

COLABORACIÓN ESPECIAL**LA RED DE INVESTIGACIÓN «INFANCIA Y MEDIO AMBIENTE»
(RED INMA): PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Rosa Ramón (1), Ferràn Ballester (2), Marisa Rebagliato (1), Núria Ribas (3), Maties Torrent (4), Marieta Fernández (5), María Sala (3), Adonina Tardón (6), Alfredo Marco (7), Manuel Posada (8), Joan Grimalt (9) y Jordi Sunyer (3) en nombre de la Red INMA*

- (1) Departamento de Salud Pública- Universidad Miguel Hernández. Alicante
(2) Escuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES) - Conselleria de Sanidad-Generalitat Valenciana (CS-GV). Valencia
(3) Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona
(4) Àrea de Salut de Menorca - Institut Balear de Salut. Maó
(5) Hospital Universitario San Cecilio - Servicio Andaluz de Salud. Granada
(6) Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. Oviedo
(7) Hospital Universitario La Fe - CS-GV. Valencia
(8) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras - ISCIII. Madrid
(9) Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals - CSIC. Barcelona
* composición completa de la Red INMA al final del artículo.

RESUMEN

Cada vez existe mayor evidencia de la influencia de la dieta y de la exposición a dosis bajas de tóxicos durante la etapa prenatal y primera infancia sobre la salud y el bienestar en etapas posteriores de la vida. Siguiendo las recomendaciones de la OMS y de la Unión Europea en el año 2003 se constituyó la Red de Investigación Cooperativa Infancia y Medio Ambiente para estudiar los efectos del medio ambiente y la dieta en el desarrollo fetal e infantil en diversas zonas geográficas en España. La Red integra diversos grupos multidisciplinares de investigación y está constituida por seis cohortes, tres preexistentes y tres de novo, que seguirán de forma prospectiva a 3.600 mujeres embarazadas, desde el inicio del embarazo hasta los 4-6 años del niño. Los objetivos generales de la red son: (1) Describir la exposición individual a tóxicos ambientales durante la gestación y la primera infancia. (2) Evaluar los efectos de la exposición a tóxicos y de la dieta en el desarrollo fetal e infantil. (3) Evaluar la interacción entre factores tóxicos, nutricionales y genéticos en el desarrollo fetal e infantil. El seguimiento se realiza en cada trimestre de la gestación, al nacimiento, al año y hasta los cuatro o seis años del niño. La información se recoge mediante cuestionarios, datos clínicos, exploración física, ecografías, biomarcadores y mediciones ambientales. En este trabajo se presentan las características generales de la red y se describe la situación actual de cada una de las cohortes.

Palabras clave: Infancia. Medio ambiente. Dieta. Estudio de cohortes. Embarazo. Efectos Tardíos de la exposición prenatal. Prevención. Nutrición prenatal.

Correspondencia:

Rosa Ramón.

Calle 508, n.º 18

La Canyada (Paterna)

46182 Valencia

Correo electrónico: rramon@umh.es

ABSTRACT**The Environment and Childhood
Research Network («INMA» Network):
Study Protocol**

Increasingly greater evidence exists as to the influence which diet and exposure to low doses of toxic substances during the prenatal stage and early childhood has on health and well-being throughout later stages of life. Following the WHO and European Union recommendations in 2003, the Cooperative Environment and Childhood Research Network was set up to study the effects of the environment and diet on fetal and early childhood development in different geographical areas of Spain. This Network integrates different multidisciplinary research groups and is comprised of six cohorts - three pre-existing and three de novo - which will follow up prospectively 3,600 pregnant women, from the start of pregnancy up to age 4-6 years of the child. This network's general objectives are: (1) To describe individual exposure to toxic substances in the environment during gestation and early childhood. (2) To evaluate the effects of exposure to toxic substances and diet on fetal and early childhood development. (3) To evaluate the interaction among toxic, nutritional and genetic factors in fetal and early childhood development. The follow-up is done every three months during gestation, at birth, at age one and up to age four or six. The information is gathered by means of questionnaires, clinical data, physical examinations, echographs, biomarkers and environmental measurements. The general characteristics of the network and a description of the current situation of each one of the cohorts are provided in this study.

Key words: Childhood. Environment. Diet. Cohort Studies. Pregnancy. Prenatal exposure delayed effects. Prevention. Prenatal nutrition.

DESCRIPCIÓN GENERAL

Antecedentes

Desde el momento de la concepción del ser humano, los insultos químicos del medio ambiente pueden afectar el desarrollo fetal y determinar la estructuración de los sistemas y su función. Este impacto no termina con el nacimiento, no sólo para los sistemas no estructurados al nacer, tales como el sistema neurológico, el inmunitario o el sexual, sino también para sistemas cuyo crecimiento puede verse modificado por las exposiciones ambientales, como es el caso de la función respiratoria. La disrupción hormonal constituye una de las vías a través de las cuales el medio ambiente interviene en estos procesos. La dieta, tanto de la madre durante la gestación y la lactancia como la del niño durante la primera infancia, constituye uno de los mecanismos fundamentales a través del cual el medio ambiente puede afectar el desarrollo fetal e infantil desde una doble vertiente: ingesta de alimentos y agua como portadores de tóxicos ambientales y alérgenos; y dieta como vehículo de agentes protectores frente a los insultos ambientales, como ocurre en el caso de los nutrientes antioxidantes.

En la declaración de Bangkok en marzo de 2002 la OMS declaraba la prioridad de estudiar de forma multicéntrica y en centros de excelencia los efectos de la exposición a dosis bajas de contaminantes en el desarrollo de los niños desde la etapa prenatal a la adolescencia¹. En junio de 2004 los ministros de Salud y Medio Ambiente de la Región Europea de la OMS firmaron un Plan de Acción de Salud Infantil y Medio Ambiente en el que se marcan objetivos para la reducción de la mortalidad y la morbilidad por enfermedades relacionadas con la contaminación ambiental, con especial atención al embarazo, la infancia y la adolescencia². En dicho plan se reconoce la necesidad de la colaboración internacional y de la investigación.

Por otra parte el *Convenio de Estocolmo*, recientemente ratificado por España, menciona el compromiso de los firmantes para realizar tareas de investigación sobre los niveles ambientales y de dosis interna de xenobióticos en la población general³. La Unión Europea en el *VI Programa Marco de Investigación* plantea como área prioritaria (1.1.5 Food Quality and Safety)⁴ la investigación de la influencia de los alimentos y factores ambientales en la salud de grupos específicos, tales como los niños, mediante el estudio de complejas interacciones entre las exposiciones ambientales, la ingesta de alimentos y factores metabólicos, inmunitarios y genéticos.

