

Compuestos orgánicos persistentes y metales pesados en sangre y efectos en el desarrollo neuropsicológico de la primera infancia en las cohortes de madres-niños INMA (Infancia y Medio Ambiente)

Levels of persistent organic pollutants and heavy metals in blood and effects on the neuropsychological development of early childhood in INMA (childhood and environment) mother-child cohorts

Níveis de poluentes orgânicos persistentes e de metais pesados no sangue e os efeitos no desenvolvimento neuro-psicológico na primeira infância e em coortes mães-filhos INMA (Infância e Meio Ambiente)

Aritz Aranbarri Paredes^{1,3}, Eduardo Fano Ardanaz^{1,3}, Sabrina Llop Pérez^{5,6}, Rosa Ramón Bonache^{5,6}, Mario Murcia Hinarejos^{5,6}, Mònica Guxens Junyent^{5,7,8}, Nerea Lertxundi Iribar^{2,3} y Jesús Ibarluzea Maurologoitia^{3,4,5}

- (1) Área de Psicobiología, Departamento de Procesos Psicológicos Básicos y su Desarrollo, Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. Donostia/San Sebastián.
- (2) Área de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Departamento de Psicología Social y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea, Donostia/San Sebastián.
- (3) Instituto de Investigación Sanitaria BioDonostia. Donostia/San Sebastián.
- (4) Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa. Donostia/San Sebastián.
- (5) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona.
- (6) Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia
- (7) Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL). Barcelona.
- (8) Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM). Barcelona.

Cita: Aranbarri-Paredes A, Fano-Ardanaz E, Llop-Pérez S, Ramón-Bonache R, Murcia-Hinarejos M, Guxens-Junyent M et al. Compuestos orgánicos persistentes y metales pesados en sangre y efectos en el desarrollo neuropsicológico de la primera infancia en las cohortes de madres-niños INMA (Infancia y Medio Ambiente). Rev. salud ambient. 2012;12(1):3-13

Recibido: 13 de octubre de 2011. **Aceptado:** 21 de marzo de 2012. **Publicado:** 28 de junio de 2012

Autor para correspondencia: Aritz Aranbarri Paredes. Área de Psicobiología, Departamento de Procesos Psicológicos Básicos y su Desarrollo, Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea, Avenida Tolosa nº 70, 20018, Donostia, España. Teléfono: 943.01.5218. Correo e.: aritz.aranbarri@ehu.es

Financiación: El proyecto INMA ha sido subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III (Red INMA G03/176 and CB06/02/0041), Red de Centros de investigación en Epidemiología y Salud Pública (RCESP) y CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), y en parte por el Fondo de Investigación Sanitaria, Sexto y Séptimo Programa Marco Unión Europea (Hiwate, Escape, Hitea and Contamed projects), Ministerio de Educación y Ciencia, Generalitat de Catalunya, Investigadors del Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL) de Barcelona, Fundación La Caixa, Fundación Roger Torné, Consejería de Salud de Andalucía, Junta de Andalucía, Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, CAJASTUR- Caja Asturias, Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Delegación Provincial Asturias, Departamento de Educación, Universidades e Investigación (Programa de Formación de Personal Investigador), Departamento de Sanidad-Gobierno Vasco, Diputación Foral de Gipuzkoa, Universidad de Oviedo, KUTXA-Caja de ahorros de San Sebastián y los Ayuntamientos de Zumárraga, Urretxu, Legazpi, Azpeitia, Beasain y Azkoitia en Gipuzkoa.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no tiene ningún conflicto de intereses en relación con la publicación del presente artículo.

Resumen

Introducción: El proyecto INMA es un estudio multicéntrico basado en el seguimiento prospectivo de cohortes de madres-hijos en distintas áreas de la geografía española. **Objetivo:** Estudiar la relación entre los principales contaminantes ambientales y el desarrollo de los niños y niñas en las fases pre y postnatales. **Material y Métodos:** El conjunto de las cohortes comparten metodología e instrumentos de recogida de información (exposición ambiental, muestras biológicas, exámenes del desarrollo físico y neuropsicológico, cuestionarios de dieta etc.) durante el crecimiento intrauterino y en las fases de seguimiento en la infancia. **Resultados:** Se presentan los niveles de Compuestos Orgánicos Persistentes (COP) en suero del primer trimestre de embarazo y de plomo (Pb) y mercurio total (Hg-T) de cordón umbilical y las asociaciones con el desarrollo neuropsicológico analizadas hasta la fecha. Los COP más frecuentemente encontrados fueron el p,p'-DDE (99%) y el PCB 153 (95%) con medias geométricas en suero (ng/g-lípido) de 110,0 (p,p'-DDE) y 38,9 (PCB 153). La media geométrica y el nivel máximo de Pb fueron 1,06 µg/dL y 19 µg/dL, respectivamente. La media geométrica de Hg-T fue de 8,2 µg/L, siendo el consumo de pescado el principal predictor. Un 64% de las muestras superan los niveles de referencia de Hg-T establecidos por la USEPA (6,4 µg/L). **Conclusión:** Los niveles de COP y Pb

observados en las áreas de estudio se encuentran en el rango de valores ya descritos en estudios anteriores. Los niveles de Hg requieren una valoración más profunda, así como el estudio de las posibles asociaciones con el desarrollo neuropsicológico.

Palabras Clave: desarrollo neuropsicológico, neurodesarrollo, desarrollo cognitivo, desarrollo psicomotor, COP, DDE, PCB, Pb, Hg.

