

## TÓXICOS AMBIENTALES Y SU EFECTO SOBRE EL NEURODESARROLLO

HUGO A. ARROYO<sup>1</sup>, MARÍA CRISTINA FERNÁNDEZ<sup>2</sup><sup>1</sup>*Servicio de Neurología Infantil, <sup>2</sup>Salud Ambiental Infantil y Hospital Sostenible, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires*

**Resumen** Los trastornos del neurodesarrollo son consecuencia de un disturbio de la función cerebral. Son frecuentes, se manifiestan con sintomatología variada, en distintos momentos de la vida y suelen ser persistentes con repercusión a nivel individual, familiar y social. La asociación de estos trastornos del desarrollo con entidades genéticas neurológicas es baja. Aunque las investigaciones apoyan un modo de herencia genética los factores epigenéticos y ambientales pueden jugar un rol importante. En los últimos años hubo un llamativo incremento de estos trastornos, especialmente del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y del trastorno generalizado del desarrollo y se comenzó a comprender y profundizar que la exposición a sustancias tóxicas ambientales puede provocar alteraciones en el neurodesarrollo y en la salud. Dentro de los factores ambientales se reconocen que la intoxicación del feto por metales pesados, especialmente plomo y mercurio, son los responsables en algunos niños de estos trastornos. Otras sustancias de amplio uso, escasa degradación y mantenimiento en la cadena alimenticia como los pesticidas, los bifenilos policlorados y ahora el reciclado de residuos electrónicos pone especialmente a lactantes y niños a riesgo y aún más en los países subdesarrollados.

**Palabras clave:** metales, compuestos metálicos, pesticidas, organofosforados, organoclorados, bifenilos policlorados, residuos electrónicos

**Abstract** *Environmental toxic and its effect on neurodevelopment.* Neurodevelopmental disorders are the result of a disturbance of brain function. They are frequent, with varied symptomatology, manifest themselves at different times of life and tend to be persistent with impact at the individual, family and social level. The association of these disorders with genetic entities is low. Although the research supports a mode of genetic inheritance, epigenetic factors and environmental factors can play an important role. In recent years there was a striking increase of these disorders especially attention deficit hyperactivity disorders and pervasive development disorder. Environmental factors such as the intoxication of the fetus by especially heavy metals lead and mercury are to blame in some children, of these disorders. Other substances of wide use, little degradation and maintenance in the food chain as pesticides, polychlorinated biphenyls and now the recycling of electronic waste put especially infants and children at risk, and even more so in the developing countries.

**Key words:** metals and metal compounds, pesticides, organophosphates, organochlorine, polychlorinated biphenyls, e-waste

Desde la antigüedad se reconoce que numerosas sustancias tóxicas son capaces de alterar el funcionamiento del sistema nervioso. Estas pueden producir sus efectos en forma aguda, ocasionando un espectro de síntomas y signos que incluyen convulsiones, confusión, trastorno de la atención y coma<sup>1</sup>. Los tóxicos también dependiendo de la edad del paciente, del período del desarrollo, del tipo y dosis del tóxico, pueden afectar al sistema nervioso en forma insidiosa produciendo síntomas inespecíficos como disturbios del estado de ánimo, fatiga, disfunción cognitiva. Estos síntomas pueden inicialmente pasar

inadvertidos y no ser relacionados con el tóxico ya que en algunas ocasiones los síntomas se manifiestan años después de la exposición al agente tóxico. Este novedoso y especial comportamiento de ciertos tóxicos se reconoce como neurotoxicidad silente. Ejemplo de esta toxicidad silente se describió con algunos plaguicidas y enfermedad de Parkinson<sup>2</sup>, y del plomo con el Alzheimer<sup>3</sup>. Diversas explicaciones han sido consideradas para esta forma retardada de toxicidad<sup>4</sup>.

Dentro de este concepto de toxicidad silente se incluye los efectos tóxicos de diversos agentes sobre el sistema nervioso en desarrollo o sea durante la vida embrionaria/fetal/postnatal y se denomina toxicidad sobre el neurodesarrollo. Los síntomas son variados y se manifiestan en diversos períodos de la vida (recién nacido, infancia, adolescencia, adultez). Los efectos observados se relacionan con el momento de exposición, ventanas de

vulnerabilidad en períodos críticos del desarrollo (organogénesis e histogénesis del cerebro) que se extiende desde la etapa embrionaria a la adolescencia, el tiempo de exposición y la sensibilidad individual, afectando el neurodesarrollo de manera específica y permanente. La exposición a un tóxico ambiental puede producirse por exposición directa o más frecuentemente por el pasaje transplacentario de sustancias tóxicas que la madre le transfiere, las que a su vez pueden o no, ser tóxicas para ella. Se incluye también a la lactancia como un período y vía de contaminación. Por lo tanto la toxicidad sobre el neurodesarrollo implica alteraciones cognitivas y en la conducta asociadas a alteraciones a nivel de la neurohistología, neuroquímica, neurofisiología y cambios dismorfológicos del SNC que ocurren en la progenie como resultado de la exposición a sustancias químicas de la madre durante el embarazo o la lactancia. Este aspecto de la neurotoxicología ha tenido un especial interés e impacto en los últimos años<sup>4-6</sup>.

Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que esta forma de neurotoxicidad ha sido subestimada<sup>7</sup>. En relación con esto, de especial interés son los efectos sobre el sistema nervioso en desarrollo de los xenobióticos, palabra que deriva del griego *xeno* ('extraño') y *bio* ('vida') y que se aplica a los compuestos cuya estructura química en la naturaleza es poco frecuente o inexistente debido a que son compuestos sintetizados por el hombre en el laboratorio. Más de 80 000 productos químicos sintéticos han sido desarrollados en los últimos 50 años y registrados en la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, pero llamativamente solo 200 han tenido una evaluación sobre su probable neurotoxicidad y pocos productos químicos de uso corriente han sido examinados en relación a los efectos sobre el neurodesarrollo<sup>8</sup>.

Recientemente se ha reconocido que 201 productos químicos son neurotóxicos en humanos y alrededor del 45% de éstos son pesticidas. Además, muchas sustancias químicas utilizadas diariamente no requieren ser evaluadas para su utilización comercial<sup>5</sup>. De 2 000 a 3 000 nuevos productos químicos son presentados para su revisión cada año, y además hay productos químicos de amplia utilización con producciones de 5 a 500 toneladas por año. Estos productos tienen la posibilidad de dispersarse en el aire, agua, cultivos y en las casas.

Durante la vida prenatal el cerebro humano se desarrolla a partir de células del ectodermo formando un complejo órgano constituido por billones de células altamente especializadas, intensamente interconectadas y específicamente localizadas. Los numerosos procesos que esto implica se producen dentro de un determinado período de tiempo y las distintas etapas se cumplen en plazos y secuencias establecidos. Si uno de estos procesos es detenido o inhibido hay pocas posibilidades para que se repare<sup>9, 10</sup>.

El SNC de alguna manera está protegido por la barrera hematoencefálica, aunque puede ser vulnerable a ciertas neurotoxinas<sup>11</sup>. A diferencia de lo que se creía, la barrera hematoencefálica es activa en el feto y recién nacido permitiendo o no el ingreso de ciertas sustancias<sup>12</sup>.

Cuando nos referimos a los trastornos del neurodesarrollo hacemos mención a un grupo amplio de trastornos motores y/o de la comunicación y/o cognitivos y/o psicológicos, sensoriales y que se manifiestan en algún momento del desarrollo. Ejemplos de estos son el autismo, el déficit de atención, los trastornos del aprendizaje, el retardo mental, los trastornos del desarrollo del lenguaje, etc. Estos trastornos tienen graves consecuencias individuales, familiares, sanitarias y socioeconómicas.

Es interesante conocer que la frecuencia de varios de estos trastornos del desarrollo ha aumentado en los últimos años<sup>13</sup>. Teniendo en cuenta los conceptos de toxicidad silente y toxicidad del neurodesarrollo, una de las preguntas aún no resuelta es ¿cuál es el papel de los contaminantes ambientales en el incremento de estos trastornos?

El déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), el retardo mental, los trastornos del espectro autista (TEA), los trastornos del aprendizaje, y la parálisis cerebral son los más importantes trastornos del neurodesarrollo.

Alrededor de 16% de la población menor de 18 años padece al menos uno de estos trastornos<sup>14</sup>. Es llamativo que varios de estos trastornos del desarrollo han mostrado un aumento de la prevalencia; por ejemplo, entre 1997 y 2008 se incrementó la prevalencia del THAD en un 30%<sup>15</sup>. El diagnóstico de THAD aumentó un 3% por año entre 1997 y 2006 y un 5.5% entre 2003 y 2007<sup>16</sup>. Algo similar, pero quizás más inquietante, es el incremento de niños con TEA que ha demostrado un incremento del diagnóstico de más de 10 veces desde el año 1980<sup>17, 18</sup>.

Diversos factores como criterios de diagnóstico más amplios, inclusión de casos que tenían otro diagnóstico, mayor conocimiento del trastorno y mayor disponibilidad de servicios pueden ser responsables de este llamativo aumento de esta patología en la población infantil. Debemos mencionar que los criterios diagnósticos según el DSM IV no se han modificado desde 1995-2000, o sea que en los últimos 13-18 años hemos utilizado herramientas diagnósticas similares. Explicar que este incremento sea la consecuencia de criterios diagnósticos más amplios parecería ser un argumento de relativo peso<sup>19</sup>. La asociación de estos trastornos del desarrollo con entidades genéticas neurológicas es baja. Diversas investigaciones apoyan un modo de herencia genética, sin embargo factores epigenéticos y ambientales pueden contribuir a este llamativo incremento así como a la variable expresividad de los trastornos<sup>20</sup>.

Desde los mecanismos epigenéticos son modificables se incrementa la posibilidad de nuevas terapias,

aunque siempre habrá que considerar su eficacia y seguridad. Más específicamente se considera que el 3% de estos trastornos puede ser consecuencia de exposición a tóxicos ambientales y que un 25% puede ser producto de la interacción de una predisposición genética con un insulto ambiental<sup>21</sup>. Por lo tanto, la prevención de los efectos de tóxicos ambientales deberá ser considerado como un punto trascendente en el abordaje de estos trastornos.

Un aspecto que debemos considerar es que todas estas investigaciones de los efectos ambientales sobre el neurodesarrollo encuentran diferentes dificultades para llegar a conclusiones no rebatibles, tales como: rol de la exposición prenatal vs. postnatal; co-exposición; factores de confusión (nivel intelectual de los padres, estímulo ambiental, ciertas dietas (ingesta de pescado), ingesta de drogas o fármacos durante el embarazo); evaluación en distintas etapas del desarrollo; dominios del desarrollo a evaluar (CI, motricidad, funciones ejecutivas,) y seguimientos prolongados<sup>22</sup>.

