

Impacto de los tóxicos en el neurodesarrollo

LIDYA TELLERÍAS C.², ENRIQUE PARIS¹

1. Pediatra, Profesor adjunto de Pediatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Director CITUC.
2. Presidenta Sociedad Chilena de Pediatría.

Palabras clave: Neurodesarrollo, tóxicos, intoxicación, aprendizaje, trastornos.

Introducción

A diferencia de los adultos, la exposición a sustancias químicas neurotóxicas durante las **ventanas de vulnerabilidad en períodos críticos** de la organogénesis e histogénesis del cerebro puede interferir en que el niño sufra una alteración de la función cerebral de por vida o que aparezca en su etapa adulta. La exposición a tóxicos ambientales provoca alteración de los procesos del neurodesarrollo y desórdenes, con consecuencias y cambios profundos y permanentes, e incapacidades perdurables de por vida con gran costo familiar, social y económico.

Es importante recalcar que las exposiciones tóxicas merecen una atención especial porque **son causas evitables** de daño.

Los trastornos del aprendizaje, conducta y del desarrollo en los niños son claramente el resultado de complejas interacciones entre factores ambientales (físicos, químicos, biológicos, psicológicos y sociales) y genéticos durante los períodos vulnerables del desarrollo

Algunas cifras nos indican la gravedad de la situación actual: (OMS):

Los problemas del aprendizaje pueden estar afectando entre un 5% y 10% de los niños escolares.

El número de niños en programas de educación especial clasificados con problemas del aprendizaje se incrementó en un 191% entre 1977 y 1994 en los países occidentales.

La carga que estos trastornos suponen en los niños afectados, familias y comunidades es enorme: dificultades económicas, emocionales, incremento de suicidio, abuso de sustancias, desempleo y dificultades de aprendizaje.

La investigación sobre la interacción entre las sustancias químicas ambientales y el desarrollo del niño es un área nueva de la salud pública. Hace pocos años que se comienzan a comprender los efectos potenciales sobre la salud y sobre el desarrollo del niño y a relacionarlos con las exposiciones a tóxicos ambientales. Las consecuencias de estos desórdenes del desarrollo, que son irreversibles, pueden ser trágicas. En las últimas dos décadas, ha habido una explosión de investigaciones neurobiológicas, que han permitido una mejor comprensión de la especial vulnerabilidad del desarrollo del sistema nervioso del embrión y del niño a los cambios del ambiente. Ante cambios sutiles en las concentraciones de sustancias químicas normales, como hormonas o la presencia de agentes tóxicos externos, como metales pesados o sustancias químicas sintéticas; se pueden producir cambios profundos y permanentes en el desarrollo del sistema nervioso, que pueden llevar al deterioro del rendimiento mental y a alteraciones en el sistema reproductor.

Los problemas de aprendizaje, madurez y

Correspondencia a:
Enrique Paris
E-mail: paris@med.puc.cl

comportamiento en los niños son, claramente, resultado de complejas interacciones entre factores genéticos, químicos y del medio social que intervienen durante los períodos vulnerables del desarrollo. Los efectos negativos sobre el neurodesarrollo son una **causa evitable** de daño.

Sustancias neurotóxicas

Sustancias neurotóxicas son aquellas capaces de provocar efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico y los órganos de los sentidos.

Entre estos efectos se encuentran: Desórdenes de aprendizaje, retraso madurativo, autismo, problemas de conducta, déficit en la atención e hiperactividad; náuseas, mareos, vértigos, irritabilidad, euforia, descoordinación de movimientos, alteraciones de la memoria y del comportamiento y alteraciones de los nervios periféricos.

Las sustancias neurotóxicas interfieren directa o indirectamente en los procesos del neurodesarrollo: directamente aceleran o retardan los procesos y alteran la formación de mielina, potenciándose con las deficiencias nutricionales en el período del desarrollo y el lugar del cerebro donde se estén llevando adelante los procesos. En este sentido, hay que tener en cuenta que existen períodos críticos de vulnerabilidad donde la exposición puede tener impacto sobre la función cerebral de por vida.

De la exposición al mismo agente tóxico pueden resultar efectos diferentes sobre el aprendizaje y la conducta; esto depende de la acción indirecta sobre la función placentaria y de si los agentes tóxicos actúan como disruptores endocrinos y alteran la acción o metabolismo de las hormonas.

