

# Exposición al plomo, respuesta inhibitoria y actividad cerebral en niños de Montevideo

---

## Tesis de Maestría en Ciencias Cognitivas

Montevideo, Junio de 2022

**Maestrando:** Lic. Juan Andrés Menéndez

**CI:** 4.176.961-9

**Orientador:** Dr. Gabriel Barg

**Tribunal:** Dr. Jacobo Albert, Dra. Marcela Carballo y Dra. Alejandra Carboni

**Lugar de realización:** Universidad Católica del Uruguay

**Financiación:** Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

*A Gabriel, por el apoyo y la confianza continua; a Sandra, que sin pedir siempre estaba dispuesta a ayudar durante los registros y a Juan, por su aporte invaluable en la programación de MatLab.*

*A mis padres por el apoyo continuo en mi crecimiento personal y profesional.*

*A Andrea, por la paciencia, la contención y la construcción de un nuevo camino.*

# Resumen

INTRODUCCIÓN. La siguiente investigación se encuentra dentro de la línea de investigación llevada a cabo en la Universidad Católica del Uruguay (UCU) de contaminación por metales y neurodesarrollo por el grupo Salud Ambiental Montevideo-SAM- desde el año 2006. Dicha línea de investigación se enmarca en un estudio longitudinal de colaboración con la Universidad de Buffalo sobre el impacto de contaminación por metales en el desarrollo infantil. Se ha visto que el nivel de plomo en niños está asociado a un déficit en el control de las funciones ejecutivas; fundamentalmente, en las dificultades para inhibir respuestas impulsivas.

A nivel de laboratorio, este problema se ha estudiado a través de paradigmas de inhibición de respuesta utilizando las tareas Go/NoGo y Stop Signal. En estas tareas, el sujeto debe ejecutar una respuesta motora o detenerla según aparezca un estímulo Go o NoGo respectivamente. Para estudiar la dinámica cerebral asociada a la respuesta de inhibición se han utilizado los potenciales evento-relacionados (ERP- event related potentials) ya que son no-invasivos y permiten una buena discriminación temporal (del orden de los milisegundos) de procesos que son muy veloces. Más concretamente se ha relacionado la respuesta conductual frente a este tipo de tareas con la actividad electrofisiológica de la amplitud de los potenciales evocados N2 y P3. Si bien esta asociación se ha estudiado en niños con impulsividad o Déficit Atencional con Hiperactividad, son muy escasas las investigaciones que han estudiado la combinación de

control inhibitorio por medio de potenciales evocados en conjunto con problemas comportamentales fuera de un contexto experimental.

MÉTODOS. Se evalúa el efecto de la exposición a bajos niveles de plomo en relación con las funciones ejecutivas de una muestra de 40 niños montevideanos. Dicha evaluación se realizó a través de un paradigma experimental Go/Nogo modificado en conjunto con la medición de la actividad electroencefalográfica. La tarea experimental estaba compuesta por tres tipos de estímulos (Go-frecuente, Go-infrecuente y Nogo infrecuente), que permite diferenciar la actividad neural asociada con control inhibitorio de aquella relacionada con el procesamiento de estímulos novedosos al contrastar directamente ensayos Go y Nogo en relación con su frecuencia de aparición. A los participantes se les pidió que apretaran con el dedo índice de la mano dominante un botón en un control de mando cuando aparezcan las letras "M" y "N" y que evite hacerlo cuando aparezca la letra "W".

Complementaria a la tarea experimental Go/Nogo, se aplicaron una batería de cuestionarios tanto a la madre como al niño, de forma de poder analizar como otros factores comportamentales y de personalidad en conjunto con la exposición continua a niveles leves de Pb inciden en el comportamiento inhibitorio. Específicamente dentro de la clasificación de comportamiento internalizante y externalizante con sus sintomatologías asociadas.

RESULTADOS. Se reporta un efecto del nivel de plomo en sangre en los errores de comisión de la tarea experimental Go/Nogo pero no así en los errores de omisión. A nivel comportamental se reporta el efecto de este neurotóxico a gran escala en sintomatología internalizante, así como a nivel específico en relación a aspectos físicos, psicológicos y cognitivos. Destacar que todos estos impactos se vieron atenuados una vez contemplando el efecto de la edad y el Cociente Intelectual (CI) de los niños. A nivel electrofisiológico no se reporta una relación directa entre el plomo y los ERP vinculados a los procesos inhibitorios.