Más recientemente la Unión Europea ha puesto en marcha una estrategia para reducir las enfermedades relacionadas con factores ambientales, con especial atención a los grupos más vulnerables de la sociedad, en particular a la infancia⁵. La nueva estrategia de medio ambiente y salud incorpora un planteamiento a largo plazo. El objetivo global de la estrategia es reducir las enfermedades causadas por los factores medioambientales en Europa. Para lograr dicho objetivo se reconoce la necesidad de ampliar los conocimientos sobre los problemas sanitarios vinculados con la degradación del medio ambiente, con el fin de prevenir las nuevas amenazas a la salud derivadas de la contaminación ambiental. La estrategia recibe la denominación de SCALE, correspondiente al acrónimo en inglés de los cinco elementos clave en los que descansa (Science, Children, Awareness, Legal instrument, Evaluation). La estrategia se aplicará en varios ciclos. El primero, correspondiente al período 2004-2010, se centrará en cuatro efectos sobre la salud: a) las enfermedades respiratorias infantiles, el asma, las alergias; b) los trastornos del desarrollo neurológico; c) el cáncer infantil; y d) los efectos de perturbación endocrina.

La red de investigación cooperativa Infancia y Medio Ambiente (Red INMA)

Figura 1

Logo del Proyecto INMA



Infancia y Medio Ambiente

(logo en figura 1) se constituye en el 2003 para estudiar los efectos del medio ambiente y la dieta en el desarrollo fetal e infantil en diversas zonas geográficas en España. La Red integra diversos grupos de investigación (figura 2) con amplia experiencia en el campo de la contaminación ambiental y la nutrición y está formada por 6 cohortes, 3 creadas *de novo* y 3 preexistentes (tabla 1) que seguirán a unas 3.600 mujeres embarazadas y sus recién nacidos. La Red se basa en la experiencia adquirida por las cohortes de Ribera d'Ebre y Menorca que han estudiado el efecto de los compuestos organoclorados y metales pesados sobre el desarrollo neuroconductual del niño, y los efectos de la contaminación atmosférica y del interior de las casas en el desarrollo de alergia y asma. La cohorte de Granada aporta su experiencia en el estudio de los efectos de los disruptores endocrinos sobre el desarrollo sexual, y la de Valencia ha generado las hipótesis nutricionales, como el efecto de nutrientes antioxidantes en el desarrollo de la preeclampsia y retardo del crecimiento intrauterino, el efecto de los ácidos grasos esenciales en el desarrollo fetal e infantil, y la interacción entre contaminantes y nutrientes. Durante el primer año de la constitución de la Red INMA se realizó un esfuerzo conjunto para el desarrollo de un protocolo de estudio que integrara la experiencia de las cohortes ya existentes con el planteamiento de nuevas hipó-

tesis y métodos de medición, lo cual permite una evaluación más exhaustiva e integral de diferentes exposiciones ambientales sobre el desarrollo fetal e infantil. Este protocolo se está actualmente implementando en las cohortes constituidas *de novo* (Asturias, Sabadell y Valencia) y dirigiendo el seguimiento y la explotación de los biobancos y bases de datos de las cohortes ya existentes (Granada, Menorca y Ribera d'Ebre).

La descripción pormenorizada de las áreas de investigación desarrolladas dentro de la Red INMA ya ha sido descrita⁶. El objetivo de este artículo es presentar las características generales de la red y describir la situación actual de cada una de las cohortes implicadas.

Estado actual del tema

La exposición pre y posnatal a contaminantes ambientales tiene efectos reproductivos tanto al nacimiento (retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, alteraciones del desarrollo neurológico) como sobre la salud en etapas posteriores de la vida, incluyendo morbilidad en la edad adulta por cáncer, asma y alergia, enfermedades cardiovasculares, alteraciones cognitivas, etc. De la misma forma la dieta y la nutrición durante la etapa fetal y primera infancia es

Figura 2
Grupos por Comunidades Autónomas

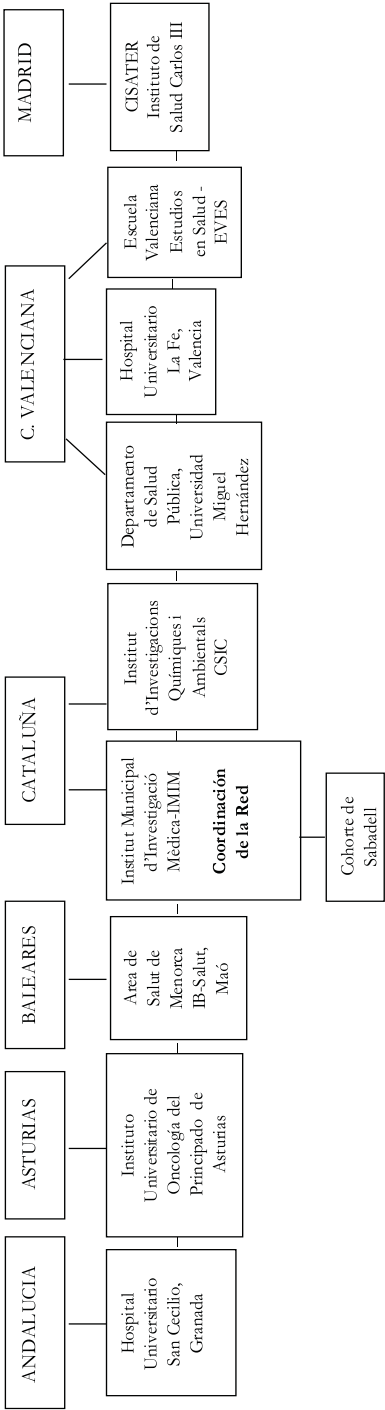


Tabla 1
Cohortes en INMA

Población	Años de inclusión	Número		
		previsto de niños	4 años	6 años
Ribera d'Ebre	1997/99	100	2001/03	2003-2005
Menorca	1997/98	500	2001/02	2004
Granada	2001/02	700	2005/06	-
Valencia	2003/05	1.000	2007/2009	-
Sabadell	2004/05	800	2008/2009	-
Asturias	2004/05	500	2008/2009	-
Total		3.600		

fundamental para el correcto desarrollo infantil así como para la salud posterior. Es lo que se conoce como el origen fetal de las enfermedades^{7,8}.