En la actualidad, decenas de miles de productos químicos están disponibles en el mercado: se contabilizan 100 mil en la Unión Europea y 80 mil en Estados Unidos. Sin embargo, menos de la mitad fueron sometidos a pruebas de evaluación de su toxicidad.

En el 80% de ellos no hay ninguna información disponible sobre los efectos que esas sustancias podrían tener sobre el desarrollo del cerebro del niño. Cinco productos (plomo, arsé-

nico, bifenilos policlorados) y solventes como el tolueno, tienen una neurotoxicidad conocida que afecta al desarrollo. Otros tres (manganeso, fluoruros y percloratos) son sospechosos de causar problemas de memorias, desórdenes del comportamiento y retardos intelectuales.

Alrededor de casi 10 000 sustancias químicas se encuentran actualmente en el comercio y cada año se incorporan de 2 000 a 3 000 nuevas sustancias. El grado en el cual estas exposiciones interrumpen el desarrollo humano y de la vida silvestre es un asunto de considerable importancia y preocupación. La información acerca del potencial neurotóxico de la mayoría de estas sustancias es desconocida, y está virtualmente ausente. Para las relativamente escasas sustancias de las que disponemos datos de neurotoxicidad (< 0,4% del total) se han usado los test animales para predecir los riesgos de exposición humana.

Un gran número de compuestos químicos interfieren con el desarrollo normal del cerebro, entre ellos se incluyen metales pesados, alcohol y otros solventes, nicotina, narcóticos, cocaína, marihuana, algunos medicamentos, pesticidas; los neurotóxicos pueden alterar el desarrollo y funciones del cerebro de manera específica y de forma permanente. Unos pocos han sido ampliamente estudiados: plomo, mercurio, algunas drogas como alcohol, nicotina, cocaína, opiodes, mientras que sobre la mayoría se ha hecho una investigación mínima.

¿De qué sustancias hablamos?

Plomo

La exposición al plomo provoca importantes efectos sobre la salud: problemas de aprendizaje, déficit de coeficiente intelectual y de atención, impulsividad, violencia, hiperactividad, agresión, patrones de comportamiento delictivo. Esto se debe a que el plomo puede destruir el sistema inhibitorio de la agresión.

El nivel de absorción de este metal depende de factores como la dieta: el plomo y calcio se unen a los mismos receptores (un niño sin calcio disponible absorbe más plomo y también un niño con anemia ferropriva).

La exposición al plomo puede ser: transpla-

centaria, por leche materna, polvo de habitación, pinturas, bencinas con plomo, suelos contaminados, latas de alimentos y bebidas, soldaduras, tinturas, maquillaje.

Mercurio

Los efectos de la exposición al mercurio van desde las dificultades visuales hasta el retraso en la adquisición del lenguaje, déficit en la atención o problemas de memoria y también disfunciones motoras.

Se calcula que aparece retraso psicomotor en un niño nacido de una madre que tiene entre diez y veinte partes por millón de metilmercurio en el cabello. La exposición al mercurio puede ser: transplacentaria, por leche materna, agua: se acumula en la cadena trófica acuática; pescado (más alto en predadores: por ejemplo, está presente en atún y tiburón de mar, dorado y surubí de río).

Actualmente, se está trabajando en conjunto con países del Cono Sur: Argentina, Bolivia, Brasil, Paraguay y Uruguay en un proyecto de eliminación de mercurio, para ello primero debemos tener la información de cuanto mercurio tenemos en los propios hogares, lugares de trabajo (termómetros, esfingomanómetros) y motivar a las autoridades a reemplazarlos por aparatos digitales.

Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP's)

Son sustancias químicas sintéticas, producto y subproducto de la actividad humana. Entre ellos se destacan: aldrin, dieldrin, endrin, clordane, DDT, heptacloro, mirex, toxafeno, hexaclorobenceno, bifenilos policlorados (PCB's), dioxinas, furanos.

Son ubicuos y se encuentran en agua superficial y potable; y en los alimentos como residuos derivados del uso de plaguicidas del suelo contaminado: se concentran en la cadena trófica acumulándose en el tejido graso de los animales y en los productos grasos eliminados (carnes rojas, pescados y lácteos). Los COP's tienen efectos severos sobre la salud: son cancerígenos, alteran el funcionamiento del sistema inmunológico, afectan el sistema reproductivo, producen trastornos en el neurodesarrollo, aunque el efecto no está relaciona-

do con la dosis sino fuertemente al momento de exposición.

