el crecimiento y funcionamiento de la placenta (66,98). La exposición a PM durante el embarazo se asocia con la metilación del ADN que controla la expresión de genes clave (99–101), aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares, del sueño y alteraciones en el neurodesarrollo (53,99,102–104).

La metilación del ADN en los elementos repetitivos de *LINE1* (elementos nucleares largos intercalados) se utiliza con frecuencia como marcador de la metilación global (100). Una alteración de la metilación de ADN durante la embriogénesis afecta la función reguladora fetal. Dado el estado de hipermetilación de

LINE1 después de la implantación; cualquier alteración inducida por el medio ambiente a LINE1 durante la embriogénesis se perpetuaría durante el desarrollo fetal y podría detectarse al nacer (105). Además, la metilación de LINE1 disminuye con la exposición a PM10 en el primer trimestre, mientras que la metilación del gen de la 11 Beta Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 2 (HSD11B2), relacionada con el metabolismo de los glucocorticoides, aumenta con una elevación de PM10 durante la gestación y esto se asocia con restricción del crecimiento (100).

Algunos genes que codifican metil-transferasas y desmetilasas son fundamentales en procesos de metilación embriogénicos. Estos incluyen metil-transferasas de ADN (DNMTs: DNMT1, DNMT3A y 3B), genes de la familia TET (Tet metilcitosina dioxiogenasas: TET 1, 2, 3), y TDG (timina ADN glicosilasa) (106–108). Se ha comprobado que el PM afecta la actividad de estos genes (108,109), alterando la capacidad para metilar o desmetilar elementos LINE1 durante la embriogénesis, siendo el primer trimestre del embarazo la ventana de exposición más importante (56,99).

Por otro lado, la exposición prenatal a PM podría estar asociada con alteraciones en la metilación de las regiones promotoras de genes involucrados en la reparación del ADN como APEX1, OGG1, PARP1, ERCC1, ERCC4, p53, y DAPK1 y las vías supresoras de tumores; por ejemplo, un estudio demostró que la exposición a PM2.5 aumenta la tasa de metilación de los promotores de los genes APEX1, OGG1, ERCC4 y p53, y disminuye la metilación del promotor de DAPK1, induciendo cambios en la capacidad de reparación del ADN fetal y neonatal (110).

La leptina es una hormona proteica que, durante el embarazo, participa en la implantación de embriones, el desarrollo intrauterino y el crecimiento fetal (111). Algunas condiciones adversas durante el embarazo se han asociado con cambios en la metilación del gen de la proteína leptina (LEP) placentaria (112), incluyendo la exposición a PM2.5 que se asocia a menor metilación del ADN del gen LEP que podría asociarse con preeclampsia de inicio temprano o alteración del metabolismo de la glucosa (113).

Los microARN (miRNA), otro mecanismo de control epigenético, pueden regular hasta el 30% del genoma humano (114,115). La exposición prenatal a PM

afecta la expresión de miRNA, que a su vez afecta la programación fetal y aumenta el riesgo de PP, BPN y otros trastornos en el niño como los neurológicos (24,116,117). La disminución en la expresión placentaria de miRNA miR-20a, miR-21, miR-146a y miR-222, con el consecuente aumento en la expresión del gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), se asoció con la exposición a PM2.5 durante el embarazo, lo que podría conducir a disminución en la invasión de la decidua materna, la migración y el crecimiento de las células placentarias (24), que a su vez está relacionado con el crecimiento fetal (117).

Cambios en la longitud de los telómeros

Los telómeros son estructuras de nucleoproteínas que cubren el extremo de los cromosomas y que se acortan tras cada división celular. El acortamiento de los telómeros es un biomarcador para el envejecimiento y la longevidad celular (71,118). El embarazo puede ser el momento de mayor acortamiento de los telómeros debido a la cantidad de divisiones celulares; la configuración inicial de la longitud de los telómeros (LT) neonatales tiene implicaciones para la dinámica de los telómeros de los adultos y es afectada por el entorno intrauterino (119), además permite evaluar el envejecimiento prematuro neonatal (71,120) y se ha reportado que este proceso puede acelerarse por factores ambientales que influyen en el estrés oxidativo y el estado inflamatorio, como la exposición a PM (121). El acortamiento de la LT leucocitaria (LTL) neonatal, es un factor crítico para la biología telomérica del adulto (122), e indica mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad, como las metabólicas y cardiovasculares (33,71,123). Aunque los resultados con respecto a la ventana de tiempo más susceptible todavía son contradictorios, diversos estudios demuestran que hay una asociación significativa e inversa entre la exposición a PM durante el embarazo y la LTL maternos, en sangre de cordón umbilical o en placenta (71,118,119).

Modificaciones en el ADN mitocondrial

Las mitocondrias contienen múltiples copias de mtDNA para mantener las funciones fisiológicas óptimas (124). El estrés oxidativo generado por PM resulta en una replicación reducida del mtDNA, dando lugar a

alteraciones en las funciones bioenergéticas y replicativas de la célula, llevando eventualmente a senescencia celular o apoptosis (125,126). Dado que las mutaciones del mtDNA y sus defectos bioquímicos son acumulativos, su medición proporciona información sobre las exposiciones fetales (126).