Abstract

Introduction: The INMA project is a multicenter study based on prospective monitoring of mother-child cohorts in different Spanish geographical areas. **Objective:** To study the relationship between major environmental pollutants and child development in the pre-and postnatal phases. **Material and Methods:** The cohort groups share data collection methodology and tools (environmental exposure, biological samples, physical and neuropsychological examinations, diet questionnaires etc.) during intrauterine growth and monitored childhood development. **Results:** The levels of Persistent Organic Pollutants (POPs) in serum during the first trimester of pregnancy are reported, together with those for lead (Pb) and total mercury (Hg-T) in the umbilical cord, which are associated with the neuropsychological development analyzed to date. The POPs most frequently found were p, p'-DDE (99%) and PCB 153 (95%) with geometric mean in serum (ng / g-lipid) of 110.0 (p, p'-DDE) and 38.9 (PCB 153). The geometric mean and the maximum Pb level were 1.06 mg/dL and 19 mg/dL, respectively. The geometric mean Hg-T was 8.2 mg/L, with fish consumption being the main predictor. The Hg-T reference levels set by USEPA (6.4 mg/L) were exceeded in 64% of the samples. **Conclusion:** The levels of POPs and Pb observed in the study areas were within the range of values previously described in earlier studies. The Hg levels require more in-depth assessment, as well as study of the possible associations with neuropsychological development.

Keywords: neuropsychological-development, neurodevelopment, cognitive-development, psychomotor-development, POPs, DDE, PCBs, Pb, Hg.

Resumo

Introdução: O projeto INMA é um estudo multicêntrico, que consiste no acompanhamento prospectivo de coortes mães-filhos em diferentes regiões de Espanha. **Objetivo:** Estudar a relação entre os principais poluentes ambientais e desenvolvimento da criança nas fases pré e pós-natal. **Material e Métodos:** Em todas as coortes é utilizada a mesma metodologia e instrumentos de recolha de dados (exposição ambiental, amostras biológicas, exames de desenvolvimento físico e neuro-psicológico, questionários de dieta, etc.) durante o crescimento intrauterino e nas fases de seguimento da infância. **Resultados:** Apresentam-se os níveis de poluentes orgânicos persistentes (POP) no soro do primeiro trimestre de gravidez, os valores de chumbo (Pb) e de mercúrio total (Hg-T) no cordão umbilical, e as associações com o desenvolvimento neuro-psicológico analisadas até à data. Os POP encontrados com maior frequência foram p,p'-DDE (99%) e PCB 153 (95%) com uma média no soro (ng/g-lípido) de 110,0 (p,p'-DDE) e 38,9 (PCB 153). A média e o nível máximo de Pb foram 1,06 µg/dL e 19 µg/dL, respetivamente. A média de Hg-T foi de 8,2 µg/L, sendo o consumo de peixe o principal responsável. Os níveis de Hg-T de referência estabelecidos pela USEPA (6,4 µg/L) foram ultrapassados em 64% das amostras. **Conclusão:** Os níveis de POP e Pb observados nas áreas de estudo apresentaram-se dentro dos valores descritos em estudos anteriores. Os teores de Hg requerem uma avaliação mais aprofundada, assim como o estudo das possíveis associações com o desenvolvimento neuro-psicológico.

Palavras-chave: desenvolvimento neuro-psicológico, desenvolvimento cognitivo, desenvolvimento psicomotor, POPs, DDE, PCBs, Pb, Hg.

INTRODUCCIÓN

El proyecto INMA

El proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente) es un estudio multicéntrico basado en el seguimiento prospectivo de cohortes de madres e hijos en distintas áreas de la geografía española (<http://www.proyectoinma.org/>). Su objetivo principal es estudiar la relación de la exposición a los contaminantes ambientales más importantes presentes en el agua de consumo y baño, en el aire y en los alimentos de nuestra dieta con el crecimiento y desarrollo del niño en las fases pre y postnatal, así como el papel modificador de la dieta y de la genética.

Medio ambiente y desarrollo neuropsicológico infantil

El desarrollo físico y neuropsicológico saludable (de-

sarrollo de funciones cognitivas, psicomotoras y desarrollo social, en relación a las vías cerebrales en desarrollo) desde la concepción hasta la adolescencia, requiere un medio ambiente seguro que reduzca al máximo los factores de riesgo que lo puedan perturbar.

La preocupación por el deterioro del medio ambiente y los efectos derivados de este en la salud ha adquirido una gran relevancia en las sociedades desarrolladas actuales por lo que manifiestan un alto grado de preocupación ambiental y de sus efectos en la salud.

Hoy en día son conocidos los efectos neurotóxicos de distintos productos químicos industriales (Ej.: el plomo [Pb], el mercurio [Hg] y los bifenilos policlorados [PCB] entre otros), tanto en modelos animales, como en población humana adulta¹. El Sistema Nervioso Central (SNC) en desarrollo es especialmente vulnerable a las agresiones de agentes químicos ambientales persistentes.

tes de carácter neurotóxico, desde las fases embrionarias hasta los primeros años de vida. Esta vulnerabilidad es especialmente notable ya que, por tratarse de un sistema orgánico todavía inmaduro, los mecanismos de desintoxicación no están plenamente desarrollados². Además, como consecuencia de la relación entre la dosis y el peso corporal, los niños están más expuestos que los adultos a la contaminación ambiental³. La relevancia de estas exposiciones tempranas se debe a que pueden causar alteraciones de carácter subclínico en el desarrollo, que pueden actuar como factores de riesgo de trastornos del neurodesarrollo que se detectan en fases posteriores⁴. De hecho, un 3% de los trastornos del neurodesarrollo podrían ser el resultado directo de las exposiciones a tóxicos ambientales, y hasta un 25% más se producirían por la interacción entre factores ambientales y susceptibilidad genética individual⁵.

Los efectos tóxicos de estos productos químicos en el cerebro humano en desarrollo y sus mecanismos de acción no se conocen suficientemente y la infancia podría estar desprotegida ante su uso, solo parcialmente regulado. Esta es la razón por la que la necesidad de nuevos enfoques de precaución, que reconozcan la especial vulnerabilidad del cerebro en desarrollo y lleven a un mejor control de los productos químicos y sus efectos, se nos manifiesta cada vez de un modo más claro⁴.

En el marco del proyecto INMA son muchas las variables de exposición ambiental objeto de estudio. Entre ellas los compuestos orgánicos persistentes y los metales pesados, plomo y mercurio, reciben aquí especial atención.