Atraviesan la placenta, la exposición se da desde la concepción.

Plaguicidas organoclorados: DDT, dieldrin, heptacloro, la exposición a estos tóxicos genera hiperactividad, coordinación disminuida, alteraciones de la memoria, habilidad disminuida para dibujar. La exposición se concreta por vía transplacentaria, leche materna, alimentos, agua y aire.

Un estudio realizado por la Universidad de Arizona (Elizabeth Gillette, 1998) en una comunidad Yaqui mejicana expuesta a plaguicidas, mostró severos daños en el neurodesarrollo de los niños.

Dioxinas y PCB's (policlorobifenilos)

Constituyen un grupo de hidrocarburos tricíclicos aromáticos. Están omnipresentes en cualquier parte del planeta y la dispersión atmosférica es su principal medio de transporte hasta depositarse en el ecosistema animal.

Aunque, en teoría, se pueden formar por procesos naturales como los incendios forestales, la presencia de variedades tóxicas en el medio ambiente es de origen predominantemente antropogénico. A pesar de que nunca se han fabricado de manera intencionada, se forman como subproductos no deseados en los procesos térmicos y químicos entre 250 y 400 °C en presencia de cloro, bromo, flúor, y compuestos orgánicos alifáticos o aromáticos en diversos procesos industriales.

Estas sustancias están incluidas en el grupo de "las doce sucias" del Convenio Internacional de Estocolmo sobre tóxicos persistentes bioacumulables (TPB), en donde se insta a su paulatina eliminación (Anexo).

Los efectos a la exposición de estas sustancias son: problemas de aprendizaje, déficit de atención, problemas de memoria, hiperactividad, disfunción psicomotora. La exposición puede ser transplacentaria, por leche materna, tierra y polvo contaminados, y alimentos.

Los PCB's son químicos muy estables que se utilizan como lubricantes, aislantes en revestimientos, materiales eléctricos y en transformadores.

Dioxinas y furanos: tienen una estructura

muy similar a los PCB's, se emiten en el ambiente durante la síntesis de PVC, tratamiento de la pulpa y blanqueo de papel, incineración de productos con cloro, quema de basura a cielo abierto. Quema de neumáticos y plásticos.

La vulnerabilidad de los niños

Es muy importante destacar que los efectos tóxicos de todas estas sustancias afectan especialmente a los niños porque, en primer lugar, están expuestos desde la concepción. Además tienen menos habilidad detoxificante, ingieren más agua y alimento y consumen más aire en relación a un adulto. Juegan en el suelo, alfombras y pasto en permanente contacto con tóxicos. Habitan edificios públicos, como escuelas, que son tratados con sustancias químicas, y en general no discernen cuándo están en peligro y muchas veces no están capacitados para evitarlo.

Algunas evidencias

Los primates expuestos a dioxinas durante la gestación a través de la dieta materna muestran déficit en el aprendizaje.

Efectos similares sobre el aprendizaje y el comportamiento, inclusive hiperactividad, se producen en los primates expuestos al PCB poco tiempo después del nacimiento.

Los roedores expuestos prenatalmente a PCB desarrollaron discriminación visual reducida, alteraciones del nivel de actividad y deterioro del aprendizaje.

Estudios en humanos

A finales de la década de los sesenta dos episodios de exposición humana accidental a PCB mediante aceite de arroz contaminado en Japón y Taiwán provocaron efectos graves en el desarrollo de niños expuestos prenatalmente. El feto era mucho más sensible que las madres y se observaron numerosas anomalías, como bajo peso al nacer, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia gingival, edema palpebral y alteraciones en la dentición. La toxicidad neurológica incluía desde alteraciones conductuales, hiperactividad, hasta déficit del coeficiente intelectual.

En lactantes y niños pequeños, la exposición prenatal a PCB está asociada con una variedad de alteraciones cognitivas (reducción de la memoria y atención, disminución de la capacidad verbal y en el procesamiento de la información), retraso del desarrollo psicomotor y alteraciones emocionales y conductuales (disminución del déficit de atención sostenida y concentración, y del juego de alto nivel, aumento de la conducta introvertida y deprimida, e hiperactividad).