CONCLUSIONES. Se encontró que aún a niveles bajos de Pb en sangre un efecto directo sobre los procesos inhibitorios en niños de Montevideo. Sin embargo, a nivel electrofisiológico el efecto del neurotóxico parecería estar mediado por aspectos comportamentales, impactando específicamente en sintomatologías internalizantes.

<b>Resumen</b> .....	3
<b>Capítulo 1: Plomo y nuestro organismo</b> .....	8
<b>Capítulo 3: Funciones ejecutivas, trastornos comportamentales, actividad cerebral y Pb</b> .....	21
<b>Objetivos e Hipótesis</b> .....	34
<b>Objetivo General</b> .....	35
<b>Objetivos Específicos</b> .....	35
<b>Hipótesis</b> .....	36
<b>Materiales y Métodos</b> .....	37
<b>Consideraciones éticas</b> .....	38
<b>Diseño experimental</b> .....	38
<b>Participantes</b> .....	40
<b>Estímulos</b> .....	42
<b>Procedimiento general</b> .....	43
<b>Instrumentos</b> .....	45
<b>Nivel de Pb</b> .....	49
<b>Cociente Intelectual (CI)</b> .....	51
<b>Análisis de datos</b> .....	51
<b>Análisis de resultados comportamentales</b> .....	53
<b>Análisis de resultados electrofisiológicos</b> .....	53
<b>Resultados</b> .....	57
<b>1. Resultados comportamentales y psicométricos</b> .....	58
<b>2. Efecto del Pb</b> .....	60
<b>3. Predictores de actividad cerebral</b> .....	65
<b>4. Riesgo de desarrollar síntomas clínicos</b> .....	71
<b>Discusión y Conclusiones</b> .....	72
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	85

# **Introducción y Antecedentes**

# Capítulo 1: Plomo y nuestro organismo

Este trabajo se basará sobre una muestra de niños con exposiciones leves pero constantes a neurotóxicos metálicos, específicamente al plomo (Pb). Siendo un metal pesado al que la población general puede estar fácilmente expuesta de manera constante sea mediante el aire que respira, el agua que toma, la tierra o el polvo; en el caso de niños la exposición usualmente ocurre en actividades de la mano a la boca (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020).

El estudio del Pb es de relevancia por sus efectos nocivos a nivel de todos los sistemas de nuestro organismo; siendo los más estudiados el impacto a nivel neurológico (Bellinger y Bellinger, 2006), cardiovascular (Vaziri, 2002), renal (Gonick, 2002), hematológico, inmunológico (Dietert y Piepenbrink, 2006) y reproductivo (Bellinger, 2005). Existen otros efectos nocivos en bases de datos epidemiológicas, pero con resultados no tan claros como los mencionados anteriormente, incluyendo efectos a nivel respiratorio, endócrino, hepático, gastrointestinal, musculoesquelético, peso corporal y ocular. (ATSDR, 2020)

Partamos de una definición en común de que entendemos por sustancias con carácter neurotóxico en base a sus propiedades y efectos.

Neurotoxicidad es un efecto adverso a nivel estructural o funcional del sistema nervioso central o periférico causado por un agente biológico, químico o físico. Los efectos neurotóxicos pueden ser permanentes o reversibles, producido por propiedades neurodegenerativas o neurofarmacológicas de un neurotóxico, o el resultado de acciones directas o indirectas sobre el sistema nervioso. (Erinoff,1995, p.111)

En la actualidad estudios recientes han examinado bases de datos de sustancias químicas que pueden incluirse dentro de la categoría de neurotóxicos del desarrollo (Mundy et al. 2015). En este listado de elementos neurotóxicos inorgánicos se pueden encontrar, entre otros, el aluminio (Al), arsénico (As), manganeso (Mn), plomo (Pb), mercurio (Hg), uranio (U) y zinc (Zn). De este listado únicamente el Mn parecería aportar micronutrientes esenciales, mientras que el resto de los elementos no cumplen ninguna función en nuestro cuerpo.

Parte de la complejidad del estudio del efecto de neurotóxicos en el desarrollo radica tanto en las diferentes fuentes de exposición como ser aire, comida y agua, como en la combinación de diferentes neurotóxicos en bajos niveles (Dórea, 2019). En esta línea hay cada vez más evidencia de que una co-exposición a múltiples metales puede resultar en niveles de neurotoxicidad más elevados comparados con exposiciones únicamente de un tipo de metal (Sanders, Claus y Wright, 2015).