Compuestos orgánicos persistentes (COP)

Los contaminantes orgánicos persistentes (COP) comprenden una gran variedad de sustancias tóxicas con amplia distribución. Mientras que la exposición a estos tóxicos se produce principalmente a través de la dieta, los niveles maternos de COP pueden ser influenciados por ciertos factores como sociodemográficos, ambientales o de estilo de vida. Esto es importante dado que estas sustancias pueden tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y neuropsicológico. Destacamos aquí los bifenilos policlorados.

Bifenilos policlorados (PCB)

La evidencia del posible impacto de una exposición a dosis bajas de PCB sobre el rendimiento cognitivo y psicomotor en diferentes etapas de la infancia es todavía limitada⁶. Los trabajos que evalúan los dos primeros años de vida, utilizando las Escalas Bayley del Desarrollo Infantil (BSID)⁷, no ofrecen resultados concluyentes, ya

que mientras estudios como los realizados por Gladen⁸ en EEUU, Winneke⁹ y Walkowiak¹⁰ en Alemania, Ribas-Fito¹¹ en España, Park¹² en Eslovaquia y Rogan¹³ en Taiwan, encuentran una asociación negativa entre funciones del desarrollo neuropsicológico y niveles de PCB, otros estudios como los trabajos realizados por Daniels¹⁴ en Estados Unidos, Wilhelm¹⁵ en Alemania y Nakajima¹⁶ en Japón, no confirman dicha asociación.

Plomo (Pb)

No se ha identificado un valor umbral por debajo del cual no se hayan descrito efectos adversos en el desarrollo cognitivo debido a la exposición prenatal a plomo. De hecho, el valor establecido como seguro por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 10 µg/dL está bajo debate, debido a la identificación de efectos adversos en el desarrollo cognitivo con exposiciones por debajo de dicho límite^{17,18}.

En este sentido, un estudio en el que participaron cohortes de 7 países diferentes encontró una disminución significativa en el rendimiento cognitivo general, con niveles máximos de plomo en cordón umbilical menores a 7,5 µg/dL¹⁹. También han sido descritos efectos negativos de los niveles de Pb, con un promedio en sangre de 1,73 µg/dL, sobre el rendimiento cognitivo y sobre todo de la función verbal en una muestra de niños escolares de entre 8 y 11 años procedentes de Corea²⁰.

Metilmercurio (MeHg)

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (USEPA)²¹ constata que la exposición a metilmercurio (MeHg), incluso en dosis bajas, puede causar déficit cognitivo en niños. Los efectos perjudiciales para la salud derivados de la exposición a niveles altos de MeHg, así como la vulnerabilidad del feto y los efectos al nacer y en fases posteriores del desarrollo, son tristemente conocidos desde los episodios de Minamata (Japón) e Iraq. Posteriormente, se han observado efectos adversos en el desarrollo cognitivo debidos a exposiciones más bajas de mercurio. Los estudios llevados a cabo en Seychelles, islas Feroe y Nueva Zelanda, han sido cruciales en la identificación de efectos a bajas dosis y el establecimiento de valores de referencia de exposición a mercurio. En estos estudios, la exposición prenatal a MeHg procede de la ingesta materna de pescado de origen local²²⁻²⁴.

El Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro (BDNF) es una de las sustancias más activas para estimular la neurogénesis y es esencial para la activación y supervivencia de neuronas asociadas a áreas cerebrales implicadas en procesos de aprendizaje. Además, esta proteína puede encontrarse en la sangre del cordón umbilical. Se

ha hallado una asociación entre el decremento del nivel de BDNF y lesiones cerebrales perinatales, así como una asociación negativa entre la concentración de BDNF en sangre de cordón umbilical y el nivel de MeHg en la misma ²⁵.

En el contexto del proyecto INMA se ha evaluado el nivel de desarrollo neuropsicológico de los niños y niñas que conforman las diferentes cohortes, mediante la administración de diferentes instrumentos de medida, en diferentes momentos de desarrollo, y se han analizado los niveles de COP, fundamentalmente PCB y pesticidas organoclorados, y metales pesados (Pb y Hg-T) en sangre de las madres durante el embarazo o del cordón umbilical al parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

El proyecto se inició con 3 cohortes prospectivas ya existentes de madres e hijos: Ribera d'Ebre (n=102), Menorca (n=530) y Granada (n=668), y cuatro cohortes nuevas de nacimiento siguiendo un protocolo común: Sabadell (n=657), Valencia (n=855), Asturias (n=494), y Gipuzkoa (n=638) (Figura 1). En las cohortes nuevas el seguimiento se ha llevado a cabo trimestralmente durante

el embarazo, al nacimiento, al año y a los 4 años de edad². En la actualidad se están diseñando las fases de seguimiento, correspondientes a los 6 años de edad.

Información recogida

El conjunto de las cohortes INMA comparten los objetivos de estudio y su metodología, lo cual permite establecer hipótesis para el conjunto de las cohortes. También se ha recogido información de variables ambientales, psicosociales o de otro tipo que atienden a intereses locales. La información ha sido recogida por personal entrenado utilizando distintos instrumentos como: cuestionarios, información clínica, exámenes físicos y exámenes neuropsicológicos (funciones cognitivas y psicomotoras en desarrollo). Se han obtenido muestras biológicas (sangre, orina, saliva, pelo, uña, placenta y calostro), donde se han determinado los niveles de distintos biomarcadores de exposición ambiental (COP: plaguicidas organoclorados, PCB y PBB [bifenilos polibromados]; disruptores endocrinos, metales pesados, hidroxipireno y cotinina, entre otros). Se dispone de información detallada sobre la dieta durante el embarazo y la infancia a partir de cuestionarios de frecuencia alimentaria. Finalmente, se han realizado mediciones de una amplia gama de contaminantes ambientales en aire y agua en las zonas de estudio y se ha obtenido información geográfica pertinente. (Tabla 1)

Figura 1. Localización geográfica de las cohortes INMA.