La exposición a contaminantes ambientales a través del aire, suelo, agua y alimentos es universal. Los niños son especialmente vulnerables ya que sus mecanismos de desintoxicación no están completamente desarrollados y sus órganos están en formación. Además están más expuestos que los adultos, un niño menor de 5 años consume de tres a cuatro veces más comida y bebe más agua y zumos que un adulto por unidad de peso corporal. Se ha estimado que el 50% de la exposición a pesticidas a lo largo de la vida tiene lugar en los primeros 5 años⁹. Por otro lado poco se conoce sobre la susceptibilidad individual a ciertos químicos, lo que hace necesario estudios que integren la interacción gen-ambiente.

Los compuestos orgánicos persistentes (COPs), incluyendo los compuestos organoclorados y algunos metales (plomo, metilmercurio), se ingieren principalmente por el consumo de alimentos grasos como el pescado y la carne. Los COPs se han relacionado con retardo de crecimiento intrauterino, pre-

maturidad, con el ritmo de crecimiento posnatal y con alteraciones menores del desarrollo neuroconductual¹⁰⁻¹². Algunas de estas sustancias químicas son capaces de alterar la homeostasis hormonal, por lo que se les conoce como disruptores endocrinos (DE). El desequilibrio hormonal provocado por los DE tanto en las fases de desarrollo embrionario y fetal como en la primera infancia podría contribuir a la etiopatogenia de trastornos funcionales y orgánicos identificados como factores de riesgo para enfermedades de aparición tardía. La asociación entre alteraciones de la maduración genital masculina (criptorquidia e hipospadias) con alteraciones de la función testicular (calidad del semen) y cáncer de testículo o de menarquia precoz con cáncer de mama son un buen ejemplo de la hipótesis de exposición temprana con consecuencias posteriores¹³⁻¹⁵. La contaminación atmosférica (partículas y gases) se ha asociado con un incremento de la mortalidad infantil y con problemas de salud como asma y alergia¹⁶. Sobre su asociación con trastornos reproductivos existe menor evidencia científica¹⁷. Los productos de desinfección del agua de bebida, trihalometanos, también se han relacionado con malformaciones congénitas y retardo de crecimiento intrauterino¹⁸.

Existe cada vez una mayor evidencia sobre la influencia de la dieta durante el embarazo y los primeros meses de vida en el desarrollo fetal e infantil y la salud posterior del niño. Nutrientes como los ácidos grasos esenciales, los folatos y las sustancias antioxidantes se han implicado en el crecimiento intrauterino¹⁹, el desarrollo del síndrome clínico de la preeclampsia²⁰ y en patologías infantiles como el asma^{21,22} y trastornos menores del desarrollo neuroconductual²³. Hay estudios que relacionan la ingesta de pescado (rico en el ácido graso esencial omega 3) durante el embarazo y el desarrollo neuroconductual posterior^{24,25}. Por otra parte el pescado es la principal fuente de organoclorados y de metil-mercurio, lo que ha dado lugar a recomendaciones dietéticas para evitar la toxicidad en grupos vulnerables, como las mujeres embarazadas y los niños, dificultando el mensaje de salud pública a la población a la que va destinada, ya que se aconseja el consumo de pescado pero evitando ciertas especies^{26,27}. Es importante pues evaluar cómo interaccionan los nutrientes en los mecanismos tóxicos de los contaminantes.

Caracterizar las vías de exposición y los niveles individuales a los contaminantes ambientales más habituales con efectos sobre la salud permitirá caracterizar y monitorizar los niveles en población general en diversas zonas geográficas. El estudio conjunto de la predisposición genética, la exposición ambiental y la nutrición, junto con el contexto social, familiar y los estilos de vida, permitirá identificar factores protectores y de riesgo de la salud y la enfermedad y desarrollar medidas preventivas adecuadas.

Objetivos generales

1. Compartir metodologías y conocimientos entre los diferentes grupos que estudian los efectos del medio ambiente y la dieta en la salud infantil.
2. Describir el nivel de contaminación individual y la carga de exposición durante la gestación y la primera infancia.
3. Describir los patrones alimentarios y la ingesta individual de nutrientes durante la gestación y la primera infancia.
4. Evaluar los efectos de la exposición pre y postnatal a contaminantes y nutrientes en el desarrollo fetal e infantil.
5. Evaluar las interacciones entre factores genéticos, nutricionales y tóxicos en el desarrollo fetal e infantil.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Diseño

Estudio prospectivo de cohortes, de base poblacional para relacionar los efectos de la exposición durante la gestación y la primera infancia en el desarrollo y la salud desde la etapa fetal hasta la adolescencia y edad adulta.

Las características generales de las cohortes son:

- (1) Muestra representativa de mujeres embarazadas en un área geográfica definida.
- (2) Recogida de datos mediante cuestionarios, biomarcadores de muestras biológicas y muestras ambientales para medir la exposición.
- (3) El estudio es observacional con la mínima intervención posible sobre el normal seguimiento de las mujeres embarazadas y sus recién nacidos.
- (4) Toda la información es confidencial, no pudiendo relacionarse los datos de identificación personal con los datos obtenidos mediante los cuestionarios.

Sujetos de estudio

En las cohortes INMA creadas *de novo* (Asturias, Sabadell y Valencia) la población de estudio está constituida por una muestra consecutiva de mujeres embarazadas de la población general que residen en las áreas de estudio y que cumplen los siguientes criterios de inclusión: (1) Tener al menos 16 años cumplidos; (2) Estar en la semana 10-13 de gestación; (3) Embarazo no gemelar; (4) Intención de continuar el seguimiento y dar a luz en los centros de referencia correspondientes; (5) No tener ningún impedimento para la comunicación y (6) No padecer enfermedad crónica previa al embarazo. En las cohortes existentes la captación se realizó bien durante el embarazo (Menorca), o durante el ingreso por parto (Granada y Ribera d'Ebre).

A todas las mujeres elegibles se les da información verbal y escrita sobre el proyecto, y son incluidas después de haber firmado un consentimiento informado. Después del nacimiento se presenta y firma, en su caso, el consentimiento informado para el seguimiento del niño.

Seguimiento

En las cohortes *de novo* el seguimiento empieza en el primer trimestre de la gestación, realizándose mediciones repetidas en el segundo y tercer trimestre, en el recién nacido y en el niño al año, a los 4 y a los 6 años. En las cohortes ya existentes se está realizando el seguimiento desde el nacimiento hasta los 6 años de vida del niño.

Principales exposiciones y efectos estudiados

Se describen a continuación las exposiciones y efectos que se están estudiando de forma íntegra en las cohortes iniciadas *de novo* dentro de la Red INMA.