Como ejemplo, altas exposiciones al As en niños pueden resultar en déficits a nivel cognitivo (Rosado et al., 2007; von Ehrenstein et al., 2007; Wasserman et al., 2007; Wasserman et al., 2004; Wasserman et al., 2011 sacado de Desai et al. 2020); mientras que estudios realizados en Uruguay no han encontrado evidencia del impacto del As en niveles de exposición bajo con el rendimiento académico de niños cursando primer año escolar pero sí lo han encontrado en las funciones ejecutivas (Desai et al. 2020).

Dicho esto, en nuestro día a día estamos expuestos a diferentes contaminantes, lo que dificulta encontrar relaciones unicasales entre una sustancia aislada e impactos adversos. Sin embargo, se ha encontrado que el Pb es un elemento que se encuentra

presente en diferentes combinaciones de neurotóxicos y que es en gran parte responsable por los efectos que tiene a nivel del retraso en el neurodesarrollo (Dórea , 2019). En un estudio realizado por Shim, Lewin, Ruiz, Eichner y Mumtaz. (2017) en la población americana se encontró que la exposición se da en la combinación de varios elementos (As, Cd, Hg, Pb) estando el plomo presente en las diferentes combinaciones prevalentes, tanto binaria (Pb- Cd), ternaria (Pb–Cd–Hg) y cuaternaria (As–Cd–Hg–Pb). En el caso del Uruguay se ha estudiado el efecto en conjunto del Pb con Mn (Frndak et al, 2019), no encontrando una marca comportamental específica para esta combinación, pero si encontrando que niveles de Pb en sangre aumentan la probabilidad de pertenecer al grupo de bajo rendimiento en un grupo de 16 tests cognitivos.

Finalmente, otro de los grandes puntos de interés en el estudio del Pb radica en el daño que puede generar incluso exposiciones a niveles mínimos. Desde la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR) de Estados Unidos se plantea la imposibilidad de poder establecer un nivel mínimo de riesgo (ATSDR, 2020). Mientras que el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de dicho país reafirma lo mismo, en el 2019 recomendaba intervenciones del sistema de salud cuando los niveles de un niño pasan los 5 microgramos de plomo por decilitro de sangre ( $\leq 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ ) pero para 2021 dicha recomendación cambió para niveles mayores o iguales a  $3.5 \mu\text{g}/\text{dL}$  (CDC, 2021). Más allá de estas recomendaciones, se han encontrado efectos a nivel neuro comportamental a niveles tan bajos de  $2 \mu\text{g}/\text{dL}$  (Ruckart et al., 2021; Braun, Kahn, Froelich, Auinger y Lanphear, 2006), pudiendo establecer este valor como un mínimo de referencia.

En el caso de nuestro país la preocupación por la contaminación por plomo y su impacto en la salud surge en el 2001, teniendo en la actualidad una Comisión interdisciplinaria para el estudio de Contaminantes Químicos Ambientales y hasta el año 2016 una Policlínica de referencia para la asistencia a niños con alta contaminación por plomo en el Centro Hospitalario Pereira Rosell (Daleiro, 2018). En el año 2010 se abre dentro de centro de salud “Dr. Enrique Claveaux” la Unidad Pediátrica Ambiental (UPA), cuya área de abordaje es la prevención, diagnóstico y manejo de afecciones infantiles causadas o exacerbadas por la presencia de contaminantes en su entorno ambiental. Sumado a esto, desde hace años en Uruguay se organiza en la última semana de octubre, por medio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la semana internacional sobre la prevención del envenenamiento por plomo.

## **Plomo y Sistema Nervioso Central**

Según la Organización Mundial de la Salud (2019) los niños de corta edad son especialmente vulnerables a sus efectos tóxicos particularmente en el desarrollo del sistema nervioso central con secuelas a nivel intelectual y comportamental. Esta susceptibilidad se puede atribuir a que los niños tienden a ingerir y absorber más Pb en relación con su talla, a la velocidad del desarrollo cerebral a esa edad (Ascione, 2001), a una mayor absorción del tracto gastrointestinal y una débil eficacia de la barrera hematoencefálica (Lidsky y Schneider, 2003 de Boucher et al. 2009). Esta vulnerabilidad también se da incluso antes del nacimiento, en donde el Pb materno puede cruzar la barrera placentaria (Gundacker y Hengstschläger, 2012; Llanos y Ronco, 2009) y aumentar

el riesgo parto prematuros (Cheng, 2017). Los estudios han encontrado que este efecto perjudicial de la exposición prenatal a Pb en el neurodesarrollo puede persistir en la edad adulta (Mazumdar et al., 2012 de Tamayo y Ortiz et.al., 2016).