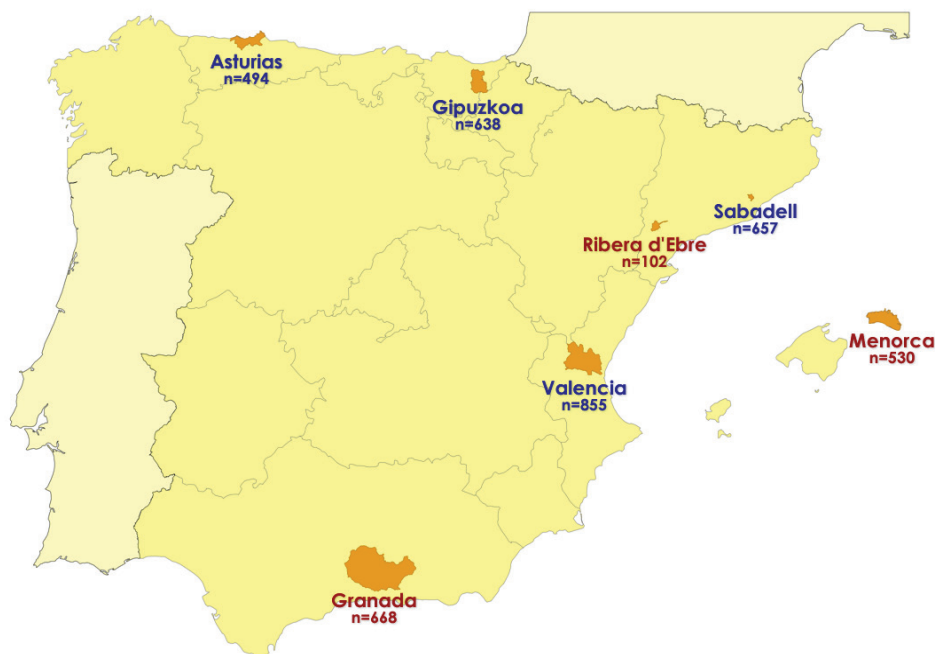


Tabla 1. Fases de proyecto INMA: exposiciones y efectos estudiados.

EXPOSICIONES	PRENATAL		POSTNATAL		
	Semana 12	Semana 34	NACIMIENTO	1 AÑO	4 AÑOS
Contaminación atmosférica	Ambiente exterior Domicilio	Ambiente exterior y domicilio Cuestionario		Cuestionario GIS	Ambiente exterior Cuestionario
Hidroxi pireno	Orina materna				Orina niño/a
Trihalometanos	Ambiente exterior	Domicilio Cuestionario		Cuestionario	Cuestionario
Organoclorados, Policlorados	Suero materno	Cuestionario	Suero de cordón		Suero niño/a Cuestionario
Plomo			Sangre de cordón		Suero niño/a
Arsénico	Uña madre				Suero niño/a
Mercurio			Sangre de cordón Pelo del niño		Pelo
EFFECTOS	Semana 12	Semana 34	NACIMIENTO	1 año	4 años
Crecimiento físico	Ecografía	Ecografía	Examen físico	Examen físico	Examen físico
Desarrollo sexual			Examen físico	Examen físico	
Desarrollo neuropsicológico			Test de Dubowitz	Escalas Bayley	Escalas McCarthy
Asma/Atopia	Suero materno			Cuestionario	Oscilometría Espirometría
Hormonas tiroideas	Suero materno		Screening TSH	Cortisol Alfa-Amilasa	Cortisol Alfa-Amilasa

Sobre los protocolos e instrumentos utilizados y métodos de medición consultar Guxens²⁶ y la página web del proyecto (www.proyectoinma.org).

RESULTADOS

Se presentan los resultados de los tres grupos de contaminantes: compuestos orgánicos persistentes (COP), plomo (Pb) y mercurio total (Hg-T). Para cada tipo de contaminante se muestran los niveles hallados en muestras biológicas, así como las asociaciones encontradas con el desarrollo neuropsicológico de los niños pertenecientes a la cohorte INMA disponibles hasta la fecha.

Niveles de COP y el desarrollo neuropsicológico en las cohortes INMA.

Los niveles de bifenilos policlorados (PCB: 28, 52, 101,

118, 138, 153 y 180), hexaclorobenceno (HCB), beta y gamma hexaclorociclohexano (β -HCH y γ -HCH), heptacloro epóxido, diclorodifenil dicloroetileno (p'p'-DDE) y diclorodifenil tricloroetano (p'p'-DDT) fueron determinados en muestras de suero del primer trimestre del embarazo en 1.259 mujeres de las cohortes de Gipuzkoa y Sabadell²⁷. Los compuestos más frecuentemente encontrados fueron el p,p'-DDE (99%) y el PCB-153 (95%). La medias geométricas en suero (ng/g-lípido) fueron de: 110,0 (p,p'-DDE), 19,1 (β -HCH), y 33,5 (HCB), 21,8 (PCB 138), 38,9 (PCB 153) y 26,9 (PCB 180) respectivamente. Los niveles de COP encontrados se hallan en la parte media baja del rango de valores descritos en España y otros países del entorno occidental (Tabla 2). También se analizaron los niveles de COP en sangre materna de primer trimestre de 541 mujeres de la cohorte de Valencia²⁸. Los porcentajes de detección fueron similares, las concentraciones de p,p'-DDE y HCB fueron más elevadas (medias

Tabla 2. Niveles de compuestos organoclorados durante el embarazo: cohortes de Gipuzkoa (n= 628) y Sabadell (n=631).