La exposición a PM se ha asociado a cambios en el contenido del mtADN en sangre de cordón umbilical

y placentaria; sin embargo, los resultados son todavía inconsistentes (26,127), pues algunos sugieren que la exposición a PM durante el embarazo se asocia con una disminución del mtDNA en la sangre del cordón umbilical; sin embargo, otros sugieren un aumento (124,127–131). Un contenido de mtDNA de sangre del cordón alterado se ha asociado con resultados adversos del embarazo, incluido un crecimiento fetal anormal y BPN (130). Estos resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos moleculares de la exposición gestacional a PM

Mecanismo molecular subyacente	Población de estudio, región	Resultados	Referencia
Cambios en la longitud de los telómeros	423 gestantes, México	La exposición durante el embarazo temprano a PM2.5 se asoció con una LTL más corta en sangre del cordón; y en las 14-19 y 34-36 semanas con una LTL más larga	(71)
	641 muestras de sangre de cordón y placenta, ENVIRONAGE, Bélgica	Exposición a PM2.5 se asocia con acortamiento de los telómeros placentarios y de los telómeros leucocitarios de sangre del cordón umbilical	(118)
	762 binomios, China	Exposición a PM2.5 y PM10 se asocia con acortamiento en la LT	(119)
	Muestras de células sanguíneas de placenta y cordón de 296 binomios, Dinamarca	Exposición a PM2.5 y PM10 se asocia con acortamiento de la LT en la sangre del cordón umbilical	(25)
Cambios epigenéticos	240 nacimientos, ENVIRONAGE, Bélgica	Asociación entre la exposición a PM2.5 y disminución en la metilación del ADN global	(103)
	210 binomios, ENVIRONAGE, Bélgica	Asociación entre la exposición a PM2.5 y disminución de la expresión de miR-21, miR-146a y miR-222 y una mayor expresión de miR-20a y miR-21	(24)
	361 nacimientos, ENVIRONAGE, Bélgica	Exposición a PM2.5 se asocia con disminución en la metilación del promotor LEP	(113)
	90 binomios, ENVIRONAGE, Bélgica	Exposición a PM2.5 se asocia con disminución en la expresión de los genes placentarios SYN1 y BDNF	(116)
	463 nacimientos, ENVIRONAGE, Bélgica	Exposición a PM2.5 se asocia con aumento de la tasa de mutación del gen Alu; aumento de la metilación de los promotores de los genes supresores de tumores APEX1, OGG1, ERCC4 y p53 y disminución de la metilación del promotor del gen DAPK1	(110)
	181 binomios (80 recién nacidos con restricción del crecimiento fetal, 101 recién nacidos normales) de Wenzhou, China	Exposición a PM10 se asocia con disminución en la metilación del gen LINE-1 y aumento en la metilación del gen HSD11B2	(100)
	100 mujeres embarazadas (50 casos/50 controles), Teherán, Irán	Asociación entre la exposición a PM2.5 Y PM10 y el aumento de los niveles de metilación del ADN global y del gen de la S-adenosilmetionina	(108)
	407 binomios, ENVIRONAGE, Bélgica	Asociación entre la exposición a PM2.5 y el aumento en el nivel de metilación de los genes NPAS2 y PER3 y disminución en el nivel de metilación de los genes CRY1, PER1 y CLOCK	(53)

Tabla 2. Efectos moleculares de la exposición gestacional a PM (Continuación)

Mecanismo molecular subyacente	Población de estudio, región	Resultados	Referencia
Estrés oxidativo	891 nacimientos entre 1994 y 1999, República Checa	Exposición a PM2.5 aumenta los niveles del aducto 8-oxodG	(74)
	330 binomios, ENVIRONAGE, Bélgica	Exposición a PM2.5 aumenta en los niveles de 3-NTp	(73)
	224 muestras de sangre materna y 293 de cordón umbilical, ENVIRONAGE, Bélgica	Exposición a PM10 se asoció con un aumento en los niveles de 8-OHdG en la sangre de cordón umbilical; la exposición a PM2.5 se asoció con un aumento de los niveles de 8-OHdG mitocondrial en la sangre materna.	(22)
	891 nacimientos entre 1994 y 1999, República Checa	La exposición a PM2.5 se asoció con un aumento de los niveles de 8-oxodG en el ADN placentario	(74)
Inflamación	609 nacimientos, ENVIRONAGE, Bélgica	La exposición a PM2.5 se asoció con el aumento de la homocisteína en plasma de cordón	(9)
	1696 gestantes de 1997 a 2001, EE. UU	La exposición a PM2.5 se asoció con aumento en las concentraciones séricas de PCR	(85)
	5059 binomios, Boston	Asociación entre la exposición a PM2.5 y el aumento de la IIU	(23)
	5067 muestras de sangre materna y 4450 de cordón umbilical, Holanda	Asociación entre la exposición a PM10 y el aumento en los niveles de PCR materna y fetal	(93)
Modificaciones del mtADN	174 nacimientos, ENVIRONAGE, Bélgica	La exposición a PM10 disminuye el contenido de ADNmt	(127)
	381 binomios, ENVIRONAGE, Bélgica	La exposición a PM2.5 se asocia con aumento de los niveles de metilación del mtDNA y disminución del contenido de mtDNA	(131)
	762 binomios, China	La exposición a PM2.5 y PM10 se asocia con disminución del mtDNA en sangre del cordón umbilical	(128)
	147 muestras de sangre de cordón y 162 muestras de placenta, EE. UU	La exposición a PM2.5 se asocia con disminución del mtDNA en la sangre del cordón umbilical	(129)
	Sangre materna de 199 gestantes, Italia	La exposición a PM10 y PM2.5 se asoció un aumento en el mtDNA durante las primeras 5 semanas del embarazo, pero en la semana 12 se encontró una disminución	(130)
	456 muestras de sangre del cordón, PROGRESS, Ciudad de México	Asociación entre la exposición a PM2.5 y la disminución en el contenido de ADNmt de sangre de cordón	(124)