Por lo tanto, ya sea en el caso de un feto o de un niño, el rápido crecimiento cerebral que se da en ambas etapas implica que cualquier nivel de contaminación por Pb puede tener efectos nocivos para el desarrollo cognitivo (Jedrychowski et al., 2009). El Pb puede interferir con el desarrollo normal del cerebro interrumpiendo procesos críticos como la migración neuronal, la sinaptogénesis, mielinización y la poda sináptica selectiva (Faustman et al., 2000, Caito y Aschner, 2017). Procesos de desarrollo cerebral temprano como la migración neuronal puede verse alterados de manera indirecta por la exposición prenatal al Pb (Hu et al., 2008 de Boucer et al 2009), mientras que la exposición en la niñez temprana afectaría procesos posteriores como la mielinización, siendo las células mielinizantes sensibles a la toxicidad del Pb (Tiffany Castiglioni, 1993, de Boucer et al 2009). También puede afectar la liberación de neurotransmisores, así como la estimulación de la neurotransmisión (Bressler, Kim, Chakraborti y Goldstein, 1999; Bressler y Goldstein, 1991) e incluso en niveles bajos inducir muerte de células neuronales (Dribben, Creeley y Farber, 2011 de Tamayo y Ortiz et al. 2016). En vista de esto podemos afirmar que el Pb actúa como un estresor químico y causa una ruptura en los mecanismos de homeostasis celulares. (Finkelstein, Markowitz y Rosen, 1998)

En esta misma línea, la presencia de Pb afecta a varios sistemas de neurotransmisores incluyendo vías glutaminérgicas (Toxicology profile for Lead, ATSDR 2020), colinérgicas (Cory-Slechta y Pokora, 1995) y dopaminérgicas (Seegal, Bush y Shain., 1990; White et al.,

2007). A nivel de las vías glutamatérgicas y los receptores NMDA, estos se vinculan con el aprendizaje y los procesos de memoria. El glutamato es el neurotransmisor principal utilizado por neuronas piramidales en la corteza cerebral y en varias áreas del hipocampo y en conjunto con los receptores NMDA los responsables de inducir la potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés) hipocampal (McEntee y Crook, 1993). Por lo tanto, la atención se ha focalizado sobre el impacto que tiene el Pb sobre el LTP Hipocampal siendo esto un indicador neurofisiológico de cuando ocurre un proceso de aprendizaje. El efecto del Pb sobre este proceso en modelos animales se puede resumir en que actúa aumentando el umbral para la inducción, reduciendo la magnitud de la potenciación, y acortando su duración por medio de la aceleración de su tasa de decaimiento (Toxicology profile for Lead, ATSDR 2020).

En esta misma línea también se ha estudiado la influencia de los sistemas colinérgicos, al igual que los glutamatérgicos, sobre el aprendizaje y los procesos de memoria. Esta influencia se ve en los déficits cognitivos y demencias asociadas con el Alzheimer, frecuentemente atribuidas a la pérdida de funciones colinérgicas en la corteza y el hipocampo (Cory-Slechta y Pokora, 1995). En este caso el efecto del Pb se ha visto sobre la reducción en la liberación de acetilcolina (ACh), su recaptación y tasas de rotación (Reddy, Devi y Chetty., 2007).