Mecanismos de toxicidad neurológica

No hay una comprensión completa de los mecanismos de acción de las dioxinas y PCB en el desarrollo neurológico fetal e infantil. Debido a sus características químicas similares y coexistencia en los organismos, es difícil la distinción entre sus efectos tóxicos en los estudios epidemiológicos humanos.

Muchos PCB que no se adhieren fácilmente al receptor Ah tienen actividad biológica y neurotóxica al interferir en las hormonas tiroideas por numerosos mecanismos, incluyendo el incremento de metabolismo y excreción a través de la inducción enzimática, interfiriendo en la transcripción genética mediada por las hormonas tiroideas y, posiblemente, desplazándola de sus proteínas transportadoras. Los niveles maternos elevados de PCB están asociados con disminuciones significativas en la tiroxina total, tanto en la madre como en el niño, así como con niveles más elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) en la descendencia. A pesar de que las exposiciones prenatales a PCB reducen los niveles de tiroxina, la síntesis de proteínas que depende de estas hormonas y que se realiza en el cerebro no se ve afectada por las dosis utilizadas³¹⁻³⁴. Alteran los niveles normales de neurotransmisores en el cerebro, como la dopamina, aunque la naturaleza del cambio depende de la estructura del PCB^{35,36}.

Comentarios

Más de diez millones de productos con los que convivimos diariamente contienen sustancias químicas: aún no conocemos la toxicidad

de la mayoría de ellos, muchos son identificados como neurotóxicos con efectos por exposición crónica a muy bajas dosis, tan bajas que a veces son difíciles de detectar en el ambiente. El problema es que los niños son muy vulnerables a los tóxicos desde su concepción (generalmente las dosis de exposición tóxica se calculan para adultos de 70 kg), tienen menor habilidad detoxificante, ingieren más agua y alimento, y consumen más aire en relación con su peso corporal que un adulto, juegan en el suelo, alfombras o en el pasto que son reservorios de polvo o plaguicidas y habitan en edificios públicos (escuelas) que son frecuentemente tratados con insecticidas. Los niños no pueden, además, discernir cuándo están ante una situación de peligro tóxico y pueden no estar capacitados para evitarla o escapar de ella. Si podemos entender el papel que juegan las sustancias químicas ambientales en los desórdenes del neurodesarrollo, avanzaremos concretamente hacia la prevención de estos problemas. Reconociendo la etiología podremos reducir la incidencia, limitando o eliminando la exposición a sustancias neurotóxicas, regulando su uso o buscando sustituidas por alternativas más seguras.

Es fundamental implementar las Unidades de Salud ambiental Pediátricas y promover la historia clínica ambiental pediátrica para identificar y prevenir a los niños en riesgo de exposición a neurotóxicos³⁸.

Podemos concluir con certeza que, en una población dada, la exposición durante el desarrollo a niveles altos de plomo daña las funciones cognitivas y la conducta, pero no podremos definir el grado en que esas funciones son afectadas en un niño determinado por exposición a plomo. Esto es porque tanto la función cognitiva como el comportamiento, son el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y medioambientales (físicos, químicos, biológicos y sociales).

De preferencia debemos aprender cuanto podamos de la información disponible de carácter poblacional, PREVENIR exposiciones a datos potenciales.

Tenemos el deber de velar, cuidar y tutelar la salud de los niños.

Somos los profesionales vigilantes de las agresiones ambientales de la infancia.

¿Qué podemos hacer los pediatras?

¿Qué consejos podemos dar a los padres?

- Aprender qué fuentes potenciales de exposición a estas sustancias existen en nuestra área de salud.
- Estudiar, promover y divulgar los efectos en la salud de los niños.
- Identificar estas sustancias en el ambiente y eliminarlas.
- Recomendar lactancia materna.

Anexo.

La declaración de Brescia sobre prevención de la neurotoxicidad de los metales. Brescia, Italia

El Comité Científico sobre Neurotoxicología y Psicofisiología y el Comité Científico sobre Toxicología de Metales de la Comisión Internacional de Salud Ocupacional (ICOH) convocaron a un Taller Internacional sobre Neurotoxicidad de Metales:

Plomo, Mercurio y Manganeseo, Desde la Investigación a la Prevención (NTOXMET) los días 17 y 18 de Junio de 2006 en la Universidad de Brescia, Italia. Participaron científicos y médicos de 27 países. Se presentaron datos sobre fuentes, destino y distribución ambiental, exposición humana, neurotoxicidad clínica y subclínica, toxicidad sobre el de-

sarrollo, epidemiología, evaluación de riesgos y perspectivas para la prevención. Se describieron y discutieron estudios en curso y futuros.