Fuente: creación propia

CONCLUSIÓN

La exposición a PM es frecuente en las grandes ciudades, siendo tan elevada como para relacionarse con enfermedades cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, tumorales y trastornos del desarrollo fetal cuando la madre ha estado expuesta. Las ventanas de exposición son variadas, pero en resumen se relaciona con desenlaces fetales negativos, aumentando el riesgo de estos a medida que el PM se eleva sobre sus valores normales.

Se conocen algunos mecanismos que llevan de la exposición a PM hasta las alteraciones en la salud; se requiere más conocimiento, pero la evidencia disponible apunta a los efectos deletéreos de esta exposición.

Entre los aspectos más importantes hallados en la literatura, se encuentran los estudios que demuestran no sólo cambios en el producto en el periodo

perinatal, si no también cambios en el desarrollo en la infancia, adolescencia y la vida adulta a nivel de múltiples sistemas.

En la actualidad con la disposición de estaciones de medición de calidad del aire a nivel mundial, la georreferenciación de los individuos y el acceso a registros médicos de los usuarios de servicios de salud, el estudio de cohortes a largo plazo podría revelar información detallada sobre cambios en la salud relacionados con la exposición a PM.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue financiado por Colciencias (141580763047) y la Universidad Cooperativa de Colombia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito. Los autores no tienen otras afiliaciones relevantes o participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales discutidos en el manuscrito, aparte de los divulgados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la ayuda de la Universidad Cooperativa de Colombia, por su apoyo en el proyecto.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Adquisición de financiación y administración del proyecto: JCH.

Escritura del proyecto original: JCH, DMG

Escritura, revisión y edición del manuscrito: DMG, JCH, JAM

Aprobación del manuscrito para publicación: DMG, JCH, JAM

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim K-H, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int.* 2015;74:136-143. DOI 10.1016/j.envint.2014.10.005.
2. WHO. Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia [internet]. [Consultado 2017 August 28]. Disponible en: <https://cutt.ly/EQ9zWKM>
3. Juda-Rezler K, Reizer M, Oudinet J-P. Determination and analysis of PM10 source apportionment during episodes of air pollution in Central Eastern European urban areas: The case of wintertime 2006. *Atmos Environ.* 2011;45(36):6557-66. DOI 10.1016/j.atmosenv.2011.08.020.
4. Arias-Pérez RD, Taborda NA, Gómez DM, Narvaez JF, Porras J, Hernandez JC. Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(34):42390-42404. DOI 10.1007/s11356-020-10574-w.
5. WHO. Occupational and Environmental Health Team. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre: actualización mundial 2005. Ed 2006 [Internet]. Ginebra: OM. [Accessed 2021 August 7]. Disponible en: <https://cutt.ly/6Q9mGep>
6. WHO. Concentrations of fine particulate matter (PM2.5) [internet]. Ginebra: The global health observatory; 2020. [Accessed August 26, 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3BelkrM>
7. Calidad del aire ambiente (exterior) y salud [internet]. Ginebra: OMS; 2020. [Accessed November 16, 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3jhGpey>
8. Giovannini N, Schwartz L, Cipriani S, et al. Particulate matter (PM10) exposure, birth and fetal-placental weight and umbilical arterial pH: results from a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(5):651-655. DOI 10.1080/14767058.2017.1293032.
9. Hogervorst JGF, Madhloum N, Saenen ND, et al. Prenatal particulate air pollution exposure and cord blood homocysteine in newborns: Results from the ENVIRONAGE birth cohort. *Environ Res.* 2019;168:507-513. DOI 10.1016/j.envres.2018.08.032.

10. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun.* 2019;10(1):3866. DOI 10.1038/s41467-019-11654-3.
11. Liu N, Miyashita L, Mcphail G, Thangaratinam S, Grigg J. Late Breaking Abstract - Do inhaled carbonaceous particles translocate from the lung to the placenta? *Eur Respir J.* 2018;52(suppl 62). DOI 10.1183/13993003.congress-2018.PA360.
12. Laurent O, Hu J, Li L, et al. Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environ Int.* 2016;92-93:471-477. DOI 10.1016/j.envint.2016.04.034.
13. Liu Y, Xu J, Chen D, Sun P, Ma X. The association between air pollution and preterm birth and low birth weight in Guangdong, China. *BMC Public Health.* 2019;19(1):3. DOI 10.1186/s12889-018-6307-7.
14. Han Y, Jiang P, Dong T, et al. Maternal air pollution exposure and preterm birth in Wuxi, China: Effect modification by maternal age. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;157:457-462. DOI 10.1016/j.ecoenv.2018.04.002.
15. Yang S, Tan Y, Mei H, et al. Ambient air pollution the risk of stillbirth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(3):502-509. DOI 10.1016/j.ijheh.2018.01.014.
16. Tang W, Du L, Sun W, et al. Maternal exposure to fine particulate air pollution induces epithelial-to-mesenchymal transition resulting in postnatal pulmonary dysfunction mediated by transforming growth factor- β /Smad3 signaling. *Toxicol Lett.* 2017;267:11-20. DOI 10.1016/j.toxlet.2016.12.016.
17. Rychlík KA, Secrest JR, Lau C, et al. In utero ultrafine particulate matter exposure causes offspring pulmonary immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(9):3443-3448. DOI 10.1073/pnas.1816103116.
18. Eeden LV den, Lambrechts N, Verheyen V, Berth M, Schoeters G, Jacquemyn Y. Impact of particulate matter on mothers and babies in Antwerp (IPANEMA): a prospective cohort study on the impact of pollutants and particulate matter in pregnancy. *BMJ Open.* 2018;8(3):e020028. DOI 10.1136/bmjopen-2017-020028.
19. Zhang Mingyu, Mueller Noel T, Wang Hongjian, Hong Xiumei, Appel Lawrence J, Wang Xiaobin. Maternal Exposure to Ambient Particulate Matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ During Pregnancy and the Risk for High Blood Pressure in Childhood. *Hypertension.* 2018;72(1):194-201. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10944.
20. Kim E, Park H, Hong Y-C, et al. Prenatal exposure to PM₁₀ and NO₂ and children's neurodevelopment from birth to 24 months of age: mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ.* 2014;481:439-445. DOI 10.1016/j.scitotenv.2014.01.107.
21. Loftus CT, Hazlehurst MF, Szpiro AA, et al. Prenatal air pollution and childhood IQ: Preliminary evidence of effect modification by folate. *Environ Res.* 2019;176:108505. DOI 10.1016/j.envres.2019.05.036.
22. Grevendonk L, Janssen BG, Vanpoucke C, et al. Mitochondrial oxidative DNA damage and exposure to particulate air pollution in mother-newborn pairs. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2016;15:10. DOI 10.1186/s12940-016-0095-2.
23. Nachman RM, Mao G, Zhang X, et al. Intrauterine Inflammation and Maternal Exposure to Ambient PM2.5 during Preconception and Specific Periods of Pregnancy: The Boston Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2016;124(10):1608-15. DOI 10.1289/EHP243.
24. Tsamou M, Vrijens K, Madhloum N, Lefebvre W, Vanpoucke C, Nawrot TS. Air pollution-induced placental epigenetic alterations in early life: a candidate miRNA approach. *Epigenetics.* 2018;13(2):135-146. DOI 10.1080/15592294.2016.1155012.
25. Harnung Scholten R, Møller P, Jovanovic Andersen Z, et al. Telomere length in newborns is associated with exposure to low levels of air pollution during pregnancy. *Environ Int.* 2021;146:106202. DOI 10.1016/j.envint.2020.106202.
26. Clemente Diana BP, Casas Maribel, Vilahur Nadia, et al. Prenatal Ambient Air Pollution, Placental Mitochondrial DNA Content, and Birth Weight in the INMA (Spain) and ENVIRONAGE (Belgium) Birth Cohorts. *Environ Health Perspect.* 2016;124(5):659-665. DOI 10.1289/ehp.1408981.
27. Metas mundiales de nutrición 2025: Documento normativo sobre bajo peso al nacer. [internet]. IRIS: OMS; 2020 [Accessed May 1, 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3Bd9ldW>
28. Malley CS, Kuylenstierna JCI, Vallack HW, Henze DK, Blencowe H, Ashmore MR. Preterm birth