Por su parte, la dopamina como neurotransmisor se encuentra involucrada en numerosas funciones del Sistema Nervioso Central como la atención y el aprendizaje, el comportamiento motivado por la recompensa, la cognición y estados de ánimo (Jones y Miller, 2008, Jusko et al. 2008), así como la falla en la inhibición de respuestas

inadecuadas (Toxicology profile for Lead, ATSDR 2020). Estudios con animales han evaluado el vínculo entre el sistema dopaminérgico y la exposición al Pb; siendo sus efectos a nivel presináptico, específicamente en su síntesis y liberación. La exposición a este metal pesado agota la disponibilidad de neuronas dopaminérgicas, disminuye su rotación (Jason y Kellogg, 1981; Lasley, Greenland, Minnema y Michaelson., 1984), disminuye su liberación sináptica (Minnema, Greenland y Michaelson, 1986) e interfiere con acción del autorreceptor para la regulación de la liberación de la dopamina. (Lasley y Lane, 1988; Lasley, 1992; Cory-Slechta y Pokora, 1995). Otros estudios con modelos animales han demostrado el vínculo entre alta exposición a niveles de Pb y altos niveles de estrés (Cory-Slechta, D. 2008 et al.) ya que ambos actúan sobre el eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA). El Pb interrumpe procesos cognitivos afectando la vía dopaminérgica mesocorticolímbica, las hormonas del estrés actúan en esta misma vía a través del eje HHA. Esta interacción implica que los niveles de estrés pueden modificar los efectos del Pb y que el Pb puede modificar la respuesta frente al estrés.

De fundamental importancia es el vínculo existente entre la dopamina y la corteza prefrontal (PFC por sus siglas en inglés), tanto a nivel estructural como funcional. A nivel estructural la dopamina actúa sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2 que se encuentran en diferentes poblaciones de neuronas piramidales en esta zona anterior de la corteza cerebral que se proyectan hacia el cuerpo estriado y zonas subcorticales (Gaspar, Bloch y Le Moine, 1995 de Jenni 2017, Reynolds et al., 2018). El rol de la dopamina es facilitar una variedad de funciones cognitivas y ejecutivas llevadas a cabo por la PFC, como

ser: atención selectiva, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones costo/ beneficio (Jenni, Larkin y Floresco, 2017). En relación con el Pb, estudios con modelos animales han puesto en evidencia que este metal pesado impacta en los receptores D1 y D2, así como en los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, el hipocampo y la corteza frontal en un período de 23 días entre la pubertad y la adultez en ratas. (Gedeon, Ramesh, Wellman y Jadhav, 2001).

El impacto del Pb no sólo se ve a nivel de neurotransmisores, su efecto nocivo también se ha visto a nivel neuroanatómico. Estudios por Cecil et. al (2008) han puesto en evidencia que concentraciones de Pb en sangre durante la niñez están asociados con reducciones de volumen específicas de materia gris en la adultez; específicamente en porciones considerables de la corteza prefrontal.

## Capítulo 2: Trastornos externalizantes e internalizantes

En el apartado anterior se abordó cómo agentes externos (sustancias neurotóxicas) pueden tener una incidencia sobre el neurodesarrollo y el comportamiento en niños. Sin embargo, no debemos olvidar que también hay factores internos, propios de cada niño, que en la relación con agentes externos darán como resultado una interacción con determinados patrones a nivel comportamental y cognitivo en diversos contextos.

Uno de esos aspectos internos son los patrones comportamentales del niño, que de alguna manera permiten conocer como es la interacción del niño con el mundo que lo rodea y consigo mismo. En ese sentido los tipos de problemas comportamentales que se manifiestan en la niñez por lo general se agrupan en dos categorías: comportamiento internalizante y comportamiento externalizante (Achenbach y Ruffle, 2000; Achenbach, Ivanova, Rescorla, Turner y Althoff, 2016). A su vez esta clasificación también explica la mayoría de la coocurrencia de desórdenes psiquiátricos en la adultez (Carragher, Krueger, Eaton, y Slade, 2015)

Al hablar de comportamiento externalizante nos referimos a comportamientos desinhibidos que están dirigidos hacia otros mientras que el comportamiento internalizante refiere a comportamientos sobre inhibidos dirigidos hacia uno mismo (Maughan, Christiansen, Jenson, Olympia, y Clark, 2005). Por lo tanto, en el espectro externalizante encontraríamos sintomatología vinculada a la agresión, problemas de comportamiento, delincuencia, hiperactividad, oposicionismo y problemas atencionales; mientras que en lo que refiere al espectro internalizante se incluyen una variedad de

sintomatología incluida la ansiedad, miedo, tristeza, depresión, retraimiento social y quejas somáticas. (Lilienfeld, 2003; Willner, Gatzke-Kopp y Bray, 2016).