Se reconocen actualmente numerosos tóxicos que afectan el desarrollo (Anexo 1) y un número aún mayor se sospecha que pueden también ser neurotóxicos (Anexo 2).

## Tóxicos y neurodesarrollo

El plomo y el mercurio son los agentes más reconocidos por su acción tóxica sobre el sistema nervioso y especialmente sobre el sistema nervioso en desarrollo.

El concepto sobre el plomo fue cambiando desde mediados del siglo XX, diferentes investigaciones permitieron conocer los efectos de la exposición crónica a bajas dosis, a largo plazo. El esfuerzo hoy está puesto en que los riesgos a su exposición son prevenibles. Actualmente sabemos que no existe límite de seguridad en lo que se refiere a este metal pesado. El metilmercurio es el que más se relaciona con los efectos tóxicos sobre la salud. Excelentes revisiones sobre el tema han sido escritas por lo que estos neurotóxicos no serán desarrollados y nos enfocaremos en aquellas sustancias menos reconocidas que también pueden afectar el desarrollo del sistema nervioso<sup>23-28</sup>.

### Pesticidas

Los pesticidas se usan ampliamente en agricultura para mejorar el rendimiento de los cultivos y también son uti-

**Anexo 1:** *Tóxicos que afectan el desarrollo basados en estudios animales y en estudios epidemiológicos.*

#### Metales y compuestos metálicos

Plomo

Metilmercurio

Arsénico

Manganeso

#### Solventes y químicos industriales

Pesticidas organofosforados (OF)

Son un grupo de sustancias usadas como plaguicidas artificiales para controlar las plagas de insectos. Inicialmente aparecieron los organofosforados como desarrollo exclusivamente militar (gases neurotóxicos) y luego de la guerra, con un amplio uso agrícola. En la década de 1950 aparecieron el paratión y el malatión, organofosforados que se consolidaron como insecticidas principalmente agrícolas y su uso se incrementó enormemente con la prohibición del uso de los organoclorados.

Pesticidas organoclorados (OC)

Muchos pesticidas contienen cloro. Algunos ejemplos notables son: DDT, dicofol, heptacloro, endosulfán, clordano, aldrin, dieldrin, endrina, mirex y pentaclorofenol. Estos pueden ser hidrofílicos o hidrofóbicos en función de su estructura molecular. Muchos de estos agentes han sido prohibidos en varios países, por ejemplo, mirex y aldrin.

Bifenilos policlorados (PCB)

Fueron de uso común como aislantes eléctricos y agentes de transferencia de calor. Su uso en general ha sido eliminado debido a problemas de salud. Los PCB fueron reemplazados por los éteres de difenilo polibromados (PBDE), que poseen una toxicidad y problemas de bioacumulación similares.

Etanol

Además de usarse con fines culinarios (bebida alcohólica), el etanol se utiliza ampliamente en muchos sectores industriales y en el sector farmacéutico, como excipiente de algunos medicamentos y cosméticos. Es un buen disolvente, y puede utilizarse como anticongelante. También es un desinfectante. Su mayor potencial bactericida se obtiene a una concentración de aproximadamente el 70%. Se emplea como combustible industrial y doméstico

Tolueno

Se adiciona a los combustibles (como antidetonante) y como disolvente para pinturas, revestimientos, caucho, resinas, diluyente en lacas nitrocelulósicas y en adhesivos y en la fabricación de colorantes. El tolueno es el producto de partida en la síntesis del TNT (2,4,6-trinitrotolueno), un conocido explosivo.

#### Contaminantes del aire

Humo de tabaco

**Anexo 2: Tóxicos que se sospecha afectan el desarrollo basados en estudios animales y en estudios epidemiológicos.****Metales o compuestos metálicos****Cadmio**

La exposición al cadmio en los humanos se produce generalmente a través de dos fuentes principales: la primera es la vía oral (por agua e ingestión de alimentos contaminados). La segunda vía es por inhalación. La población fumadora es la más expuesta al cadmio.

**Tributilin estaño (TBT)**

Es un compuesto organometálico utilizado en las pinturas antiincrustantes (impiden que se adhieran algas y otros organismos vivos sobre ellos). Tóxico para peces, moluscos y otros animales acuáticos.

**Solventes y químicos industriales****Polibromodifenilos (PBBs)**

Son sustancias químicas manufacturadas. Los PBBs se agregan a plásticos usados en productos tales como monitores de computadoras, televisores, telas, espumas de plástico, etc. para hacer más difícil que se incendien. Los PBBs pueden escapar de estos plásticos y entrar al medio ambiente.

**Ftalatos**

Los Ftalatos o ésteres de ácido ftálico son un grupo de compuestos químicos principalmente empleados como plastificadores (sustancias añadidas a los plásticos para incrementar su flexibilidad). Uno de sus usos más comunes es la conversión del policloruro de vinilo (PVC) de un plástico duro a otro flexible.