- associated with maternal fine particulate matter exposure: A global, regional and national assessment. *Environ Int.* 2017;101:173-182. DOI 10.1016/j.envint.2017.01.023.
29. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology.* 2017;28(1):99. DOI 10.1097/EDE.0000000000000555.
 30. Wang Y, Li Q, Guo Y, et al. Association of Long-term Exposure to Airborne Particulate Matter of 1 μm or Less With Preterm Birth in China. *JAMA Pediatr.* 2018;172(3):e174872-e174872. DOI 10.1001/jamapediatrics.2017.4872.
 31. Wu H, Jiang B, Geng X, et al. Exposure to fine particulate matter during pregnancy and risk of term low birth weight in Jinan, China, 2014-2016. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(2):183-190. DOI 10.1016/j.ijheh.2017.10.013.
 32. Liang Z, Yang Y, Qian Z, et al. Ambient PM_{2.5} and birth outcomes: Estimating the association and attributable risk using a birth cohort study in nine Chinese cities. *Environ Int.* 2019;126:329-335. DOI 10.1016/j.envint.2019.02.017.
 33. Han Y, Ji Y, Kang S, et al. Effects of particulate matter exposure during pregnancy on birth weight: A retrospective cohort study in Suzhou, China. *Sci Total Environ.* 2018;615:369-374. DOI 10.1016/j.scitotenv.2017.09.236.
 34. Yuan L, Zhang Y, Wang W, et al. Critical windows for maternal fine particulate matter exposure and adverse birth outcomes: The Shanghai birth cohort study. *Chemosphere.* 2020;240:124904. DOI 10.1016/j.chemosphere.2019.124904.
 35. Raz Raanan, Roberts Andrea L, Lyall Kristen, et al. Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case-Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect.* 2015;123(3):264-270. DOI 10.1289/ehp.1408133.
 36. Zhang T, Zheng X, Wang X, et al. Maternal Exposure to PM_{2.5} during Pregnancy Induces Impaired Development of Cerebral Cortex in Mice Offspring. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1). DOI 10.3390/ijms19010257.
 37. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet.* 2006;368(9553):2167-2178. DOI 10.1016/S0140-6736(06)69665-7.
 38. Neurotoxicity of air pollution: Role of neuroinflammation. *Adv Neurotoxicology.* 2019;3:195-221. DOI 10.1016/bs.ant.2018.10.007.
 39. Guxens M, Garcia-Esteban R, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution During Pregnancy and Childhood Cognitive and Psychomotor Development: Six European Birth Cohorts. *Epidemiology.* 2014;25(5):636-47. DOI 10.1097/EDE.0000000000000133.
 40. Chiu Y-HM, Hsu H-HL, Coull BA, et al. Prenatal particulate air pollution and neurodevelopment in urban children: Examining sensitive windows and sex-specific associations. *Environ Int.* 2016;87:56-65. DOI 10.1016/j.envint.2015.11.010.
 41. Lertxundi A, Baccini M, Lertxundi N, et al. Exposure to fine particle matter, nitrogen dioxide and benzene during pregnancy and cognitive and psychomotor developments in children at 15months of age. *Environ Int.* 2015;80:33-40. DOI 10.1016/j.envint.2015.03.007.
 42. Yorifuji T, Kashima S, Diez MH, Kado Y, Sanada S, Doi H. Prenatal exposure to outdoor air pollution and child behavioral problems at school age in Japan. *Environ Int.* 2017;99:192-198. DOI 10.1016/j.envint.2016.11.016.
 43. Roberts Andrea L, Lyall Kristen, Hart Jaime E, et al. Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants. *Environ Health Perspect.* 2015;121(8):978-984. DOI 10.1289/ehp.1206187.
 44. Frye RE, Cakir J, Rose S, et al. Prenatal air pollution influences neurodevelopment and behavior in autism spectrum disorder by modulating mitochondrial physiology. *Mol Psychiatry.* Published online September 22, 2020:1-17. DOI 10.1038/s41380-020-00885-2.
 45. Jo H, Eckel SP, Wang X, et al. Sex-specific associations of autism spectrum disorder with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort. *Environ Pollut.* 2019;254:113010. DOI 10.1016/j.envpol.2019.113010.
 46. Kaufman JA, Wright JM, Rice G, Connolly N, Bowers K, Anixt J. Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environ Res.* 2019;171:218-227. DOI 10.1016/j.envres.2019.01.013.

47. Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F Air Pollution and Newly Diagnostic Autism Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLOS ONE*. 2013;8(9):e75510. DOI 10.1371/journal.pone.0075510.
48. Talbott EO, Arena VC, Rager JR, et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environ Res*. 2015;140:414-420. DOI 10.1016/j.envres.2015.04.021.
49. Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, et al. Particulate Matter Exposure, Prenatal and Postnatal Windows of Susceptibility, and Autism Spectrum Disorders. *Epidemiology*. 2015;26(1):30-42. DOI 10.1097/EDE.000000000000173.
50. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):71-77. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2013.266.
51. Bose S, Ross KR, Rosa MJ, et al. Prenatal particulate air pollution exposure and sleep disruption in preschoolers: Windows of susceptibility. *Environ Int*. 2019;124:329-335. DOI 10.1016/j.envint.2019.01.012.
52. Masri S, Sassone-Corsi P The circadian clock: a framework linking metabolism, epigenetics and neuronal function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):69-75. DOI 10.1038/nrn3393.
53. Nawrot TS, Saenen ND, Schenk J, et al. Placental circadian pathway methylation and in utero exposure to fine particle air pollution. *Environ Int*. 2018;114:231-241. DOI 10.1016/j.envint.2018.02.034.
54. Gorr MW, Velten M, Nelin TD, Youtz DJ, Sun Q, Wold LE. Early life exposure to air pollution induces adult cardiac dysfunction. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2014;307(9):H1353-H1360. DOI 10.1152/ajpheart.00526.2014.
55. Morales-Rubio RA, Alvarado-Cruz I, Manzano-León N, et al. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice. *Part Fibre Toxicol*. 2019;16(1):7. DOI 10.1186/s12989-019-0289-1.
56. Tanwar Vineeta, Gorr Matthew W., Velten Markus, et al. In Utero Particulate Matter Exposure Produces Heart Failure, Electrical Remodeling, and Epigenetic Changes at Adulthood. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e005796. DOI 10.1161/JAHA.117.005796.
57. Breton CV, Mack WJ, Yao J, et al. Prenatal Air Pollution Exposure and Early Cardiovascular Phenotypes in Young Adults. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150825. DOI 10.1371/journal.pone.0150825.
58. Jung C-R, Chen W-T, Tang Y-H, Hwang B-F Fine particulate matter exposure during pregnancy and infancy and incident asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2254-2262.e5. DOI 10.1016/j.jaci.2019.03.024.
59. Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther*. 2007;114(2):129-45. DOI 10.1016/j.pharmthera.2007.01.011.
60. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Section 1, Introduction [internet]. EE. UU: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. [Accessed December 9, 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/38bDj5t>
61. Braman SS. The Global Burden of Asthma. *CHEST*. 2006;130(1):4S-12S. DOI 10.1378/chest.130.1_suppl.4S.
62. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet*. 2014;383(9928):1581-1592. DOI 10.1016/S0140-6736(14)60617-6.
63. Lee A, Leon Hsu H-H, Mathilda Chiu Y-H, et al. Prenatal fine particulate exposure and early childhood asthma: Effect of maternal stress and fetal sex. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1880-1886. DOI 10.1016/j.jaci.2017.07.017.
64. Cai Y, Hansell AL, Granell R, et al. Prenatal, Early-Life, and Childhood Exposure to Air Pollution and Lung Function: The ALSPAC Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):112-123. DOI 10.1164/rccm.201902-0286OC.
65. Goshen S, Novack L, Erez O, et al. The effect of exposure to particulate matter during pregnancy on lower respiratory tract infection hospitalizations during first year of life. *Environ Health*. 2020;19. DOI 10.1186/s12940-020-00645-3.
66. Nelissen ECM, van Montfoort APA, Dumoulin JCM, Evers JLH. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):397-417. DOI 10.1093/humupd/dmq052.
67. Carvalho MA, Bernardes LS, Hettfleisch K, et al. Associations of maternal personal exposure to air

- pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* Elmsford N. 2016;62:9-17. DOI 10.1016/j.reprotox.2016.04.013.
68. Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol*. 2014;5. DOI 10.3389/fphar.2014.00149.
 69. Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res*. 2005;592(1-2):119-137. DOI 10.1016/j.mrmmm.2005.06.012.
 70. Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(1):1-21. DOI 10.1080/10937404.2012.632359.
 71. Rosa MJ, Hsu H-HL, Just AC, et al. Association between prenatal particulate air pollution exposure and telomere length in cord blood: Effect modification by fetal sex. *Environ Res*. 2019;172:495-501. DOI 10.1016/j.envres.2019.03.003.
 72. Martens DS, Nawrot TS. Air Pollution Stress and the Aging Phenotype: The Telomere Connection. *Curr Environ Health Rep*. 2016;3(3):258-269. DOI 10.1007/s40572-016-0098-8.
 73. Saenen ND, Vrijens K, Janssen BG, et al. Placental Nitrosative Stress and Exposure to Ambient Air Pollution During Gestation: A Population Study. *Am J Epidemiol*. 2016;184(6):442-449. DOI 10.1093/aje/kww007.
 74. Rossner P, Tabashidze N, Dostal M, et al. Genetic, biochemical, and environmental factors associated with pregnancy outcomes in newborns from the Czech Republic. *Environ Health Perspect*. 2011;119(2):265-271. DOI 10.1289/ehp.1002470.
 75. McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. In: *Comprehensive Physiology*. American Cancer Society. 2015:471-505. DOI 10.1002/cphy.c150021.
 76. Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1-12. DOI 10.1159/000437098.
 77. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14. DOI 10.1186/1475-2891-14-6.
 78. Hannibal L, Blom HJ. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons? *Mol Aspects Med*. 2017;53:36-42. DOI 10.1016/j.mam.2016.11.003.
 79. Backes CH, Nelin T, Gorr MW, Wold LE. Early Life Exposure to Air Pollution: How Bad Is It? *Toxicol Lett*. 2013;216(1):47-53. DOI 10.1016/j.toxlet.2012.11.007.
 80. Wright RJ, Brunst KJ. Programming of respiratory health in childhood: influence of outdoor air pollution. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):232-239. DOI 10.1097/MOP.0b013e32835e78cc.
 81. Muglia LJ, Katz M. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2010;362(6):529-535. DOI 10.1056/NEJMra0904308.
 82. de Melo JO, Soto SF, Katayama IA, et al. Inhalation of fine particulate matter during pregnancy increased IL-4 cytokine levels in the fetal portion of the placenta. *Toxicol Lett*. 2015;232(2):475-480. DOI 10.1016/j.toxlet.2014.12.001.
 83. Qing H, Wang X, Zhang N, et al. The Effect of Fine Particulate Matter on the Inflammatory Responses in Human Upper Airway Mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1315-1318. DOI 10.1164/rccm.201903-0635LE.
 84. Tsai D-H, Amyai N, Marques-Vidal P, et al. Effects of particulate matter on inflammatory markers in the general adult population. *Part Fibre Toxicol*. 2012;9:24. DOI 10.1186/1743-8977-9-24.
 85. Lee P-C, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Sharma RK, Ritz B. Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy. *Epidemiol Camb Mass*. 2011;22(4):524-531. DOI 10.1097/EDE.0b013e31821c6c58.
 86. Tsai D-H, Riediker M, Berchet A, et al. Effects of short- and long-term exposures to particulate matter on inflammatory marker levels in the general population. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(19):19697-19704. DOI 10.1007/s11356-019-05194-y.
 87. Wu W, Muller R, Berhane K, et al. Inflammatory Response of Monocytes to Ambient Particles Varies by Highway Proximity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51(6):802-809. DOI 10.1165/rcmb.2013-0265OC.
 88. Familiari M, Nääv Å, Erlandsson L, et al. Exposure of trophoblast cells to fine particulate matter air pollution leads to growth inhibition, inflammation