Sin embargo, se debería tener cuidado en tomar esta postura categórica entre estos dos extremos que en principio parecerían ser totalmente opuestos; ya que la mayoría de los estudios en niños encuentran una correlación positiva entre ambos (Bird, Gould, y Staghezza, 1993; Caron y Rutter, 1991) Es en esta línea que se puede tomar como referencia el marco de investigación RDoC (Resarch Domain Criteria) propuesto por el Instituto Nacional de Enfermedades Mentales de EEUU por dos motivos, su enfoque dimensional entendiendo la salud mental como un gradiente (no como estados categóricos a nivel diagnóstico) y su preocupación por comprender el desarrollo del comportamiento a lo largo de la vida.

Partiendo desde la mirada dimensional tenemos un tercer escenario; aquellos casos que presentan sintomatología tanto externalizante como internalizante, es decir una comorbilidad entre ambos diagnósticos. Los datos demuestran que las tasas de comorbilidad entre desórdenes internalizantes y externalizantes no pueden ser atribuidos a una mera casualidad de coocurrencia de síndromes independientes, dando a entender que debe existir algún mecanismo que explique dicha comorbilidad (Beauchaine y McNulty, 2013; Caron y Rutter, 1991). En las propias palabras de Achenbach (2016) no podemos asumir que los problemas internalizantes y externalizantes son mutuamente excluyentes o independientes entre sí.

Una de las técnicas más utilizadas para evaluar la presencia de trastornos internalizantes / externalizantes es el Sistema Achenbach de evaluación empíricamente

basada (ASEBA por sus siglas en inglés) creado por Thomas Achenbach (1991). En una revisión sobre diferentes técnicas para evaluar estos constructos (Achenbach et al., 2016), de 693 investigaciones relevadas el 91.9% usaron ASEBA como forma de evaluar la presencia de trastornos internalizantes/externalizantes, en 63 países diferentes (incluido Uruguay). El uso extensivo de esta metodología tanto en la investigación como en la clínica es por tratarse de una herramienta estandarizada, con evidencia que demuestra su confiabilidad, validez y datos normativos. Su estructura jerárquica y dimensional permite establecer relaciones y descubrir patrones de comorbilidad entre problemas específicos, síndromes y problemas externalizantes/internalizantes validados a su vez por el DSM. (Achenbach et al.,2016).

## **Los trastornos y la comorbilidad a lo largo del tiempo.**

Retomando el marco de investigación RDoc del Instituto Nacional de Enfermedades Mentales de EE. UU., hablemos ahora de cómo entender esta relación de los trastornos y la comorbilidad a lo largo del desarrollo de la niñez.

Podemos hipotetizar tres alternativas como sugiere Willner et. al (2016); en primer lugar, si efectivamente existe un factor de vulnerabilidad común entre ambos trastornos entonces la comorbilidad debería manifestarse en etapas tempranas y mantenerse estable en el tiempo. Una segunda teoría sería pensar que la comorbilidad surge cuando los síntomas de un trastorno aumentan el riesgo de desarrollo del otro (Caron y Rutter, 1991), por ejemplo, que síntomas externalizantes lleven al desarrollo de síntomas internalizantes (Burke, Loeber, Lahey, y Rathouz, 2005; Gooren, van Lier, Stegge, Terwogt,

y Koot, 2011; Ladd y Troop-Gordon, 2003; Nobile et al., 2013; van Lier y Koot, 2010). Esto implicaría adoptar una postura de “acumulación secuencial” en donde perfiles con sintomatologías “puras” tendrían mayor riesgo de desarrollar perfiles comórbidos. Finalmente, podríamos pensar un escenario opuesto en donde los niños tendrían a manifestar sintomatologías en respuesta a situaciones de estrés poco diferenciables en la dualidad externalizante/internalizante; y que a lo largo del tiempo y de la interacción con el entorno esta comorbilidad se iría transformando en una sintomatología “pura”. (Lahey y Waldman, 2007). Esta perspectiva de diferenciación sugeriría entonces que la comorbilidad sería más alta en niños pequeños que disminuiría con el pasaje del tiempo transformándose en perfiles internalizantes o externalizantes.