Exposiciones:

- Compuestos orgánicos persistentes (COPs): compuestos organoclorados, policlorados, polibromados, ftalatos, fenoles y polifenoles.
- Metales pesados: plomo, arsénico y metilmercurio.
- Contaminantes ambientales en aire: partículas en suspensión, y su composición incluyendo los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), compuestos orgánicos volátiles (COVs), dióxido de nitrógeno (NO₂), ozono y la exposición pasiva al humo del tabaco.
- Contaminantes en agua: productos de desinfección como los trihalometanos, nitratos.
- Disruptores endocrinos mediante marcadores de carga hormonal total.
- Dieta y nutrientes como sustancias antioxidantes, folatos y ácidos grasos esenciales. Marcadores de estrés oxidativo y capacidad antioxidante total.
- Determinantes genéticos.
- Determinantes sociales: incluyen la educación y la situación laboral de los padres y la psicoafectividad padres-niño.

Efectos:

- Reproductivos: retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad y preeclampsia.
- Función tiroidea del recién nacido y del niño.
- Desarrollo neuroconductual.
- Crecimiento posnatal.

- Desarrollo sexual.
- Asma y atopia infantil.

Recogida de datos

Los datos recogidos provienen de varias fuentes (en la tabla 2 se muestra la medición de la exposición y del efecto según el instrumento y el momento temporal de la medición):

Cuestionarios: semiestructurados y administrados mediante entrevista por personal entrenado. En las cohortes *de novo* se realizan en dos momentos de la gestación: en el primer trimestre (cuestionario general y cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA) nº 1) y en el tercer trimestre (cuestionario ambiental y de estilo de vida, laboral y CFA nº 2). Se realizan asimismo cuestionarios específicos al año y 4 años de la vida del niño (tabla 2) sobre dieta, exposiciones ambientales, síntomas respiratorios y de alergia, y desarrollo neuroconductual y psicoafectivo).

Muestras biológicas: biomarcadores para la medición de contaminantes y nutrientes. Constitución de un banco de sangre (de la madre y del niño en sangre de cordón) para el posterior estudio de determinantes genéticos.

Mediciones a realizar según la muestra biológica:

- Sangre (suero o plasma) de la madre semana 10-13: COPs, nutrientes.
- Orina de la madre semana 10-13 y 28-32: hidroxipireno (metabolito marcador de los HAP) y marcadores de estrés oxidativo (F2 isoprostanos).
- Uña de la madre semana 10-13: arsénico.
- Placenta: disruptores endocrinos mediante carga estrogénica.

- Sangre de cordón: COPs, ácidos grasos esenciales.
- Pelo del niño: metil-mercurio.
- Sangre (suero o plasma) del niño a los 4 años: COPs, nutrientes, hormonas tiroideas, IgE específicas.
- Orina del niño a los 4 años: hidroxipireno.

Mediciones ambientales:

Aire

- Aire en ambiente exterior.
- Datos de las Redes de Vigilancia de la Calidad del Aire: partículas, NO₂, dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO), ozono.
- Niveles de partículas y su composición (incluyendo HAP), mediciones ‘ad hoc’ utilizando captadores propios.
- Niveles de COVs, NO₂ y ozono mediante el uso de captadores pasivos que se sitúan en los puntos de un enrejado espacial.

Aire interior:

- Niveles de COVs y NO₂ (en una submuestra de las casas).
- Niveles de alérgenos en polvo (en una submuestra de las casas).
- Niveles de exposición personal a COVs en una submuestra de las mujeres.

Agua

- Datos de los sistemas de Vigilancia de Calidad del Agua (nitratos).
- Niveles de trihalometanos en una muestra de las casas según número y

Tabla 2
Medición de la exposición y del efecto según el instrumento y el momento temporal de la medición

	Período Prenatal			Período Postnatal	
	12 semanas	20 semanas	32 semanas	1 año	4 años
Marcadores biológicos	Sangre Uña Orina		Orina	Sangre de cordón Placenta ¹ Pelo Meconio ¹ Leche materna ¹	Sangre Orina Uña Pelo
Cuestionarios	Cuestionario General (factores sociodemográficos, obstétricos, clínicos, estilos de vida) Cuestionario de frecuencia alimentaria		Cuestionario general Cuestionario de frecuencia alimentaria Exposiciones químicas y estilos de vida Cuestionario laboral	Dieta Síntomas respiratorios y de alergia Exposiciones químicas y estilos de vida Cuestionario de Psicoafectividad	Dieta Síntomas respiratorios y de alergia Exposiciones químicas y estilos de vida Competencia social Hiperactividad
Exploraciones	Ecografía	Ecografía	Ecografía	Antropometría Desarrollo sexual Neurodesarrollo	Antropometría Desarrollo sexual Neurodesarrollo
Mediciones ambientales	Aire (exterior) Agua de la red	Aire (exterior, interior, ¹ personal ¹) Agua de la red	Aire (exterior, interior, ¹ personal ¹) Agua de la red	Aire (exterior, interior) Agua de la red	

¹ En una submuestra

Tabla 3
Mediciones ambientales en las cohortes¹

	Menorca	Granada	Valencia	Sabadell	Asturias
Aire					
• <i>Interior</i>					
Momento de la medición	Primer trimestre de vida del niño	En una submuestra de la población	Semana 32 de la gestación	Semana 32 de la gestación	Semana 32 de la gestación
Contaminantes	NO ₂ , polvo para determinación alérgenos	NO ₂ , COV _s ,	NO ₂ , COV _s ,	NO ₂ , COV _s ,	NO ₂ , COV _s ,
nº de casas ²	480		80-90	40	40
• <i>Exterior</i>					
		1	5 (1 por trimestre)	1	1
Campañas		NO ₂ , COV _s , Enrejado: 78 puntos	NO ₂ , COV _s , O ₃ (solo verano) Enrejado 93 puntos	NO ₂ , COV _s , Enrejado: 30-40 puntos	NO ₂ , COV _s , Enrejado: 40-50 puntos
Contaminantes y nº de puntos ²			PM ₁₀ , 4 puntos PM _{2.5} , HAP: 6 puntos		
Agua		2	3	2	2
Campañas		Trihalometanos	Trihalometanos	Trihalometanos	Trihalometanos
Contaminantes		20-30	80-90	30-40	40-50
nº de puntos ²					

características de los abastecimientos de agua de bebida.

Los datos de las mediciones ambientales de aire y agua servirán para construir Sistemas de Información Geográfica (GIS) de asignación espacial de niveles de contaminantes. En la tabla 3 se indican las mediciones ambientales ya realizadas y las previstas en las cohortes donde ya se ha comenzado la medición de la exposición ambiental.