- and ER stress. *PLOS ONE*. 2019;14(7):e0218799. DOI 10.1371/journal.pone.0218799.
89. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, the GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(1):S2. DOI 10.1186/1471-2393-10-S1-S2.
 90. Zaga-Clavellina V, Merchant-Larios H, García-López G, Maida-Claros R, Vadillo-Ortega F. Differential secretion of matrix metalloproteinase-2 and -9 after selective infection with group B streptococci in human fetal membranes. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13(4):271-279. DOI 10.1016/j.jsig.2006.02.006.
 91. Fink NR, Chawes B, Bønnelykke K, et al. Levels of Systemic Low-grade Inflammation in Pregnant Mothers and Their Offspring are Correlated. *Sci Rep*. 2019;9(1):3043. DOI 10.1038/s41598-019-39620-5.
 92. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Barron SJ, Roberts JM. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2007;166(11):1312-1319. DOI 10.1093/aje/kwm273.
 93. van den Hooven EH, de Kluizenaar Y, Pierik FH, et al. Chronic Air Pollution Exposure during Pregnancy and Maternal and Fetal C-Reactive Protein Levels: The Generation R Study. *Environ Health Perspect*. 2012;120(5):746-751. DOI 10.1289/ehp.1104345.
 94. Peng C-C, Chang J-H, Lin H-Y, Cheng P-J, Su B-H. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(3):231-237. DOI 10.1016/j.pedneo.2017.09.001.
 95. Fedulov AV, Leme A, Yang Z, et al. Pulmonary Exposure to Particles during Pregnancy Causes Increased Neonatal Asthma Susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38(1):57-67. DOI 10.1165/rcmb.2007-0124OC.
 96. Mauad T, Rivero DHRF, de Oliveira RC, et al. Chronic Exposure to Ambient Levels of Urban Particles Affects Mouse Lung Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):721-728. DOI 10.1164/rccm.200803-436OC.
 97. Skvortsova K, Iovino N, Bogdanović O. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(12):774-790. DOI 10.1038/s41580-018-0074-2.
 98. Robins JC, Marsit CJ, Padbury JF, Sharma SS. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy. *Front Biosci Elite Ed*. 2011;3:690-700.
 99. Breton Carrie V, Yao Jin, Millstein Josh, et al. Prenatal Air Pollution Exposures, DNA Methyl Transferase Genotypes, and Associations with Newborn LINE1 and Alu Methylation and Childhood Blood Pressure and Carotid Intima-Media Thickness in the Children's Health Study. *Environ Health Perspect*. 2016;124(12):1905-1912. DOI 10.1289/EHP181.
 100. J C, Y Z, P L, et al. Exposure to particulate air pollution during early pregnancy is associated with placental DNA methylation. *Sci Total Environ*. 2017;607-608:1103-1108. DOI 10.1016/j.scitotenv.2017.07.029.
 101. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2011;31(3):363-373. DOI 10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
 102. Wayne TF. Epigenetics in the development, modification, and prevention of cardiovascular disease. *Mol Biol Rep*. 2015;42(4):765-776. DOI 10.1007/s11033-014-3727-z.
 103. Janssen BG, Godderis L, Pieters N, et al. Placental DNA hypomethylation in association with particulate air pollution in early life. *Part Fibre Toxicol*. 2013;10(1):22. DOI 10.1186/1743-8977-10-22.
 104. Yao B, Christian KM, He C, Jin P, Ming G, Song H. Epigenetic mechanisms in neurogenesis. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(9):537-549. DOI 10.1038/nrn.2016.70.
 105. Smith ZD, Chan MM, Humm KC, et al. DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo. *Nature*. 2014;511(7511):611-615. DOI 10.1038/nature13581.
 106. Hu X, Zhang L, Mao S-Q, et al. Tet and TDG mediate DNA demethylation essential for mesenchymal-to-epithelial transition in somatic cell reprogramming. *Cell Stem Cell*. 2014;14(4):512-522. DOI 10.1016/j.stem.2014.01.001.
 107. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013;502(7472):472-479. DOI 10.1038/nature12750.
 108. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Adabi E, et al. Air pollution during pregnancy and placental adaptation in the levels of global DNA methylation. *PLOS*