**Bisphenol A**

Es usado principalmente para hacer plásticos y estos productos han estado en el comercio durante más de 50 años. Es un monómero clave en la producción de resina epoxi y en la forma más común de policarbonato de plástico. El policarbonato plástico, es transparente y casi inastillable, se usa para fabricar una gran variedad de productos comunes incluyendo biberones y botellas de agua, equipamiento deportivo, dispositivos médicos y dentales, anteojos orgánicos, CD y DVD, y electrodomésticos. También se usa en la síntesis de polisulfonas, cetonas de poliéster, como antioxidante en algunos plastificantes y como un inhibidor de polimerización en el PVC. Las resinas epoxi que contienen bisfenol-A se usan como recubrimiento en casi todas las latas de comidas y bebidas, sin embargo, debido a problemas de salud, en Japón el recubrimiento de epoxi fue remplazado por un filme de poliéster. BPA es también precursor de un pirretardante, tetrabromobisfenol A, y se usa como fungicida. Productos basados en BPA se usan en moldes de fundición y como recubrimiento para tuberías de agua.

**Tricloroetileno (TCE)**

Sustancia química de síntesis que se presenta en forma de líquido incoloro, no inflamable, de aroma y sabor dulce. Se usa principalmente como solvente para eliminar grasa de partes metálicas, aunque también es un ingrediente en adhesivos, líquidos para remover pintura y para corregir escritura a máquina y quitamanchas.

**Dioxinas**

Las dioxinas son compuestos químicos obtenidos a partir de procesos de combustión que implican al cloro. El término se aplica indistintamente a las policlorodibenzofuranos (PCDF) y las policlorodibenzodioxinas (PCDD). Las dioxinas son contaminantes ambientales persistentes. Las dioxinas se encuentran en el medio ambiente de todo el mundo y se acumulan en la cadena alimentaria, principalmente en el tejido adiposo de los animales. Las dioxinas son fundamentalmente subproductos de procesos industriales, pero también pueden producirse en procesos naturales como las erupciones volcánicas y los incendios forestales. Además son subproductos no deseados de numerosos procesos de fabricación tales como la fundición, el blanqueo de la pasta de papel con cloro o la fabricación de algunos herbicidas y plaguicidas. En cuanto a la liberación de dioxinas al medio ambiente, la incineración descontrolada de desechos (sólidos y hospitalarios) suele ser la causa más grave, dado que la combustión es incompleta.

**Contaminantes del aire****Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)**

Son compuestos químicos que se compone de anillos aromáticos simples que se han unido, y no contiene heteroátomos ni lleva sustituyentes. Los HAPs se encuentran en el petróleo, el carbón y en depósitos de alquitrán y también como productos de la utilización de combustibles (ya sean fósiles o biomasa). Como contaminantes han despertado preocupación debido a que algunos compuestos han sido identificados como carcinógenos, mutágenos y teratógenos.

lizados en el cuidado de jardines y en los hogares. Son sustancias químicas diseñadas para matar, reducir o repeler plagas: insectos (insecticidas: organofosforados, organoclorados, carbamatos) animales (rodenticidas), hongos (fungicidas), plantas (herbicidas). Muchos de estos pesticidas se usan como fumigantes: o sea como gases o vapores. Son extremadamente tóxicos debido a sus propiedades físicas ya que rápidamente se diseminan al ambiente y son absorbidos por humanos y animales

Las intoxicaciones por pesticidas por exposición accidental o intencional, es una de las causas más frecuentes de intoxicación en el mundo y causa cientos de muertes especialmente en los países en desarrollo<sup>29</sup>. A pesar de políticas implementadas en la Unión Europea para disminuir su utilización, desde 1992 a 2003 su uso se ha mantenido estable<sup>30</sup>. El efecto de estos pesticidas puede ser inmediato, (intoxicación aguda), o diferido, o sea que las consecuencias de su efecto se manifiestan

a largo plazo, como el de los herbicidas bupiridilos y la enfermedad de Parkinson<sup>31,32</sup>. Estudios epidemiológicos han demostrado que niños expuestos en el periodo prenatal o en etapas tempranas de la vida a pesticidas sufren distintos déficits neurológicos<sup>33-38</sup>.

### Organofosforados

Los organofosforados (OF) actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa en el SNC como en el sistema nervioso periférico. Un síndrome colinérgico es característico de la intoxicación aguda en niños y adultos. Acetilcolina y otros neurotransmisores juegan un papel único como agentes tróficos en el desarrollo del SNC. La inhibición de la acetilcolinesterasa por los OF con la resultante acumulación de acetilcolina podría alterar el desarrollo del SN. Al ingresar al organismo estos compuestos pierden un grupo sulfuro que se reemplaza por oxígeno formando oxón que es un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa. Además de este efecto, el oxón altera relevantes procesos de la proliferación neuronal, diferenciación neuronal, gliogénesis y apoptosis<sup>39</sup>.

En la Tabla 1 se resumen estudios en los que se relaciona la exposición intraútero a pesticidas organofosforados y su efecto sobre el neurodesarrollo en esos niños.

Los estudios son escasos, la exposición es posible que sea a varios pesticidas pero son claros los efectos adversos sobre el neurodesarrollo. Lo interesante es que los niveles de metabolitos de pesticidas encontrados en estos estudios son similares a los de la población general en EE. UU. y Europa, por lo que uno podría inferir el riesgo de la población general para estos tóxicos<sup>33</sup>.