Compuesto (ng/g-lípido)	Gipuzkoa		Sabadell		Valor de p	Ambas cohortes (1259)
	% detectado ^b	MG (IC 95%) ^a	% detectado	MG (IC 95%) ^a		MG (IC 95%) ^a
PCB 138	92	29,3 (27,7-31,0)	76	16,5 (15,7-17,3)	<0,001	21,83 (20,99-22,70)
PCB 180	95	36,0 (34,1-37,9)	82	20,3 (19,2-21,4)	<0,001	26,99 (25,92-28,12)
PCB 153	97	50,1 (47,5-52,8)	92	30,7 (29,1-32,3)	<0,001	38,92 (37,48-40,42)
HCB	90	32,0 (30,1-34,1)	90	35,1 (32,9-37,5)	0,042	33,54 (32,06-35,10)
βHCH	47	12,0 (11,2-12,8)	89	30,3 (28,5-32,3)	<0,001	19,14 (18,17-20,16)
p,p'-DDE	98	95,8 (89,8-102,2)	100	126,1 (118,1-34,6)	<0,001	110,0 (105,0-115,2)

a: media geométrica e intervalo de confianza al 95%; b: porcentaje de muestra por debajo de los límites de detección.

geométricas: 186,7 y 54,6 ng/g-lípido respectivamente), y fueron intermedias a las observadas en Gipuzkoa y Sabadell para el resto de los compuestos: 14,7 (β-HCH), 27,4 (PCB 138), 38,3 (PCB 153) y 28,7 (PCB 180) ng/g lípido.

En las tres cohortes, los niveles de todos los COP aumentaron con la edad. El IMC (Índice de Masa Corporal) se asoció positivamente con la concentración de plaguicidas organoclorados, pero inversamente con la de los PCB en Gipuzkoa y Sabadell. Los niveles séricos de todos los COP se relacionaron inversamente con la duración de la lactancia acumulada. Entre los distintos alimentos recogidos, solo la ingesta de pescado se relacionó con los niveles de PCB en Gipuzkoa y Sabadell, mientras que en Valencia, los niveles de p,p'-DDE y p,p'-DDT se relacionaron directamente con el consumo de carnes, cereales y frutas, y la ingesta de pescado se relacionó con un incremento en los niveles de PCB 153. En general, los factores de la dieta no aportaron mejoras importantes en la variabilidad explicada de los niveles de COP. En cohortes más antiguas, como Ribera d'Ebre y Menorca, se determinaron, entre otros, los niveles de HCB, p,p'-DDE y PCB en suero de cordón umbilical (Tabla 3). En la cohorte de Ribera d'Ebre se encontró una asociación negativa entre los niveles de p,p'-DDE y los resultados obtenidos en las escalas cognitivas y psicomotoras en niños de 1 año de edad¹¹.

Así mismo, en un análisis conjunto de las cohortes de Ribera d'Ebre y Menorca, se observó una asociación entre los niveles de HCB en sangre del cordón umbilical mayores a 1,5 ng/mL y el desarrollo de las habilidades sociales (asociación negativa) y el número de síntomas de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) por otro lado (asociación positiva). Los niveles de HCB se asociaron con una mayor edad de los padres, mayor peso corporal materno, clase social más baja y con mayores concentraciones de DDE, DDT y PCB en sangre; se encontraron niveles más altos de HCB en sangre de cordón umbilical de la cohorte de Ribera d'Ebre²⁹. Actualmente se está llevando a cabo el estudio de las relaciones entre los niveles de COP y los resultados obtenidos en las distintas pruebas de desarrollo neuropsicológico administradas en el primer año de vida en las cuatro nuevas cohortes INMA. Los resultados sobre el nivel de desarrollo cognitivo y psicomotor a los 14 meses, muestran una asociación negativa entre los niveles de PCB (media geométrica del PCB 153: 52,39 ng/g-lípido) y HCB y el desarrollo psicomotor³⁰.

Plomo (Pb): Niveles de Pb en las cohortes INMA.

Se analizó el Pb en sangre procedente del cordón umbilical de 1.462 díadas madre-niño procedentes de las cuatro cohortes más recientes (Tabla 4). Para el análisis estadístico se utilizaron modelos de regresión logística

Tabla 3. Distribución del HCB en suero del cordón umbilical (ng/mL): Cohortes de Ribera d'Ebre y Menorca.

Cohorte	HCB					
	N	Mínimo	p25	Media	p75	Máximo
Total	475	0,14	0,48	0,73	1,13	9,82
Ribera d'Ebre	70	0,17	0,80	1,13	1,69	5,77
Menorca	405	0,14	0,46	0,68	1,02	9,82

Tabla 4. Distribución de Pb en sangre de cordón umbilical (ng/dL) en 4 cohortes del proyecto INMA.

Cohortes	N	N >LOD (2 µg/dL)	% >LOD (IC)	MA ^a	DE ^a	MG ^a	Max
Asturias	341	14	4,1 (2,3-6,8)	1,12	1,06	1,05	19,0
Gipuzkoa	527	46	8,7 (6,5-11,5)	1,14	0,50	1,08	5,0
Sabadell	297	7	2,3 (0,9-4,8)	1,04	0,25	1,02	4,0
Valencia	301	20	6,6 (4,1-10,1)	1,13	0,61	1,07	7,0
Total	1466	87	5,9 (4,8-7,3)	1,11	0,67	1,06	19,0

N: tamaño de la muestra; LOD: límite de detección (2 µg/dL); MA^a: media aritmética; DE^a: desviación estándar; MG^a: media geométrica; Max: Valor máximo detectado.

que incluyeron información relativa a variables sociodemográficas, estilos de vida y dieta, recogida mediante cuestionarios administrados durante el primer y tercer trimestre del embarazo.

El porcentaje de muestras con niveles de plomo por encima de 2 µg/dL (límite de determinación de la técnica utilizada) fue del 5,9%. La media geométrica y el nivel máximo de Pb fueron de 1,06 µg/dL y 19 µg/dL respectivamente. Factores como el fumar al inicio de embarazo, la edad de la madre, la clase social, la paridad, la ganancia de peso en el embarazo y el lugar de residencia mostraron asociaciones con niveles de Pb. La dieta de la madre no actuó como factor determinante de la exposición prenatal a plomo, aunque la ingesta de zinc y hierro parecen actuar como un factor de protección³¹.

Mercurio: Niveles de Hg y desarrollo neuropsicológico en las cohortes INMA.