Revisión de historias clínicas y registros sanitarios: los datos del parto y de las complicaciones durante el embarazo y el período neonatal se recogen de las historias clínicas del hospital de referencia y de las cartillas de embarazo. Se registran así mismo los resultados del cribado neonatal de hipotiroidismo.

Medidas ecográficas seriadas: el crecimiento intrauterino se evalúa mediante los parámetros biométricos (diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal, longitud de fémur) medidos en las ecografías que de forma rutinaria se realizan a la 12, 20, 32 y 38 semanas de gestación como parte del programa de cuidados prenatales. Los ecografistas implicados en el estudio realizan previamente al inicio de la recogida de datos una fase de consenso y entrenamiento en los criterios de medición ecográfica utilizados. En la cohorte de Valencia se ha llevado a cabo un estudio de repetibilidad de las mediciones correspondientes a la semana 12 de gestación, obteniéndose una buena concordancia tanto intra como interobservador.

Evaluación neuroconductual: Escala de Dubowitz en el recién nacido, escala de Bayley al año de vida, y escala de McCarthy, cuestionario de Hiperactividad y de Competencia Social a los 4 años.

LAS COHORTES

Las tres cohortes incluidas en la Red INMA que ya se habían iniciado con anterior-

idad a la constitución de la Red (Ribera d'Ebre, Menorca y Granada) estaban orientadas originariamente a áreas específicas dentro del estudio de la toxicología del desarrollo, en concreto al asma (Menorca), al desarrollo neuroconductual (Ribera de l'Ebre), y la disrupción endocrina (Granada). La inclusión de estas cohortes en la Red ha permitido ampliar sus objetivos para adaptarse, en la medida de lo posible, al protocolo general desarrollado dentro de la Red INMA en el primer año de su constitución, protocolo que sirve de base a las tres cohortes desarrolladas *de novo* (Asturias, Sabadell y Valencia). En esta sección se describe brevemente las características y situación actual de cada una de las cohortes implicadas en la Red INMA.

a) Cohortes INMA ya existentes

Cohorte de Ribera del Ebre

Con el objetivo de medir la transferencia transplacentaria y mediante la lactancia del hexaclorobenceno (HCB) y los efectos sobre el desarrollo neuroconductual, se construyó una cohorte con todos los recién nacidos del pueblo de Flix y de 5 pueblos colindantes, entre marzo de 1997 y diciembre del 1999. Este estudio se justificaba por los altos niveles encontrados en dichas poblaciones y la falta de estudios específicos del HCB en recién nacidos. Se incorporaron 94 de los 118 nacimientos de toda el área pero se dispuso de la información de embarazo, parto y sangre de cordón umbilical de otros 8 niños (en total 102). En el momento de nacer los niños ya presentaron niveles detectables de HCB; p,p'DDE y PCBs en suero de cordón. La correlación entre los niveles en sangre materna en el momento del parto y sangre de cordón fue del 0,88. Todo ello sugirió que existía un paso de HCB, PCBs y otros organoclorados a través de la barrera placentaria. A las 8 semanas de vida dichos niveles incrementaron en función de si el niño había tenido o no lactancia materna. De todas formas, a pesar de que los niños con lactancia mater-

na presentaron una exposición mucho mayor sus puntuaciones en los tests de Griffiths y Bayley (que miden el desarrollo mental y psicomotor) fueron superiores a las de los niños que hicieron lactancia artificial.

Cohorte de Menorca

La cohorte de Menorca se inició en el año 1997 como parte del proyecto europeo AMICS sobre factores de riesgo de asma en la infancia, en el que también participan otras cohortes de Ashford (Reino Unido), Barcelona y Munich (Alemania). Globalmente la cohorte AMICS recoge unos 2.000 niños, cubriendo un amplio espectro de exposiciones.

La cohorte se ha constituido tomando como referencia la población general de la isla que a principios de 1998 era de 69.070 habitantes. Las actividades económicas principales son en el sector del turismo, la industria del calzado y bisutería y la agricultura-ganadería.

La población de estudio son las mujeres embarazadas de la isla que durante el periodo de estudio acudieron a control prenatal tanto en la sanidad pública como en la privada y cumplían los criterios de inclusión. Entre septiembre de 1997 y diciembre de 1998 se incluyeron en Menorca un total de 492 niños recién nacidos, de los cuales ya se habían recogido datos a sus madres durante el embarazo. De ellos 470 (95,5%) mantenían el seguimiento a los 4 años. El seguimiento a los 6 años finalizará en el primer trimestre del 2005. Los datos recogidos incluyen: cuestionarios durante el embarazo y anualmente después del parto referidos a exposiciones, incluyendo tabaquismo pasivo, y a síntomas respiratorios y de alergia; recogida de muestras de polvo (para estudio de alérgenos) y aire (para cuantificación de los niveles de NO₂) en el domicilio; recogida de muestras biológicas y constitución de un banco de muestras biológicas (sangre de la

madre y el padre, sangre de cordón y sangre a los 4 años); y pruebas complementarias a los 6 años y medio (*peak flow* y *prick test*).

Dado el gran número de datos recogidos, incluyendo las muestras de sangre de cordón congeladas, una vez constituida la cohorte y seguida hasta los tres años se ampliaron los objetivos iniciales del estudio para medir el impacto de la exposición a contaminantes ambientales, especialmente organoclorados y metales, en el desarrollo neuroconductual de los niños a los cuatro años utilizando el mismo protocolo de la cohorte de Flix. El desarrollo neuroconductual a los 4 años fue medido mediante el test de McCarthy aplicado por psicólogos específicamente entrenados. También se utilizó la Escala California de Competencia Social, cuya evaluación realizó el profesor de cada uno de los niños participantes y un cuestionario sobre atención y conducta (Criterios para el diagnóstico del trastorno de déficit de atención con hiperactividad según el DSM-IV) que contestaron paralelamente profesores y madres.

Cohorte de Granada

En octubre del 2000 comenzó en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada la formación de una cohorte de mujeres embarazadas con objeto de estudiar la prevalencia de malformaciones del tracto génito-urinario masculino de los recién nacidos. Con este motivo se han seleccionado cerca de 700 mujeres que dieron a luz hijos varones entre los que se detectaron 50 casos de criptorquidia y/o hipospadias. Esta cohorte de recién nacidos varones ha anidado un estudio de casos y controles, que definitivamente incluyó los 50 casos detectados con malformación del tracto genitourinario y 125 controles apareados. El apareamiento se estableció siguiendo los criterios de paridad, semana de gestación y fecha de nacimiento. El objetivo fundamental de este estudio es evaluar la asociación entre la exposición crónica de la madre a disruptores endocrinos y la frecuen-

cia de malformación urogenital en su descendencia, estimando la fuerza de la asociación con diversos indicadores de exposición categorizados en los siguientes grupos: a) exposición profesional, b) exposición a través de aire, agua y alimentos, c) exposición cosmética y farmacológica.