Los clorpirifos son los OF más estudiados en modelos de laboratorio y la exposición prenatal o neonatal mostró causar una variedad de anomalías en logros motores y cognitivos en ratas y ratones y cambios en el número de células, proyecciones neuríticas y sinapsis que solo se observan en la adolescencia y adultez<sup>40,41</sup>. La demostración de un efecto sobre el desarrollo en humanos es limitada, sin embargo, algunos estudios demuestran resultados preocupantes. En una cohorte de niños en Nueva York, se demostró que la exposición prenatal a clorpirifos medida en sangre del cordón, se asoció inversamente con el peso y talla al nacer<sup>42,43</sup>.

### Organoclorados

El DDT (diclorodifeniltricloroetano) es un plaguicida usado extensamente en el pasado para controlar insectos en cosechas agrícolas e insectos portadores de enfermedades tales como la malaria y el tifus. Su uso se prohibió en

TABLA 1.– Estudios en los que se relaciona la exposición intraútero a pesticidas organofosforados y su efecto sobre el neurodesarrollo en población infantil

Población	Herramienta	Marcador	Resultado
Young y col., 2005 (34) 381 niños, 2 meses	BNBAS	Metabolitos en orina de OF durante el embarazo	Mayor concentración de metabolitos: Mayor % de niños con más de 3 reflejos anormales
Eskenazi y col., 2007 (35). 396 niños, 6,12 y 24 meses	Bayley Scale: IDM-PDI CBCL	Metabolitos de OF y clorpirifos en orina en madres y niños	Mayor concentración de metabolitos en madres y niños: menor IDM y mayor riesgo de TGD
Rauh y col., 2006 (37). Hijos de madres expuestas a clorpirifos. 254 niños 12, 24,36 meses	Bayley Scale: IDM ; IDP CBCL	Clorpirifos en plasma de cordón umbilical	Expuestos: IDP: Menos 6.5 puntos IDM: Menos 3.3 puntos. Mayores problemas de atención
Engel y col. 2007 (36). 311 niños al alta de la nursery	BNBAS	Metabolitos en orina de OF durante el embarazo	Mayor concentración de metabolitos: mayor % de niños con reflejos anormales
Grandjean y col., 2006 (38). 72 niños de 1er y 2do grado. Ecuatorianos hijos de madres expuestas a OF (floricultoras)	Pruebas neurocognitivas	Metabolitos de OF en orina	Los niños expuestos tuvieron un nivel más bajo para la copia de dibujos que los controles

BNBAS: Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. OF: organofosforados

TGD: trastorno generalizado del desarrollo; IDM índice de desarrollo mental; IDP: índice de desarrollo psicomotor; CBCL Child Behavior Checklist

EE. UU. en el año 1972; sin embargo, aún es usado en ciertas partes del mundo, principalmente para controlar la malaria<sup>44</sup>. El mecanismo de acción tóxico no está del todo esclarecido. Se sugiere que producen deshidrogenación en algunos sistemas enzimáticos del sistema nervioso a nivel de fibras sensitivas, motoras, corteza motora y cerebelo, además de una posible alteración del transporte de sodio y potasio a través de las membranas de los axones. El DDT como sus metabolitos DDE (diclorodifenildicloroetileno) y el DDD (diclorodifenildicloroetano) permanecen en el suelo por mucho tiempo, posiblemente cientos de años, y tienen un ciclo de evaporación hacia la atmósfera lo que hace posible que sean transportadas a largas distancias. Dada la escasa biodegradación, estas sustancias se acumulan en la cadena alimenticia. Varios estudios evaluaron el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños con exposición prenatal, con resultados contradictorios<sup>22</sup>. En un estudio reciente se detectó que altas concentraciones de clorodecone en sangre de cordón fueron asociadas con bajo rendimiento en pruebas de motricidad fina a los 18 meses<sup>45</sup>.

Finalmente, estos estudios demuestran el riesgo que sobre el neurodesarrollo pueden tener la exposición en niños o adultos. Dado que la mayoría de los pesticidas actúan estimulando o inhibiendo neurotransmisores y/o canales iónicos y sabiendo que estos mecanismos son muy importantes durante el desarrollo del sistema nervioso (ej.: la alteración de los canales de sodio por hidantoína produce síndrome fetal característico) debemos considerar a estas sustancias como posibles tóxicos sobre el neurodesarrollo. Aunque las evidencias puedan ser inciertas, no debe ser esto una excusa para no tomar medidas preventivas<sup>33</sup>.

#### *Policlorobifenilos o bifenilos policlorados*

Los policlorobifenilos (PCB) son aceites compuestos organoclorados valorados por su capacidad de aislamiento eléctrico, estabilidad química, no inflamables y alto punto de ebullición. Se utilizan en transformadores eléctricos, condensadores de alta y baja tensión, motores eléctricos refrigerados con líquido, electromagnetos, interruptores, reguladores de tensión, cables eléctricos con fluidos aislantes, balastos de lámparas fluorescentes, antiguos electrodomésticos (televisores, heladeras, equipos de aire acondicionado, ventiladores de techo, hornos de microondas, freidoras industriales, equipos electrónicos); sistemas hidráulicos y de transferencia de calor, lubricantes de turbinas de gas y de vapor, compresores de gases y de aire, sistemas hidráulicos y lubricantes en equipos de minas y barcos, sellos de cierre de bombas de vacío.