Para cada uno de los metales se realizó un reconocimiento inicial de la neurotoxicidad que ocurre en el contexto de la exposición a altas dosis.

Al cierre de las sesiones del Taller Internacional de Brescia fueron adoptadas por consenso las siguientes Recomendaciones sobre la Prevención de la Neurotoxicidad de los Metales:

1. Intensificar la atención en las alertas tempranas de neurotoxicidad. Las observaciones clínicas o

los datos toxicológicos que sugieran la existencia de neurotoxicidad (incluyendo toxicidad subclínica y del desarrollo) deben ser tomados muy seriamente. Tales observaciones deberían llevar a la consideración de prudentes acciones de prevención.

2. Todos los países deberían revisar los usos del plomo, incluyendo su reciclado, y especialmente aquellos que contribuyen a la exposición humana y ambiental, tales como el uso en juguetes, pinturas, cañerías de agua, materiales de construcción, soldaduras, electrónicos, medicamentos y cosméticos. Debería evitarse la transferencia de estos productos de un país a otro. Este abordaje ha sido adoptado exitosamente en la Unión Europea y es necesario que se extienda a todo el mundo.

3. En particular, y sin demora, debe eliminarse el tetraetilo de plomo como aditivo de las naftas en todas las naciones. La remoción del plomo orgánico de los combustibles ha reducido en más del 90% los niveles de plomo en sangre de las poblaciones de los países industrialmente desarrollados, y este éxito se está repitiendo actualmente en algunos de los países en desarrollo. Esta acción representa uno de los mayores triunfos de la salud pública del pasado siglo XX y requiere ser generalizado a todas las naciones del mundo.

4. Se requiere con urgencia la reducción de los estándares actuales de exposición a plomo. Los mismos han sido establecidos hace muchos años y no reflejan los avances recientes en el conocimiento científico acerca de los efectos tóxicos observados con niveles de exposición inferiores a dichos estándares. El Taller de Brescia recomienda que:

- Para los niños: el nivel de acción que debería disparar los esfuerzos de prevención de la comunidad para reducir las fuentes de exposición, debería ser inmediatamente reducido a 50 µg/L en todas las naciones del mundo. Este valor se propone como un nivel temporario, ya que su reducción puede ser considerada en el futuro a la luz de nuevas evidencias que se acumulen sobre la toxicidad a niveles de plumbemia aún menores. Esta reducción del nivel de acción de plumbemia reducirá la incidencia de neurotoxicidad subclínica en niños así como las consecuencias tardías de la toxicidad del desarrollo.
- Para los trabajadores industriales: el estándar para

plumbemia debería ser reducido inmediatamente a 300 µg/L en todos los países del mundo. Una consideración adicional debería darse para una posterior reducción de este estándar a 200 µg/L y aún menor en los años subsiguientes. Esta disminución del estándar de exposición reducirá la incidencia de la neurotoxicidad subclínica y otros efectos tóxicos durante la vida laboral y responde a la nueva documentación presentada en este Taller acerca del riesgo aumentado de demencia en los últimos años de la vida como consecuencia de la exposición a largo plazo al plomo.

- Para mujeres trabajadoras industriales en edad reproductiva: El estándar para plumbemia debería ser inmediatamente reducido al mínimo obtenible en todos los países del mundo, preferentemente a 50 µg/L, un nivel consistente con el estándar recomendado para niños. El plomo atraviesa libremente la placenta desde la sangre materna hacia la circulación fetal y penetra en el cerebro en desarrollo donde causa injuria cerebral prenatal. Esta disminución recomendada en los niveles de exposición maternos, reducirá la incidencia de neurotoxicidad fetal en los descendientes de las mujeres trabajadoras.