En la cohorte de 700 recién nacidos, integrada dentro de la Red INMA, en los que el estudio de la exposición materno-infantil ocupa un lugar primordial, se entronca en la exposición embrionaria, fetal y primera infancia y se continúa en el estudio del entorno común de madre e hijo. Los efectos sobre el desarrollo del niño están siendo evaluados tanto en el aspecto funcional, como orgánico y psicoafectivo.

En lo que respecta a la medida de la exposición se ha pretendido hacer un acercamiento global a la estimación de exposición en la que los factores ambientales estudiados van desde el análisis de contaminantes atmosféricos locales, domiciliarios y personales, a la exposición alimentaria, el agua de bebida y el análisis de contaminantes químicos. El análisis biológico con marcadores tipo carga hormonal total (efecto hormonal del conjunto de los contaminantes bioacumulados en las muestras biológicas) se sitúa en el centro de la aproximación conceptual a exposición. La identificación dirigida de los compuestos químicos responsables de las actividades hormonales identificadas siguen en orden de actuación a la primera aproximación, pero ésta se ve siempre limitada por la presunción *a priori* de su presencia medioambiental. Por esta razón pesticidas organoclorados y bifenilos policlorados ocupan un lugar destacado dada su presencia medioambiental reconocida. Además, otros compuestos químicos entre los que se encuentran componentes y aditivos de plásticos, monómeros de resinas sintéticas, detergentes, retardadores de la llama o compuestos resistentes al calor, se encuentran entre los candidatos identificados para contribuir a la exposición hormonal ambiental.

Siguiendo el protocolo propuesto por los investigadores de la Red INMA para la cohorte de Granada, la evaluación de la contaminación atmosférica se está realizando mediante las siguientes mediciones:

1. Contaminación Atmosférica Exterior:
 - i) mediante la medida con captadores pasivos móviles, de los niveles de NO₂, COVs y O₃ colocados en 52 pueblos de la provincia de Granada y 26 puntos de Granada capital (seleccionados de las direcciones habituales de las madres incluidas en el estudio) y colocados durante una semana en dos campañas anuales; ii) mediante la medida de los niveles medios diarios y promedio mensual de contaminantes atmosféricos exteriores (partículas, CO, SO₂, NO₂, O₃) obtenidos en las tres estaciones de la Red de Vigilancia y Control de la Calidad del Aire ubicados en la capital Granadina.
2. Contaminación Atmosférica Interior:
 - i) mediante la medida de los niveles de contaminación para NO₂ y COVs en el interior de las viviendas en una submuestra de la cohorte y ii) mediante cuestionario administrado por entrevista personal, las variables relevantes en cuanto a exposición en el interior de la casa: humedad, calefacción, cocina, ventilación, número de personas habitantes, número de fumadores, lugares que el niño habita, etc.

b) Cohortes INMA *de novo*

Cohorte de Valencia

Es una cohorte *de novo* que se inicia en el año 2003. La zona de estudio la constituye el Área de Salud 5 (34 municipios) más una zona de salud del Área 6 (ciudad de Valencia) de la provincia de Valencia, con una población total de 288.580 habitantes y con representación urbana, semiurbana y rural.

La actividad económica de la zona está constituida por los sectores de servicios, industria, construcción y agricultura (regadío y secano). Está prevista la inclusión y seguimiento de 1.000 mujeres embarazadas seleccionadas a partir de la población general del área de estudio desde el primer trimestre del embarazo hasta el parto, y a sus hijos desde el nacimiento hasta el final del cuarto año de vida. Las mujeres son seleccionadas por muestreo consecutivo de entre todas las del área de estudio que acuden al cribado poblacional del síndrome de Down que se realiza entre las semanas 10-13 de gestación en el hospital la Fe, de referencia para el área, y que cumplen los criterios de inclusión. El 65% de la embarazadas del área de estudio realizan el seguimiento de su embarazo en el hospital. Todas las mujeres elegibles son identificadas por el personal del equipo, y una vez verificados los criterios de inclusión se realiza la proposición de participar y la inclusión después de la obtención del consentimiento informado. El seguimiento se realiza en el hospital la Fe donde las mujeres embarazadas de la zona realizan un mínimo de tres visitas para control obstétrico y ecográfico en las semanas 10-13, 20 y 28-32 de gestación y también para dar a luz. El seguimiento del niño se realiza en el hospital por pediatras del proyecto, con exploraciones y visitas de seguimiento al nacimiento, al año y a los 4 años (tabla 2).

Estado de la cohorte: se inició el reclutamiento con un estudio piloto en octubre de 2003 para poner a prueba el circuito. Tras las modificaciones pertinentes del protocolo del proyecto se inició el reclutamiento en febrero de 2004. En diciembre de 2004 había un total de 604 mujeres incluidas, 225 partos y 8 pérdidas de seguimiento (abandonos más pérdidas de seguimiento antes del parto).

La evaluación de la exposición a la contaminación atmosférica se realiza siguiendo el protocolo expuesto para la cohorte de Granada. Además en el estudio de Valencia durante la etapa prenatal se lleva a cabo un

estudio específico que incluye mediciones durante un mes de cada trimestre de reclutamiento de mujeres embarazadas. En cada mes de muestreo (campaña) se miden: a) los niveles de partículas y su composición (incluyendo HAP, metales, aniones y carbón orgánico) en 4 puntos representativos del área a estudio; b) los niveles ambientales de NO₂, COVs y ozono (este último sólo en verano); c) los niveles, dentro y fuera de una submuestra de casas de NO₂, COVs; y d) los niveles de exposición personal de las mujeres de la misma submuestra.

En cuanto a las mediciones de trihalometanos en el agua se ha llevado a cabo un estudio piloto en 20 puntos del área y están previstas dos campañas de toma de muestras durante el año 2005.

Cohorte de Sabadell

Es una cohorte *de novo* que se inicia en el año 2004. Sabadell es una ciudad media de unos 187.000 habitantes, industrial, sobre todo en el sector textil y de la metalurgia, que ha modernizado su economía con los servicios, sin exposiciones específicas, representando un ambiente promedio de los ciudadanos del sur de Europa, lo que ofrece una buena oportunidad para crear una cohorte de individuos desde su gestación.

Está prevista la inclusión y seguimiento de 500 mujeres embarazadas de la población general de Sabadell desde el primer trimestre hasta el parto y de sus hijos desde el nacimiento hasta el final del primer año de vida.