Se determinó el nivel de Hg total (Hg-T) en sangre de cordón umbilical de 1.883 diadas madre-niño de las cuatro cohortes más recientes³². La media geométrica de Hg-T fue de 8,2 µg/L (Tabla 5). Un 64% de las muestras de sangre de cordón superaron los niveles de referencia

de Hg total establecidos por la Agencia Americana para la Protección del Medio Ambiente (6,4 µg/L). El nivel de Hg-T se asoció fundamentalmente con el consumo de pescado durante el embarazo (media= 78 g/día). Duplicar el consumo de pescado azul grande aumentó el nivel de Hg-T en sangre del cordón umbilical en un 11,4%. El incremento fue del 8,3% para el consumo de atún enlatado y del 8,4% para el de pescado blanco. Otras variables de la madre asociadas con el nivel de Hg-T al nacer fueron: su edad, país de origen, nivel de educación y empleo, junto a variables como paridad, área de estudio y la estación de nacimiento. A pesar de estos altos niveles de exposición prenatal a Hg-T, resultados preliminares muestran una ausencia de asociación negativa con un retraso en el desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños³³.

En relación a las cohortes menos recientes, en la cohorte de Menorca se observó una media de consumo de pescado de 1,7 raciones/semana durante el embarazo. Este consumo de pescado no se asoció a la duración de la lactancia, tampoco al nivel educativo de la madre, a fumar durante el embarazo, ni al sobrepeso anterior al mismo. Sin embargo, se encontró una asociación positiva entre el nivel de desarrollo cognitivo y psicomotor y el consumo moderado de pescado durante el embarazo

Tabla 5. Concentración de Hg total (µg/L) por área. Estudio INMA, 2004-8.

T-Hg (µg/L)	n	media	MG	% <LOD=2	% >EPA	percentiles				max
				µg/L	RfD ^a	25	50	75	90	
Valencia	554	13,1	9,5	4,2	68,4	5,3	9,5	18,0	26,5	66,0
Sabadell	460	8,2	6,3	7,6	49,1	4,1	6,4	10,0	16,0	60,0
Asturias	340	13,9	10,8	3,2	75,6	6,6	12,0	18,8	25,9	69,0
Gipuzkoa	529	9,3	7,5	3,8	64,7	5,1	8,1	12,0	17,0	50,0
Todas cohortes	1883	11,0	8,2	4,7	63,9	5,0	8,5	14,0	22,0	69,0

MG: Media Geométrica; LOD: Límite de detección; EPA: Agencia de Protección Ambiental.

^a Dosis de referencia: 6,4 µg/L, valor equivalente en Hg-T a la EPA RfD para metil-mercurio (5,8 µg/L), asumiendo que el metilmercurio constituye ≥90% del mercurio total.⁴⁰

(2/3 raciones/semana) entre los niños con una lactancia de corta duración (inferior a 6 meses) ³⁴.

En la cohorte de Granada se analizó el nivel de Hg en pelo en los niños a los 4 años y se obtuvo una media geométrica de Hg-T de 0,96 µg/g. Los niveles hallados se asociaron positivamente a otras variables como la residencia en área urbana, exposición pasiva a tabaco, tener 2 hermanos o más y haber iniciado el consumo de pescado a los 10 meses o antes. Así mismo, la frecuencia de consumo de pescado azul y del pescado enlatado se asoció con los niveles de Hg-T encontrados, pero no el consumo total general del pescado consumido (g/día). En cuanto a las variables de la madre durante el embarazo, los niveles de Hg-T encontrados se asociaron con el lugar de residencia, la edad y la frecuencia de consumo de pescado azul. Se encontró una asociación negativa entre la frecuencia de consumo igual o superior a las 3 raciones/semana y la puntuación obtenida en escalas de desarrollo cognitivo general, el rendimiento en tareas perceptivo-manipulativas y en escalas de función ejecutiva de las escalas de McCarthy en niños de 4 años. Niveles de Hg-T en pelo superiores a 1 µg/g se asociaron con decrementos en el rendimiento en tareas de memoria y, más fuertemente, con rendimiento en tareas de memoria verbal. Tras incluir la frecuencia de consumo de 4 tipos de pescado como variable de ajuste, se observó una asociación negativa entre el Hg-T en pelo y la puntuación en el rendimiento mostrado en memoria, tareas verbales y en escalas de rendimiento cognitivo general ³⁵.

DISCUSIÓN

Se ha realizado una revisión de los distintos resultados encontrados en las cohortes del proyecto INMA, por un lado sobre niveles de compuestos tóxicos hallados en distintas matrices biológicas (sangre materna, sangre en cordón umbilical) y, por otro lado, las asociaciones encontradas entre los niveles de estos tóxicos y el desarrollo neuropsicológico en distintas fases del desarrollo.

El p,p'-DDE en las cohortes de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia representa uno de los COP más frecuentemente detectados (99%), con una media geométrica en suero materno variando entre 95,8 y 186,7 ng/g-lípido ^{27,28}. En relación a este compuesto, en la cohorte de Ribera d'Ebre se encontró que los niños que habían seguido una lactancia materna presentaban niveles de DDE y HCB más altos que los que no ³⁶. Sin embargo, en esta misma cohorte se ha encontrado una asociación negativa entre el desarrollo neuropsicológico y niveles superiores de p,p'-DDE 0,85 ng/mL en sangre de cordón umbilical, observándose que lactancias superiores a 16 semanas contrarrestaban estas asociaciones negativas en el desarrollo ¹¹.

Los niveles de HCB en las cohortes de Gipuzkoa y Sabadell, presentan una media geométrica en suero materno de 1,98 ng/mL ²⁷. En las cohortes de Menorca y Ribera d'Ebre, se encontró una asociación entre los niveles de HCB superiores a 1,5 ng/mL y variables del desarrollo neuropsicológico a la edad de 4 años ²⁹. Los resultados obtenidos con la cohortes nuevas son indicativas de una asociación inversa entre HCB y el desarrollo psicomotor al año de edad ³⁰.