Se utilizó en forma masiva hasta mediados de la década de 1970 como aislantes para equipos eléctricos. El

PCB está considerado según el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) como uno de los doce contaminantes más nocivos fabricados por el ser humano. La legislación actual limita el uso de estos compuestos, por ejemplo dentro de la Unión Europea, su uso solo se permite dentro de los "sistemas cerrados". Su fabricación está prohibida desde 1977 en EE. UU., y desde 1983 en Alemania. Actualmente su uso está prohibido en casi todo el mundo. Sin embargo, productos relacionados se encuentran en el 90% de las personas en EE. UU. a pesar de que han sido retirados en los últimos 30 años. Los PCB se encuentran hoy ampliamente difundidos en el medio ambiente, ya sea por vertido directo a partir de industrias que los utilizan o por combustión y vertido a ríos y aguas marinas de desechos contaminados. Debido a su amplia difusión ambiental, se ha encontrado PCB en diferentes productos como leche y sus derivados, tejido adiposo (humano y animal) y otros órganos con contenido graso como el cerebro y el hígado.

Las principales vías de ingestión de PCB en los humanos son la inhalación y la comida, sobre todo en alimentos propensos a estar contaminados con pescados y mariscos. Los PCB son de lenta y difícil degradación, y buena parte de ellos en determinadas condiciones pueden permanecer durante siglos en el medio.

En la fauna los PCB pueden producir carcinogénesis y efectos mutagénicos y teratogénicos. Algunas experiencias demuestran similares efectos en humanos<sup>46, 47</sup>. Niveles elevados de distintas mezclas de PCB interfieren con el crecimiento dendrítico y con la plasticidad en el cerebro. En roedores modulan la conectividad vía receptores de rianodina por su efecto en la arborización dendrítica<sup>48</sup>.

Estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la exposición prenatal a bifenilos policlorinados (PCB) inclusive con bajos niveles de estos compuestos y trastornos en el neurodesarrollo. Stewart y col. describieron sutiles déficit en el desarrollo cognitivo en los primeros años de vida<sup>49</sup>. Defectos neuropsicológicos (ej.: respuesta impulsiva) fueron relacionados también con exposición prenatal a PCB<sup>50</sup>. Sharon y col.<sup>51</sup> estudiaron la asociación entre niveles prenatales de PCB y conductas asociadas con TDAH medidas con *Conners' Rating Scale for Teachers* (CRS-T) en 607 niños entre 7 y 11 años nacidos de madres que residían en una área contaminada con PCB. Los autores detectaron un mayor riesgo de conducta tipo TDAH con los niveles más altos de PCB.

Probablemente el estudio más inquietante es el realizado por Stewart y col., quienes estudiaron 156 niños a la edad de 9 años y relacionaron la exposición prenatal a PCB y el cociente intelectual. Los autores detectaron que por cada 1-ng/g de aumento de PCB en placenta el cociente intelectual (escala total) caía 3 puntos y la escala verbal, 4 puntos<sup>52</sup>.

### Arsénico

El agua subterránea en muchas regiones del mundo está contaminada con altas concentraciones de arsénico y la toxicidad resultante ha creado un grave problema ambiental y de salud pública en las regiones afectadas. La exposición crónica de arsénico puede causar muchas enfermedades, incluyendo cáncer, lesiones cutáneas, enfermedades cardiovasculares, diabetes. También se ha asociado a problemas de neurodesarrollo, pero son poco reconocidas. La exposición crónica al arsénico puede llevar a retraso mental y discapacidades físicas, cognitivas, psicológicas, sensoriales como alteraciones del lenguaje. La presencia de arsénico en el agua potable puede ser el resultado de la disolución del mineral presente naturalmente en el lecho rocoso por donde fluye el agua antes de su utilización para uso humano y otras fuentes son la contaminación industrial o por pesticidas. El arsénico inorgánico está con frecuencia presente en concentraciones elevadas en las aguas subterráneas. Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, el nivel máximo permitido de arsénico en el agua potable es de 0.05 mg/l<sup>53</sup>.

El arsénico inorgánico está presente en altos niveles en las aguas subterráneas de países, como la Argentina, Bangladesh, Chile, China, la India, México y EE.UU. entre otros<sup>54</sup>. Los efectos neuropsicológicos observados son: escaso rendimiento cognitivo, disturbios en la percepción visual, velocidad psicomotora, atención, discurso y memoria. Varios estudios han informado las secuelas neurológicas de exposición crónica al arsénico en adultos y niños<sup>55-61</sup>. Dos estudios llevados a cabo en un área afectada de Bangladesh demostraron que la exposición al arsénico del agua potable fue asociada con reducción de la función intelectual (tales como velocidad de rendimiento y procesamiento) de una manera dosis-respuesta incluso después de ajustar el impacto de covariables sociodemográficas importantes<sup>58, 60</sup>. El estudio de Calderón y col. en México (n = 80) encontró una relación negativa entre arsénico urinario y la inteligencia verbal de los niños después de controlar un pequeño conjunto de factores demográficos<sup>56</sup>. Otro estudio, basado en niños mexicanos en edad escolar, informó asociación inversa significativa entre arsénico urinario y habilidades viso-espaciales, en la prueba de vocabulario de imágenes del test de Peabody, y en la búsqueda visual y pruebas de secuencia de la carta<sup>55</sup>. La comparación de los estudiantes de nivel secundario residentes en un área contaminada por arsénico con una zona no afectada en Taiwán (n = 109), mostró niveles más bajos en 3 de 4 pruebas de rendimiento neurocognitivo en los adolescentes de la zona contaminada<sup>57</sup>. Existen otros estudios que confirmaron también los efectos perjudiciales del arsénico en funciones intelectuales de los niños<sup>59, 61</sup>.