- ONE. 2018;13(7):e0199772. DOI 10.1371/journal.pone.0199772.
109. Wang T, Garcia JG, Zhang W. Epigenetic Regulation in Particulate Matter-Mediated Cardiopulmonary Toxicities: A Systems Biology Perspective. *Curr Pharmacogenomics Pers Med.* 2012;10(4):314-321.
110. Neven KY, Saenen ND, Tarantini L, et al. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution: an ENVIRONAGE cohort study. *Lancet Planet Health.* 2018;2(4):e174-e183. DOI 10.1016/S2542-5196(18)30049-4.
111. Sagawa N, Yura S, Itoh H, et al. Possible role of placental leptin in pregnancy. *Endocrine.* 2002;19(1):65-71. DOI 10.1385/ENDO:19:1:65.
112. Lesseur C, Armstrong DA, Murphy MA, et al. Sex-specific associations between placental leptin promoter DNA methylation and infant neurobehavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:1-9. DOI 10.1016/j.psyneuen.2013.10.012.
113. Saenen ND, Vrijens K, Janssen BG, et al. Lower Placental Leptin Promoter Methylation in Association with Fine Particulate Matter Air Pollution during Pregnancy and Placental Nitrosative Stress at Birth in the ENVIRONAGE Cohort. *Environ Health Perspect.* 2017;125(2):262-268. DOI 10.1289/EHP38.
114. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat Res.* 2011;717(1-2):85-90. DOI 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004.
115. Wilczynska A, Bushell M. The complexity of miRNA-mediated repression. *Cell Death Differ.* 2015;22(1):22-33. DOI 10.1038/cdd.2014.112.
116. Saenen ND, Plusquin M, Bijmens E, et al. In Utero Fine Particle Air Pollution and Placental Expression of Genes in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway: An ENVIRONAGE Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2015;123(8):834-840. DOI 10.1289/ehp.1408549.
117. Maccani MA, Padbury JF, Marsit CJ. miR-16 and miR-21 Expression in the Placenta Is Associated with Fetal Growth. *PLoS ONE.* 2011;6(6). DOI 10.1371/journal.pone.0021210.
118. Martens DS, Cox B, Janssen BG, et al. Prenatal Air Pollution and Newborns' Predisposition to Accelerated Biological Aging. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):1160-1167. DOI 10.1001/jamapediatrics.2017.3024.
119. Song L, Zhang B, Liu B, et al. Effects of maternal exposure to ambient air pollution on newborn telomere length. *Environ Int.* 2019;128:254-260. DOI 10.1016/j.envint.2019.04.064.
120. Menon R, Behnia F, Poletini J, Saade GR, Campisi J, Velarde M. Placental membrane aging and HMGB1 signaling associated with human parturition. *Aging.* 2016;8(2):216-229.
121. Pieters N, Janssen BG, Dewitte H, et al. Biomolecular Markers within the Core Axis of Aging and Particulate Air Pollution Exposure in the Elderly: A Cross-Sectional Study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(7):943-950. DOI 10.1289/ehp.1509728.
122. Sabharwal S, Verhulst S, Guirguis G, et al. Telomere length dynamics in early life: the blood-and-muscle model. *FASEB J.* 2017;32(1):529-534. DOI 10.1096/fj.201700630R.
123. Kumaran K, Osmond C, Fall CHD. Early Origins of Cardiometabolic Disease. En: *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders 3 rd* [Internet]. Washington: The World Bank; 2017. [Accessed January 12, 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3ynnBz2>
124. Rosa MJ, Just AC, Guerra MS, et al. Identifying sensitive windows for prenatal particulate air pollution exposure and mitochondrial DNA content in cord blood. *Environ Int.* 2017;98:198-203. DOI 10.1016/j.envint.2016.11.007.
125. Lee H-C, Wei Y-H. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(4):822-834. DOI 10.1016/j.biocel.2004.09.010.
126. Wells PG, McCallum GP, Chen CS, et al. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2009;108(1):4-18. DOI 10.1093/toxsci/kfn263.
127. Janssen BG, Munters E, Pieters N, et al. Placental mitochondrial DNA content and particulate air pollution during in utero life. *Environ Health Perspect.* 2012;120(9):1346-1352. DOI 10.1289/ehp.1104458.
128. Hu C, Sheng X, Li Y, et al. Effects of prenatal exposure to particulate air pollution on newborn

- mitochondrial DNA copy number. *Chemosphere*. 2020;253:126592. DOI 10.1016/j.chemosphere.2020.126592.
129. Brunst KJ, Sanchez-Guerra M, Chiu Y-HM, et al. Prenatal particulate matter exposure and mitochondrial dysfunction at the maternal-fetal interface: Effect modification by maternal lifetime trauma and child sex. *Environ Int*. 2018;112:49-58. DOI 10.1016/j.envint.2017.12.020.
130. Iodice S, Hoxha M, Ferrari L, Carbone IF, Anceschi C, Miragoli M, Pesatori AC, Persico N, Bollati V. Particulate Air Pollution, Blood Mitochondrial DNA Copy Number, and Telomere Length in Mothers in the First Trimester of Pregnancy: Effects on Fetal Growth. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Nov 5;2018:5162905. DOI 10.1155/2018/5162905.
131. Janssen BG, Byun H-M, Gyselaers W, Lefebvre W, Baccarelli AA, Nawrot TS. Placental mitochondrial methylation and exposure to airborne particulate matter in the early life environment: An ENVIRONA-GE birth cohort study. *Epigenetics*. 2015;10(6):536-544. DOI 10.1080/15592294.2015.1048412.