Los sujetos de estudio son mujeres embarazadas de la población general que residan en Sabadell y acudan a control prenatal al Centro de Atención Primaria (CAP) de Sant Félix, con intención de dar a luz en el hospital de referencia de la ciudad (Hospital de Sabadell, Corporación Sanitaria Parc Taulí) y cumplan los criterios de inclusión. El reclutamiento se realiza por enfermeras de

INMA en el Centro de Atención Primaria de Salud de Sant Félix, que centraliza los controles ecográficos del primer y tercer trimestre de todas las embarazadas de Sabadell. Estas mujeres han recibido previamente información del estudio por parte de sus comadronas en sus ambulatorios de referencia. La ecografía del segundo trimestre se realiza en el Hospital de Sabadell. El 82% de la embarazadas de esta ciudad realizan el seguimiento de su embarazo en estos dos centros.

Todo el seguimiento se llevará a cabo en el Hospital de Sabadell y en el CAP Sant Félix, donde se realizará una visita por trimestre, el parto en el hospital y el seguimiento del niño en ambos centros, realizándose las mediciones referidas en el protocolo descrito (tabla 2).

Estado de la cohorte: se inició el reclutamiento de mujeres embarazadas en julio del 2004 a modo de estudio piloto para poner a prueba todo el circuito. A noviembre de 2004, se habían incluido en el estudio 155 mujeres embarazadas, con un ritmo de inclusión de 1,7 mujeres/día. El 59% han realizado ya la ecografía del segundo trimestre.

Cohorte de Asturias

Es una cohorte que se inicia en el 2004. El área de estudio es la de Avilés, donde se producen unos mil partos al año y la contaminación medio ambiental es importante. Se trata del área sanitaria III con una población de 165.201 habitantes, que tiene como hospital de referencia el Hospital San Agustín de Avilés. La actividad económica se basa en la industria, principalmente la metalúrgica y de fundición, y en menor proporción en la industria química, alimentaria y de productos plásticos. Está prevista la inclusión y seguimiento de 500 mujeres embarazadas de la población general del área III desde el primer trimestre hasta el parto y de sus hijos desde el

nacimiento hasta el final del primer año de vida. Se realizará una selección consecutiva de las mujeres embarazadas que acudan a su primera visita de control prenatal al servicio de obstetricia del Hospital San Agustín o del centro de salud de las Vegas, Avilés y cumplan los criterios de inclusión. Todas las embarazadas que acuden a su primera visita prenatal en los citados centros son orientadas al equipo investigador INMA donde se realiza la proposición de participar. El 80 % de las embarazadas del área realizan su seguimiento en estos centros. Todo el seguimiento del embarazo y parto de la cohorte se realizará en el Hospital San Agustín de Avilés.

Estado de la cohorte: se inicia la selección de mujeres embarazadas en septiembre de 2004, después de realizar el estudio piloto previo para testar y comprobar el funcionamiento del circuito. A fecha de diciembre de 2004 se habían identificado 122 mujeres embarazadas en la consulta de la matrona y de obstetricia como posibles candidatas para participar en el estudio, de las cuales un total de 52 se han incluido en la cohorte. De las restantes, 22 están pendientes de cita para ser informadas sobre INMA, 16 no son elegibles por varias razones (2 no pertenecer al área III, 1 embarazo gemelar, 3 abortos, 10 pasan de la semana 12 antes de poder hablar con ella) y 32 mujeres no aceptan participar.

PRESENTE DE LA RED Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La Red INMA la forman grupos de investigadores españoles que provienen del campo de la epidemiología, la toxicología, la investigación básica y la clínica. El interés por el estudio de los riesgos ambientales y la dieta sobre la salud, en especial su posible influencia en etapas tempranas de la vida, y las posibilidades que su conocimiento puede aportar al desarrollo de medidas preventivas adecuadas es el elemento fundamental de funcionamiento de la Red. La mayor parte de los grupos habían colaborado anteriormente en

otros proyectos. En la actualidad se está en proceso de incorporación de tres nuevos grupos que trabajan, respectivamente, en: investigación genética y salud, investigación sobre el metabolismo y significado clínico de los ácidos grasos, y evaluación de biomarcadores de exposición, susceptibilidad y efecto en la etapa perinatal y en la infancia.

Los primeros resultados de la Red INMA permitirán una aproximación al conocimiento de la situación en cuanto a niveles de exposición individual y ambiental a compuestos tóxicos de los que se conoce muy poco en nuestro país²⁸. La recogida y almacenamiento de muestras biológicas va a permitir la creación de un banco de muestras para la biomonitorización en diversas áreas geográficas. Dicho banco de muestras posibilitará determinaciones complementarias y la comprobación de nuevas hipótesis en el futuro.

A lo anterior se une la proyección internacional de la Red INMA. Desde su creación la Red ha participado en foros y grupos de trabajo en el ámbito europeo. Los componentes del grupo del Instituto Carlos III participan activamente en el diseño de Planes Nacionales de Salud Ambiental en colaboración con la Organización Mundial de la Salud y miembros de la Red colaboran en la estrategia SCALE de la Unión Europea⁵.

Como un valor fundamental en la Red INMA se considera una responsabilidad de los investigadores la adecuada comunicación de resultados del estudio. Por ello se pretende informar a los participantes voluntarios (mujeres embarazadas, padres de los niños) y a la población general, a través de reuniones, boletines periódicos y la página web de la Red²⁹. Asimismo es un compromiso reconocido la publicación de los resultados del estudio en la prensa científica, al tiempo que se proporciona información útil en Medio Ambiente y Salud Infantil a los profesionales de la salud, del medio ambiente y a los políticos y gestores.

A corto plazo la Red centra sus esfuerzos en la elaboración del protocolo del primer año de vida para las cohortes *de novo*, la realización de un plan de publicaciones, la creación de grupos de trabajo estables y el análisis de los datos disponibles, tanto de los resultados de las cohortes preexistentes. A medio plazo, en una perspectiva de 2-3 años, los esfuerzos se dirigirán a la elaboración del protocolo de los 4 años para las cohortes *de novo*, a desarrollar estudios de neurofisiología en las cohortes preexistentes, al inicio de los análisis descriptivos de las cohortes nuevas y a la incorporación de nuevas cohortes. También se deben estrechar y optimizar las colaboraciones internacionales, tanto desde un punto de vista de participación en grupos de trabajo, como de incorporación a estudios de cohortes de ámbito internacional.

El futuro de la Red es esperanzador, como queremos que sea el de nuestros niños y niñas. Esperamos que el ambiente en el que vivan y los nutrientes de la dieta sean excelentes para ellos y ellas, como esperamos apoyo y recursos para poder seguir avanzando en el estudio de los determinantes medioambientales de la salud infantil y en la promoción de estrategias de intervención apropiadas.