El mecanismo subyacente no es aún claro pero el arsénico podría interferir con neurotransmisores, y atravesando la barrera hematoencefálica su efecto sobre la sustancia blanca cerebral. La reducción del crecimiento neurítico inducida por arsénico resultaría de una deficiente activación de AMPK (*adenosine monophosphate-activated kinase*) que es un importante integrador de señales que controlan el balance energético celular regulando múltiples vías bioquímicas<sup>62</sup>. La remoción del arsénico del agua potable en áreas contaminadas es una simple medida para proteger a los niños y adultos de esta sustancia neurotóxica<sup>63, 64</sup>.

### Residuos electrónicos

Finalmente, los nuevos adelantos tecnológicos pueden ser una amenaza para el neurodesarrollo<sup>65</sup>. Los residuos electrónicos se han convertido en un problema de salud ambiental global crítica debido a su volumen de producción masiva y la política de gestión insuficiente en muchos países. Los residuos electrónicos incluyen los tubos de rayos catódicos (CRT), televisores, computadoras, monitores, monitores de cristal líquido (LCD), teléfonos celulares, teclados, *mouses*, impresoras. Estos residuos contienen metales (hierro, cobre, aluminio, plomo, níquel, plata, oro, arsénico, cadmio, cromo, indio, mercurio, rutenio, selenio, vanadio y zinc) y contaminantes orgánicos persistentes como las dioxinas y furanos. El plomo (Pb) es sin duda el neurotóxico del desarrollo más estudiado y es también una de las principales sustancias tóxicas en estos residuos. Un viejo televisor CRT contiene 1.5-2 kg de Pb, y un monitor de una computadora contiene aproximadamente 0.5 kg de Pb. Se estima que 20-50 millones de toneladas de residuos electrónicos se producen anualmente en todo el mundo. EE. UU., Europa occidental, China, Japón y Australia son los principales productores<sup>66</sup>. Aunque el Convenio de Basilea regula el movimiento transfronterizo de desechos peligrosos, importantes cantidades de residuos electrónicos se han exportado a los países en vías de desarrollo y reciclado en pueblos y aldeas, utilizando tecnologías primitivas<sup>67</sup>. El proceso de reciclado inapropiado ocurre en los países en desarrollo y provoca la liberación de estas sustancias tóxicas en el medio ambiente, y los niños que viven en comunidades que reciclan residuos electrónicos están expuestos a mezclas de sustancias tóxicas de alto nivel a lo largo de su vida. Bebés y niños pequeños tienen relativamente menor peso corporal que los adultos, pero su carga de sustancias tóxicas del cuerpo puede ser mayor porque tienen relativamente bajo peso corporal<sup>68</sup>.

Para finalizar, es importante señalar que todas estas exposiciones tóxicas merecen especial atención porque son causa evitable de daño, las que ocasionan gran costo familiar, social y económico. El Convenio de Estocolmo: tratado mundial ratificado por la comunidad internacional y liderado por

el PNUMA - apunta a la eliminación (o en algunos casos reducción de la emisión) de 12 Compuestos orgánicos persistentes (OPs), fue aprobado en el 2001, puesto en vigencia en el 2004. Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS), [chm.pops.int/Portals/0/download/europa.eu/legislation\\_summaries\\_environment](http://chm.pops.int/Portals/0/download/europa.eu/legislation_summaries_environment). Estos COPs son ocho plaguicidas organoclorados, dos químicos industriales, PCBs y HCB y dos subproductos industriales no intencionales (dioxinas, nombre químico es 2, 3,7, 8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (TCDD). y furanos, dibenzofuranos policlorados (PCDF).

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

## Bibliografía

- Arroyo HA. Encefalopatías tóxicas. *Rev Neurol* 2004; 38: 1083-9.
- Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008; 28: 8: 6.
- Basha R, Reddy G. Developmental exposure to lead and late life abnormalities of nervous system. *IJEB* 2010; 48: 636-41.
- Costa LG, Aschner M, Vitalone A, Syversen T, Soldin OP. Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 87-110.
- Miodovnik A. Environmental neurotoxicants and developing brain. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 58-77.
- Bushnell PJ, Kavlock RJ, Crofton KM, Weiss B, Rice DC. Behavioral toxicology in the 21st century: challenges and opportunities for behavioral scientists. Summary of a symposium presented at the annual meeting of the neurobehavioral teratology society, June, 2009. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 313-28.
- Andersen HR, Nielsen JB, Grandjean P. Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology* 2000; 144: 121-7.
- Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006; 368: 2167-78.
- Dobbing J. Vulnerable periods in developing brain. En: *Applied Neurochemistry* Davison AN, Dobbing J (eds). Philadelphia: Davis; 1968, p 287-316.
- Rodier PM. Developing brain as a target of toxicity. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 73-6.
- Dobbs MR. Toxic encephalopathy. *Semin Neurol* 2011; 31: 184-93.
- Ek CJ, Dziegielewska KM, Habgood MD, Saunders NR. Barriers in the developing brain and Neurotoxicology. *Neurotoxicology* 2012; 33: 586-604.
- Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 721-8.
- Boulet SL, Boyle CA, Schieve LA. Health care use and health and functional impact of developmental disabilities among US children, 1997-2005. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 19-26.
- Bloom B, Cohen RA, Freeman G. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 10 2009; 244: 1-81.
- Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004-2006. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2008, en: [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/Sr10\\_237.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/Sr10_237.pdf), consultado el 12/3/2012.
- US Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006 [published correction appears in *MMWR Surveill Summ* 2010; 59:956]. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58: 1-20.
- Prevalence of Autism Spectrum Disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008 *Surveillance Surveillance Summaries* March 30, 2012 / 61(SS03); 1-19.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (4ª ed., Texto rev.). Washington, DC, 2000.
- Millan MJ. An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: From pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology* 2012; 11: S0028-3908 (12)00562-X.
- National Research Council. Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2008; 21: 121-32.
- Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 987-94.
- Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 172-7.
- Olympio KP, Gonçalves C, Günther WM, Bechara EJ. Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: a review. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 26: 266-75.
- Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 209-30.
- Johansson C, Castoldi AF, Onishchenko N, Manzo L, Vahter M, Ceccatelli S. Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development. *Neurotox Res* 2007; 11: 241-60.
- Grandjean P, Herz KT. Methylmercury and brain development: imprecision and underestimation of developmental neurotoxicity in humans. *Mt Sinai J Med* 2011; 78: 107-18.
- Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, et al. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med* 2007; 46: 965-9.
- The use of plant protection products in the European Union. Data 1992-2003. Eurostat statistical books [[http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY\\_OFFPUB/KS-76-06-69/EN/KS-76-06-669-EN.PDF](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-76-06-69/EN/KS-76-06-669-EN.PDF)].
- Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk

- factors and Parkinson's disease: a case control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583-8.
32. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, Di Monte DA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002; 10: 119-27.
  33. Bjørling-Poulsen M, Raun Andersen H, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environmental Health* 2008; 7: 50.
  34. Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, et al. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005; 26: 199-209.
  35. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 792-8.
  36. Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, et al. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1397-1404.
  37. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006; 118: e1845-e59.
  38. Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics* 2006; 117: e546-e56.
  39. Flaskos J. The developmental neurotoxicity of organophosphorus insecticides: A direct role for the oxon metabolites. *Toxicology Letters* 2012; 209: 86-93.
  40. Qiao D, Seidler FJ, Abreu-Villaca Y, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Chlorpyrifos exposure during neurulation: cholinergic synaptic dysfunction and cellular alterations in brain regions at adolescence and adulthood. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 148: 43-52.
  41. Qiao D, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 536-44.
  42. Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 201-5.
  43. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1125-32.
  44. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resumen de Salud Pública. DDT, DDE y DDD. Septiembre 2002, en: [http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs35.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs35.pdf); consultado el 15/5/2012.
  45. Boucher O, Simard MN, Muckle G, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (Chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology* 2013; 35: 162-8.
  46. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 267-75.
  47. Ward MH, Colt JS, Metayer C, et al. Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1007-13.
  48. Wayman GA, Yang D, Bose DD, et al. PCB-95 promotes dendritic growth via ryanodine receptor-dependent mechanisms. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 997-1002.
  49. Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 11-22.
  50. Stewart P, Reihman J, Gump B, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 771-80.
  51. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, et al. Prenatal Organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 593-601.
  52. Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1416-22.
  53. Arsenic and Arsenic Compounds. Environmental Health Criteria 224, (2<sup>nd</sup>. ed). International Programme on Chemical Safety. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001.
  54. Brinkel J, Khan MH, Kraemer A. A systematic review of arsenic exposure and its social and mental health effects with special reference to Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 1609-19.
  55. Rosado, J.L.; Ronquillo, D.; Kordas, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in mexican schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1371-5.
  56. Calderon J, Navarro ME, Jiminez-Capdeville ME, et al. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res* 2001; 85: 69-76.
  57. Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. The effects of chronic arsenic exposure on the neurobehavioral development in adolescence. *Neuro Toxicology* 2003; 24: 747-53.
  58. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Arahazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1329-33.
  59. Von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 2007; 18: 44-51.
  60. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Arahazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 285-9.
  61. Asadullah MN, Chaudhury N. Poisoning the Mind: Arsenic Contamination and Cognitive Achievement of Children. World Bank Policy Research Working Paper No. 4510, 2008, en: <http://www.wds.worldbank.org/external/default/>

- WDSContentServer/1W3P/IB/2008/02/07/000158349\_20080207082107/Rendered/PDF/wps4510.pdf ; consultado el 7/1/2009.
62. Wang X, Meng D, Chang Q, et al. Arsenic inhibits neurite outgrowth by inhibiting the LKB1-AMPK signaling pathway. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 627-34.
  63. Agency for toxic substances disease registry (ATSDR). Toxicological profile for arsenic. U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, GA, USA, 2007.
  64. Genuis, SJ. Toxicant exposure and mental health- individual, social, and public health consequences. *J Forensic Sci* 2009; 54: 474-7.
  65. Chen A, Dietrich KN, Huo X, Ho SM. Developmental neurotoxicants in e-waste: an emerging health concern. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 431-8.
  66. Davis G, Herat S. Opportunities and constraints for developing a sustainable e-waste management system at local government level in Australia. *Waste Manag Res* 2010; 28: 705-13.
  67. LaDou J, Lovegrove S. Export of electronics equipment waste. *Int J Occup Environ Health* 2008; 14: 1-10.
  68. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Radiation disasters and children. *Pediatrics* 2003; 111: 1455-66.