5. La exposición al metilmercurio de las mujeres embarazadas y en edad reproductiva debe ser reducida para prevenir la neurotoxicidad fetal subclínica. Es fuerte la evidencia sobre la exposición prenatal a metilmercurio como causa de neurotoxicidad fetal. En la mujer embarazada, el consumo de pescado con elevadas concentraciones de mercurio, es la ruta de exposición primaria. Más del 50% del mercurio en el pescado puede ser de origen industrial. Las estrategias recomendadas por el Taller de Brescia para reducir la exposición a mercurio son las siguientes:

- Todas las naciones deberían revisar los usos industriales, los procesos de reciclado y toda otra fuente industrial de ingreso al ambiente del mercurio, todos los usos no esenciales deberían ser eliminados y se deberían controlar las emisiones. Este abordaje ha sido exitosamente introducido en la Unión Europea y es promovido activamente por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente.
- Deberían reducirse las emisiones de mercurio originadas por las centrales eléctricas que queman carbón.
- Todas las plantas de cloro-álcali del mundo de-

berían ser convertidas urgentemente a tecnologías alternativas que no estén basadas en mercurio, y asegurar la disposición final de los residuos y los depósitos de mercurio.

- La minería de oro con mercurio debe ser controlada, se deben hacer cumplir las normas de seguridad y promover tecnologías alternativas.
- Se deben desarrollar advertencias alimentarias efectivas y con significados culturalmente apropiados para limitar el consumo durante el embarazo de pescado contaminado con metilmercurio. Deberían hacerse recomendaciones sobre dietas saludables, a base de pescado y otros productos de mar que contengan niveles mínimos de contaminación, teniendo en cuenta los contenidos de nutrientes y la disponibilidad.

6. Se debe reducir la exposición al manganeso de las mujeres embarazadas y los niños pequeños para prevenir la neurotoxicidad subclínica. En Brescia fueron presentados importantes y nuevos datos de neurotoxicidad del manganeso. En trabajadores adultos, estos datos sugieren que el manganeso produce neurotoxicidad subclínica a niveles de exposición por debajo de aquellos que producen parkinsonismo. En los niños, la evidencia a partir de dos estudios epidemiológicos recientes, sugieren que la exposición al manganeso en la vida temprana causa neurotoxicidad subclínica del desarrollo.

7. En todas las naciones del mundo debería suspenderse inmediatamente la adición de compuestos orgánicos de manganeso a las naftas. Los datos presentados en el Taller de Brescia aumentan la gravedad de la preocupación sobre la probabilidad que la adición de manganeso a las naftas pudieran causar una toxicidad generalizada sobre el desarrollo similar a la que causó la adición en todo el mundo del tetraetilo de plomo. A la luz de esta información, sería extremadamente imprudente el agregado de manganeso a las naftas.

8. Los estándares de exposición al manganeso deben ser reconsiderados. Los estándares para manganeso en agua de bebida, en muchos países no están basados en riesgos para la salud, y aquellos que están vigentes no protegen contra la neurotoxicidad del desarrollo resultante de la exposición intrauterina y en la vida postnatal temprana. Los estándares actuales de exposición ocupacional tam-

bién podrían no proteger a los trabajadores contra la neurotoxicidad subclínica. Debería adoptarse un límite de concentración de manganeso en aire o en polvo total respirable de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para proteger a los trabajadores de la exposición prolongada y los efectos consecuentes a largo plazo.

9. Deben considerarse los impactos económicos de la neurotoxicidad causada por metales. Los costos de la toxicidad pueden ser mucho mayores que los costos del control de la contaminación. La mayor contribución a estos costos es el daño al desarrollo del sistema nervioso central. Esta injuria puede dar como resultado una pérdida de por vida de las capacidades intelectuales y motoras, trastornos psicológicos y de la conducta permanentes. Estos efectos pueden producir una reducción de la productividad económica que afectará a toda la sociedad en su conjunto, con grandes impactos económicos. Los costos de la contaminación se repiten anualmente en cada cohorte de recién nacidos expuestos, de adultos y de ancianos, mientras que los costos del control de la contaminación son costos que se realizan en una única vez.

10. Existe una gran necesidad de continuar con las investigaciones sobre la neurotoxicidad de los metales. Los estudios recientes sobre neurotoxicidad de cada uno de los metales, que han sido discutidos en el Taller de Brescia, nos permiten anticipar que pueden esperarse efectos dañinos para la salud a niveles de exposición más bajos que aquellos que previamente eran considerados seguros, en la medida que se realicen mayores estudios usando medidas más sensibles de exposición y de efecto, así como mejores técnicas estadísticas.