AGRADECIMIENTOS

A todas las mujeres, a sus parejas y a los niños y niñas que están participando en el estudio INMA, y las matronas, los obstetras y los pediatras por su generosa cooperación.

La Red no se hubiera podido poner en marcha sin el apoyo económico del Instituto de Salud Carlos III (G03/176). El Estudio INMA ha recibido también ayudas de «Fundació La Caixa» para la cohorte de Ribera d'Ebre (97/009-00 and 00/077-00); de la Comisión de la Unión Europea (QLK4-1999-01422) para la cohorte de Granada; del «Fondo de Investigación Sanitaria» (FIS 031615), del Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF 2002-03508), de la Generalitat

Valenciana, Conselleria d'Empresa, Universitat i Ciència (g03/136) para la cohorte de Valencia; del «Fondo de Investigación Sanitaria» (97/0588 y 00/0021-02) y de la Comisión de la Unión Europea (QLK4-2000-00263) para la cohorte de Menorca.

La Red INMA está formada por:

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona: Jordi Sunyer, Mar Álvarez, Carlos Ferrer, Marcelo Hansen, Jordi Julvez, Raquel García, Manolis Kogevinas, Laura Muñoz, Gemma Perelló, Miquel Porta, Gemma Revuelta, Núria Ribas-Fitó, Vladimir de Semir, Cristina Villanueva; *cohorte Asturias:* Adonina Tardón, Esteban Ezama, Purificación Gil, Patricia González-Arriaga, M^a Felicitas López-Cima, David Oterino; *cohorte Sabadell:* María Sala, Ramon Espel, Montse Abella, Águeda Rodríguez, Yolanda Canet, Carles Foradada, Pepi Rivera, Carme Figaró, Mònica Domingo, Joan Badia, Sílvia Fochs, Belén Farrés, Anna Sánchez, Montse Grau.

Hospital Universitario La Fe – CS-GV. Valencia: Alfredo Marco, Josep Ferris, Jose A Ortega, Elena Crehuá, Esther Apolinar, Genma León, Sandra Pérez.

Escuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES) – CS-GV. Valencia: Ferrán Ballesster, Carmen Iñiguez, Maria Andreu, Ana Esplugues, Francisco García, Marina Lacasaña, Alicia Moreno, Santiago Pérez Hoyos, M Paz Rodríguez, Ana M García García.

Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals - CSIC. Barcelona: Joan Grimalt, Josep M Bayona, Daniel Carrizo, Sergi Díez, Esther Marco, Paolo Montuori.

Hospital Universitario San Cecilio – SAS-UGR. Granada: Nicolás Olea, Cristina Campoy, Marieta Fernández, Margarita Jiménez, M Teresa Salvatierra, Fátima Olea.

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras – ISCIII. Madrid, Spain: Manuel Posada, Rosalía Fernández-Patier, Ignacio Abaitua, Saul García Dos Santos, M Concepción Martín.

Departamento de Salud Pública– UMH. Alicante: Marisa Rebagliato, Laura Asensio, Francisco Bolúmar, Sabrina Llop, Francisco Martín, Amparo Quiles, Joan Quiles, Rosa Ramón, Elena Romero, Jesús Vioque.

Àrea de Salut de Menorca - IB-Salut. Maó: Maties Torrent, Maria Victoria Iturriaga Sorarrain.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The Bangkok Statement: A pledge to promote the protection of Children's Environmental Health. Disponible en: <http://www.who.int/docstore/peh/ceh/Bangkok/bangkokstatement.htm>
2. World Health Organization. Regional Office for Europe. Children's Health and Environment Action Plan for Europe (CEHAPE). Disponible en: http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/CHE/Policy/20020724_2
3. Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes. Disponible en: http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_sp.pdf
4. Community Research & Development Information System. Food Quality and Safety. Disponible en: <http://www.cordis.lu/food/home.html>
5. European Union. European Environment and Health Strategy. Disponible en: http://europa.eu.int/comm/environment/health/strat_en.htm
6. The INMA Study Group. Environment and Child's Health: The INMA Spanish Study. Paediatr Perinat Epidemiol (en prensa).
7. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129:189-96.
8. Kogevinas M, Andersen AM, Olsen J. Collaboration is needed to co-ordinate European birth cohort studies. Int J Epidemiol 2004; 33:1172-3.

9. Weiss B, Amler S, Amler RW. Pesticides. *Pediatrics* 2004; 113(Suppl 4):1030-6.
10. Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:537-46.
11. Torres-Arreola L, Gertrud Berkowitz M, Torres L, Lopez M, Cebrian M, Uribe M et al. Preterm birth in relation to maternal organochlorine serum levels. *Ann Epidemiol* 2003; 13:158-62.
12. 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 Dutch children. *Pediatr Res* 1998; 44:538-45.
13. Ibarluzea JJ, Fernández MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15:591-600.
14. Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea-Serrano F. [Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit* 2002; 16:250-6.
15. García-Rodríguez J, García-Martín M, Noguera-Ocaña M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*. 1996; 104:1090-5
16. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004; 59:746-751.
17. Lacasaña M, Esplugues A, Ballester F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood health effects. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:183-99.
18. Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environ Health Perspect* 2004; 112(8):920-5.
19. Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:126s-129s.
20. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354(9181):788-9.
21. Hubbard R, Fogarty A. The developing story of antioxidants and asthma. *Thorax* 2004; 59(1):3-4.
22. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramírez-Aguilar M, Tellez-Rojo MM, Moreno-Macías H, Reyes-Ruiz NI et al. Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5):703-9.
23. Ward PE. Potential diagnostic aids for abnormal fatty acid metabolism in a range of neurodevelopmental disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63(1-2):65-8.
24. Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology* 2004; 15(4):394-402.
25. Williams C, Birch E, Emmett P, Northstone K. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study 1-3. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:316-22.
26. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Nota de prensa 18/03/04: La EFSA evalúa el riesgo del mercurio en el pescado y hace recomendaciones a los grupos vulnerables sobre su ingesta. Disponible en: www.aesa.msc.es/aesa/web/AESA.jsp.
27. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Nota de prensa 17/06/04: Nota informativa sobre mercurio y metilmercurio en productos pesqueros. Disponible en: www.aesa.msc.es/aesa/web/AESA.jsp.
28. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fito N, Ruiz L et al. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit* 2002; 16:257-66.
29. Infancia y Medio Ambiente. Disponible en <http://www.infanciaymedioambiente.org/>