El PCB 153 es el representante de los PCB más frecuentemente detectado en muestras biológicas y habitualmente es utilizado como indicador de la exposición al conjunto de congéneres, a la mezcla de PCB. Su alto grado de correlación con otros PCB, también frecuentes como PCB 138 y PCB 180, apoya su uso como indicador de exposición ²⁷. Los resultados del PCB 153 variaron entre 30,7 en Sabadell y 50,1 ng/g lípido en el caso de Gipuzkoa. En Europa del Este ³⁷ se encontró una asociación negativa entre los niveles en suero materno de PCB 153 (28 ng/g-lípido a 65,9 ng/g-lípido) y el rendimiento cognitivo y psicomotor en niños de 16 meses, evaluados con The Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II). Esta asociación respalda los resultados preliminares de Lertxundi ³⁰ encontrados en el proyecto INMA, en los que también se observa una asociación negativa entre los niveles de PCB y el desarrollo cognitivo y psicomotor evaluado con el BSID a los 14 meses. A pesar de que una mayoría de los estudios apoyan una asociación negativa entre los niveles de PCB y los resultados del BSID ⁸⁻¹³, es necesario seguir estudiando esta relación. Los estudios mencionados ofrecen distintos resultados según la muestra biológica utilizada, sangre prenatal, al parto o la leche materna, así como en función de distintos aspectos del desarrollo analizado: escalas del desarrollo cognitivo o psicomotor.

Por su parte, el Pb es un neurotóxico reconocido, al que se atribuyen efectos negativos sobre el desarrollo neuropsicológico a un nivel inferior al valor umbral propuesto por la OMS a 10 µg/dL ^{3,19,38}. En el proyecto INMA se han encontrado niveles bajos de Pb en sangre del cordón umbilical, con una media geométrica de 1,06 µg/dL y con más del 99,9% de las muestras con niveles inferiores al valor de referencia señalado ³¹. Estos bajos niveles de Pb encontrados podrían estar indicando una correcta gestión del control de las fuentes de Pb, fundamentalmente la procedente del uso de gasolinas con Pb ³¹. Por otro lado, no puede perderse de vista que distintos autores como Lanphear¹⁹, Canfield³ y Carlisle³⁸ han encontrado efectos en el desarrollo cognitivo en niños seguidos desde los 3 años hasta los 10, en distintas cohortes internacionales con niveles de Pb en sangre por debajo de los 10 µg/dL.

La USEPA ²¹ recomienda que los niveles de MeHg no superen los 5,8 µg/L (6,4 µg/L cuando se expresa en Hg-T). Sin embargo, los niveles encontrados en las nuevas cohortes INMA, muestran una media de 8,2 µg/L de Hg-T, asociados fundamentalmente al consumo de pescado azul grande ³², aunque, y tras ajustar por el consumo de pescado en análisis multivariante, no se ha observado una asociación negativa significativa entre los niveles de Hg-T y un retraso en el desarrollo cognitivo o psicomotor de los niños. En la cohorte de Granada se presentaron resultados en los que el desarrollo neuropsicológico se asoció negativamente con los niveles de Hg-T mayores a 1 µg/g, ajustados al consumo de pescado ³⁵. La información hasta ahora disponible sobre el efecto de la exposición prenatal a Hg-T en el desarrollo cognitivo de los niños es insuficiente, sobre todo a edades tempranas. Esta ausencia de homogeneidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios de cohortes puede ser debida a algún factor no controlado que esté influenciando sobre la relación entre la exposición a mercurio y el desarrollo cognitivo. Esto sugiere la necesidad de continuar la evaluación neuropsicológica de los niños durante la infancia, con el fin de detectar posibles efectos tardíos debidos a una exposición prenatal o en la primera infancia.

La relación entre los niveles de Hg, el consumo de pescado durante el embarazo y el desarrollo cognitivo durante la infancia puede resultar paradójica, ya que no siempre camina en la misma dirección. Así, Méndez y col. encontraron una relación positiva entre el consumo de pescado moderado (2-3 veces/semana) durante el embarazo y el desarrollo neuropsicológico en el grupo de niños con lactancias menores a 6 meses de la cohorte de Menorca ³⁴. La posible interpretación del efecto beneficioso del consumo de pescado moderado en este grupo se fundamenta en múltiples beneficios del ácido docosahexaenoico (DHA) sobre el desarrollo cerebral durante la fase prenatal y postnatal inicial ³⁹. En la fase prenatal, la vía de entrada de este ácido graso es la ingesta de pescado de la madre embarazada, mientras que en su fase postnatal la vía principal es la lactancia materna. De este modo, cabría la interpretación de que la ingesta de pescado es una fuente de ácidos grasos poliinsaturados altamente beneficiosos para el desarrollo cerebral, pero que consumos elevados, de ciertas especies en particular, podrían presentar riesgos por la elevada exposición a Hg. Del mismo modo, el DHA aportado durante la lactancia materna, muestra un efecto protector con respecto a la asociación negativa entre distintos contaminantes estudiados por el proyecto INMA y desarrollo neuropsicológico ^{11,29}.

En conclusión, los niveles de contaminación presentes actualmente en las áreas de estudio del Proyecto

INMA podrían suponer un efecto perjudicial en el desarrollo neuropsicológico en la primera infancia. La principal complejidad en la detección de estos efectos estriba principalmente en la compleja naturaleza biopsicosocial del desarrollo neuropsicológico infantil, lo que hace difícil la identificación de variables relevantes, conocer su grado de implicación y la interacción entre ellas. El proyecto INMA ha de tener en cuenta y profundizar en futuros análisis las complejas interacciones y mecanismos que puedan favorecer o desfavorecer el desarrollo de la salud en la infancia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quisieran agradecer en primer lugar a los participantes del estudio, por su generosa colaboración. Una lista completa de los investigadores del proyecto INMA se puede encontrar en el siguiente enlace:

http://www.proyectoinma.org/presentacion-inma/listado-investigadores/en_listado-investigadores.html a los que los autores desean hacer llegar sus agradecimientos por su colaboración y trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grandjean P, Herz KT. Methylmercury and Brain Development: Imprecision and Underestimation of Developmental Neurotoxicity in Humans. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011 Jan-Feb;78(1):107-18.
2. Ramon R, Ballester F, Rebagliato M, Ribas N, Torrent M, Fernandez M, et al. La Red de Investigación Infancia y Medio Ambiente (Red INMA): Protocolo de Estudio. *Rev Esp Salud Publica*. 2005 Mar-Apr;79(2):203-20.
3. Canfield RL, Henderson CR, Jr., Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1517-26.
4. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006 Dec;368(9553):2167-78.
5. National Research Council. *Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment*. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
6. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Berube A, Yang QY, Liu SL, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B-Critical Reviews*. 2008;11(5-6):373-517.
7. Bayley N. *The Bayley Scales of Infant Development*. New York: Psychological Corporation; 1969.
8. Gladen B, Rogan W. Decrements on 6-month and 1-year Bayley scores and prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure.

- American Journal of Epidemiology. 1988 Oct;128(4):912-.
9. Winneke G, Bucholski A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Walkowiak J, et al. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicology Letters*. 1998 Dec;103:423-8.
 10. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*. 2001 Nov;358(9293):1602-7.
 11. Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, et al. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e580-5.
 12. Park HY, Park JS, Sovcikova E, Kocan A, Linderholm L, Bergman A, et al. Exposure to Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in the Prenatal Period and Subsequent Neurodevelopment in Eastern Slovakia. *Environmental Health Perspectives*. 2009 Oct;117(10):1600-6.
 13. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, et al. Congenital poisoning by polychlorinated-biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*. [Article]. 1988 Jul;241(4863):334-6.
 14. Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, Zhou HB, et al. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *American Journal of Epidemiology*. 2003 Mar;157(6):485-92.
 15. Wilhelm M, Ranft U, Kramer U, Wittsiepe J, Lemm F, Furst P, et al. Lack of neurodevelopmental adversity by prenatal exposure of infants to current lowered PCB levels: Comparison of two German birth cohort studies. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues*. 2008;71(11-12):700-2.
 16. Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect*. 2006 May;114(5):773-8.
 17. Wigg NR. Low-level lead exposure and children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2001 Oct;37(5):423-5.
 18. Grandjean P. Even low-dose lead exposure is hazardous. *Lancet*. 2010 Sep;376(9744):855-6.
 19. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurstl P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2005 Jul;113(7):894-9.
 20. Kim Y, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al. Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology*. 2009 Jul;30(4):564-71.
 21. US-EPA. Mercury. Human exposure. 2007 [July 8 2011]; Available from: <http://www.epa.gov/mercury/exposure.htm>.
 22. Crump KS, Kjellstrom T, Shipp AM, Silvers A, Stewart A. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: Benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis*. 1998 Dec;18(6):701-13.
 23. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*. 1997 Nov-Dec;19(6):417-28.
 24. Evans H. Mercury. In: Rom WN, editor. *Environmental and Occupational Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1988. p. 997-1003.
 25. Spulber S, Rantamaki T, Nikkila O, Castren E, Weihe P, Grandjean P, et al. Effects of Maternal Smoking and Exposure to Methylmercury on Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Umbilical Cord Serum. *Toxicological Sciences*. 2010 Oct;117(2):263-9.
 26. Guxens M B, F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardón A, Torrent M, Vioque J, Sunyer J on behalf of INMA Project. Cohort Profile: The INMA – Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2).
 27. Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Marina LS, Basterrechea M, Lertxundi A, et al. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere*. 2011 Jan;82(1):114-20.
 28. Llop S, Ballester F, Vizcaino E, Murcia M, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, et al. Concentrations and determinants of organochlorine levels among pregnant women in Eastern Spain. *Science of the Total Environment*. [Article]. 2010 Nov;408(23):5758-67.
 29. Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Julvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect*. 2007 Mar;115(3):447-50.
 30. Lertxundi N, Lertxundi A, Gascón M, Guxens M, Rabagliato M, Ballester F, et al. Organochlorine exposure during pregnancy and neurodevelopment in preschool children. 2011. Abstracts of the 23rd Annual Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE). September 13 - 16, 2011, Barcelona, Spain. *Environ Health Perspect*. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.isee2011>
 31. Llop S, Aguinagalde X, Vioque J, Ibarluzea J, Guxens M, Casas M, et al. Prenatal exposure to lead in Spain: Cord blood levels and associated factors. *Science of the Total Environment*. 2011;409(11):2298-305.
 32. Ramon R, Murcia M, Aguinagalde X, Amurrio A, Llop S, Ibarluzea J, et al. Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environment International*. 2011 Apr;37(3):597-604.
 33. Llop S, Murcia M, Guxens M, Lertxundi A, Ibarluzea J, Tardón A, et al. Prenatal exposure to mercury and cognitive and psychomotor development at first year of life. 2011. Abstracts of the 23rd Annual Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE). September 13 - 16, 2011, Barcelona, Spain. *Environ Health Perspect*. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.isee2011>
 34. Mendez MA, Torrent M, Julvez J, Ribas-Fito N, Kogevinas M, Sunyer

- J. Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutrition*. 2009 Oct;12(10):1702-10.
35. Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ, Diez S, Vioque J, Ballester F, et al. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environmental Research*. 2009 Jan;110(1):96-104.
36. Ribas-Fito NR, Grimalt JO, Marco E, Sala M, Mazon C, Sunyer J. Breastfeeding and concentrations of HCB and p,p'-DDE at the age of 1 year. *Environmental Research*. 2005 May;98(1):8-13.
37. Park HY, Hertz-Picciotto I, Sovcikova E, Kocan A, Drobna B, Trnovec T. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environmental Health*. 2010 Aug;9.
38. Carlisle JC, Dowling KC, Siegel DM, Alexeeff GV. A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure. *Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*. 2009;44(12):1200-8.
39. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 Aug;82(2):281-95.
40. Mahaffey K. Mercury exposure: medical and public health issues. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005;116:127-53.