- a. Para plomo, mercurio y manganeso, todavía queda mucho por conocer acerca de las consecuencias tardías de la toxicidad sobre el desarrollo y la exposición prolongada de los adultos a bajos niveles, como causas posibles de degeneración neurológica. Estas investigaciones son críticas tanto para guiar las futuras investigaciones sobre los metales como paradigmas de los contaminantes neurotóxicos, como para orientar los programas de prevención.
- b. Se necesitan estudios prospectivos de cohortes a partir del nacimiento, paralelamente al estudio sobre adultos y ancianos con una evaluación retrospectiva de la exposición.

- c. También se requieren investigaciones neurotoxicológicas, incluyendo aquellas sobre la neurotoxicología del desarrollo, para aquellos metales no considerados en el Taller de Brescia, en particular arsénico y aluminio, así como las interacciones con elementos esenciales, pesticidas y contaminantes orgánicos persistentes.
- d. Son necesarias investigaciones sobre factores genéticos y otros factores que contribuyen a la susceptibilidad para la toxicidad de los metales.
- e. También se requieren estudios sobre los diversos determinantes del ambiente donde crecen los niños, incluyendo la situación social, los cuales pueden modificar los indicadores de exposición a metales neurotóxicos y subsecuentemente la magnitud de los efectos sobre el neurodesarrollo.
- f. Se necesitan investigaciones sobre las consecuencias potenciales del calentamiento global para la exposición humana a metales neurotóxicos, especialmente mercurio.

Firmantes (Comité Organizador del NTOXMET Workshop)

- Philip Landrigan, MD, MSc, Profesor Member of the ICOH Scientific Committees on Toxicology of Metals and Neurotoxicology and Psychophysiology. President of Collegium Ramazzini. Chairman of Department of Community and Preventive Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA.
- Mónica Nordberg, PhD, Profesor Chair of the

ICOH Scientific Committee on Toxicology of Metals. Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

- Roberto Lucchini, MD, Profesor Chair of the ICOH Scientific Committee on Neurotoxicology and Psychophysiology and member of the Scientific Committee on Toxicology of Metals. Institute of Occupational Health, University of Brescia Brescia, Italy.
- Gunnar Nordberg, MD, PhD, Profesor Past Chair of the ICOH Scientific Committee on Toxicology of Metals. Department of Public Health and Clinical Medicine Environmental Medicine, Umea University, Umea, Sweden.
- Philippe Grandjean, MD, Profesor Member of the ICOH Scientific Committees on Toxicology of Metals and Neurotoxicology and Psychophysiology. Institute of Public Health. University of Southern Denmark, Odense, Denmark.
- Anders Iregren, PhD, Profesor Past Chair of the ICOH Scientific Committee on Neurotoxicology and Psychophysiology. National Institute for Working Life, Chemical Risk Assessment, Stockholm, Sweden.
- Lorenzo Alessio, MD, Profesor Member of the ICOH Scientific Committee on Toxicology of Metals. Director of the Institute of Occupational Health, University of Brescia, Brescia, Italy.

Referencias

- 1.- *AAMMA*; Suplemento del Diario del Mundo Hospitalario "Boletín de Temas de Salud" de la Asociación de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires, Año 10, N° 93, Noviembre del 2003.
- 2.- *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 429-36.
- 3.- *Ortega García J A, Ferris i Tortajada J, Cánovas Conesa A, et al*: Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 140-9.
- 4.- *Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, Cánovas Conesa A, García i Castell J*: Neurotóxicos medioambientales (II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 182-92.
- 5.- *Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, López Andreu JA, et al*: El pediatra y la incineración de residuos sólidos. Conceptos básicos y efectos adversos en la salud humana. *Rev Esp Pediatr* 2001; 57: 473-90.
- 6.- *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*: Department of Health and Human Services, Public Health Service. Toxicological profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). Atlante, Ga, 2000. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.html>.
- 7.- *Patandin S, Dagnelie PC, Mulder PG, Op de Coul E, Van der Veen JE, Weisglas Kuperus N*, Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breastfeeding, toddler, and long-term exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 45-51.
- 8.- *Schechter A, Ryan JJ, Masuda Y, et al*: Chlorinated and brominated dioxins and dibenzofurans in human tissue following exposure. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 135-47.

- 9.- *Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, Ortí Martín A, et al:* Contaminantes medioambientales en la alimentación. *Pediatr Integral* 2002; 5: 69-76.
- 10.- *Schantz SL, Bowman RE:* Learning in monkeys exposed perinatally to 2, 3, 7, 8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 13-9.
- 11.- *Rice DC, Hayward S:* Effects of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on nonspatial discrimination reversal and delayed alternation performance. *Neurotoxicol* 1997; 18: 479-94.
- 12.- *Rice DC:* Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ Res* 1999; 80: 113-21.
- 13.- *Bowman RE, Heironimus MP, Barsotti DA:* Locomotor hyperactivity in PCB exposed rhesus monkeys. *Neurotoxicol* 1981; 2: 251-68.
- 14.- *Levin ED, Schantz SL, Bowman RE:* Delayed spatial alteration deficits resulting from perinatal PCB exposure of monkeys. *Arch Toxicol* 1988; 62: 267-73.
- 15.- *Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Bernhoft A, Engen P, Sagvolden T:* Behavioral effects of pre and postnatal exposure to individual polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Environ Toxicol Chem* 1995; 14: 967-76.
- 16.- *Lilienthal H, Winneke G:* Sensitive periods for behavioral toxicity of polychlorinated biphenyls: Determination by crossfostering in rats. *Fundament Appl Toxicol* 1991; 17: 368-75.
- 17.- *Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, et al:* Congenital poisoning by poly-chlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-8.
- 18.- *Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ:* Cognitive development of Yu-Cheng children prenatally exposed to heated graded PCBs. *JAMA* 1992; 268: 3.213-8.
- 19.- *Lonky E, Reihman J, Darvill T:* Neonatal behavioral assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish. *J Great Lakes Res* 1996; 22: 198-212.
- 20.- *Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK:* Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984; 105: 315-20.
- 21.- *Patandin S, Koopman-Esseboom C, De Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ:* Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutchchildren. *Pediatr Res* 1998; 44: 538-45.
- 22.- *Jacobson JL, Jacobson SW:* Effects of in utero exposure to PCBs and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 38-45.
- 23.- *Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK:* The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 1985; 56: 853-60.
- 24.- *Jacobson J:* Effects of prenatal PCB exp on cognitive processing efficiency and sustained attention. *Dev Psychol* 1992; 28: 297-306.
- 25.- *Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M:* Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 1988; 113: 991-5.
- 26.- *Rogan WJ, Gladen BC:* PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 407-13.
- 27.- *Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Vander Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ:* Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*. 1996; 97: 700-6.
- 28.- *Gladen BC, Rogan WJ:* Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr* 1991; 119: 58-63.
- 29.- *Jacobson JL, Jacobson SW:* Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*. 1996; 335: 783-9.
- 30.- *Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N:* Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 1999; 134: 33-41.
- 31.- *Sewall CH, Flagler N, Vanden Heuvel JP, ClarkGC, Tritscher AM, Maronpot RM:* Alterations in thyroid function in female Sprague-Daw-leyrats following chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 132: 237-44.
- 32.- *Zoeller RT:* Effects of developmental exposure to PCBs on thyroid hormone action in the developing brain are not consistent with effects on circulating thyroid hormone. Abstract: Children's health and the environment: mechanisms and consequences of developmental neurotoxicology. Little Rock AR; octubre, 1999.
- 33.- *Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, et al:* Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res*. 1994; 36: 468-473.
- 34.- *Zoeller RT, Dowling A, Vas A:* Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-likeeffects on theexpression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinol* 2000; 141: 181-9.
- 35.- *Tilson HA:* Neurochemical effects of PCBs-an overview. *Neurotoxicol* 1997; 18: 727-44.
- 36.- *Seegal RF, Brosch KO, Okoniewski RJ:* Effects of in utero and lactational exposure of the laboratory rat to 2, 4, 2', 4' - and 3, 4, 3',4'-tetrachlorobiphenyl on dopamine function. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 146: 95-103.
- 37.- *World Health Organization:* International Program on Chemical Safety. Brominated Diphenyl Ethers, World Health Criteria 162. WHO, Ginebra, 1994.
- 38.- *Paris E, Molina H, Ríos JC:* Unidades de Pediatría Ambiental. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 supl 1: 111-6.