La principal limitante de los trabajos que estudian estos trastornos y su comorbilidad es el carácter transversal de los mismos, no contando con datos a nivel longitudinal para evaluar la sintomatología a lo largo del tiempo. El trabajo de Willner et al (2016) permite acercarnos a este tema, habiendo realizado un seguimiento de 336 niños desde el jardín de infantes hasta el segundo año escolar analizando la sintomatología año a año. La aparición de nuevos casos de comorbilidad fue relativamente atípica donde 81% de niños con perfiles comórbidos en segundo año escolar ya lo presentaban en el jardín de infantes siendo esta estabilidad evidencia de la teoría de factores de vulnerabilidad común. Por su parte la idea de que la comorbilidad se transformaría en perfiles “puros” parecería no cumplirse ya que el pasaje de sintomatología comórbida a internalizante fue de únicamente de 1,1% mientras que a externalizante fue de 9,8%. En este último caso, esta transición se veía acompañada con una disminución en la severidad de la sintomatología

(especialmente en la internalizante), lo cual podría explicarse como una demora en la adaptación al sistema educativo (Willner, 2016). En cambio, hay cierta evidencia que parecería apoyar la hipótesis de acumulación, niños que presentaban un perfil externalizante tenían un 25% de probabilidad de transicionar a un perfil comórbido al año siguiente y un 40% en 2 años. Diferentes investigaciones han estudiado como sintomatología internalizante se desarrolla a partir de las consecuencias sociales de conductas externalizantes, como ser el rechazo de pares (Gooren et al., 2011; Ladd y Troop-Gordon, 2003; van Lier y Koot, 2010). Sin embargo, es importante señalar que este pasaje de externalizante a comórbido representaba un pequeño porcentaje de los perfiles comórbidos al terminar un estudio (menos de un 20%) ya que la mayoría ya presentaba un perfil comórbido en la etapa de jardín de infantes (reforzando la hipótesis de vulnerabilidad). En este mismo estudio y en concordancia con la literatura previa (Gilliom y Shaw, 2004; Keiley, Bates, Dodge, y Pettit, 2000) contar con sintomatología internalizante implicaba un bajo riesgo para el desarrollo de un perfil de comorbilidad.

Citando a Willner (2016), la comorbilidad entonces es más probable que emerja en individuos con altos niveles en factores de vulnerabilidad comunes (emocionalidad negativa o desregulación emocional) y que muestran niveles moderados en factores diferenciadores como ser inhibición comportamental o impulsividad.

## **Capítulo 3: Funciones ejecutivas, trastornos comportamentales, actividad cerebral y Pb**

### **Funciones Ejecutivas y regulación del comportamiento**

Al hablar de funciones ejecutivas (FEs) podemos tomar alguna de las varias definiciones generales como la planteada por Lezak (1982, 1987) quien las define como las capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente o la utilizada por Barkley (1997,2001) como tipos de acciones autodirigidas que usa el ser humano para autorregularse; produciendo una maximización de las consecuencias sociales considerando los resultados inmediatos o tardíos de ciertas alternativas de respuestas.

Estas y otras definiciones tienen en común por lo tanto el concepto de que las FE son una herramienta específicamente humana, permitiendo tomar decisiones de forma intencional en pos de un objetivo más allá del momento presente de forma tal de mejorar el tipo de comportamiento a ejecutar con consecuencias tanto a nivel individual como en la interacción con otros. La dificultad surge cuando queremos definir qué tipo de procesos se incluyen dentro de este concepto, ya que como plantea Tirapu (2008) el término resulta excesivamente genérico en su función de describir funciones metacognitivas y de autorregulación de la conducta, pareciendo que más que un sistema unitario, se trate de un sistema supramodal de procesamiento múltiple. La vasta investigación está de acuerdo con el planteamiento de un modelo en donde las FEs comparten procesos

cognitivos en común pero que en algunos casos se trata de procesos específicos (Friedman y Miyake, 2017).

A un nivel neuroanatómico, la corteza prefrontal (CPF) juega un rol importante en las funciones ejecutivas. Podemos entender a la CPF como un área de asociación heteromodal interconectada con una red distribuida de regiones cortical y subcorticales de donde emergen diferentes procesos mentales que se categorizan como funciones ejecutivas (Stuss y Alexander, 2000; Horta, 2019). Dentro de los procesos que incluimos como ejecutivos podemos tomar el modelo conceptual presentado por Lázaro y Otrorsky (2012) que clasifica estos procesos en niveles. Un primer nivel las funciones frontales básicas (control inhibitorio, control motriz, detección de riesgo), un segundo nivel donde se encuentra el sistema de memoria de trabajo, un tercer nivel donde se colocan las funciones ejecutivas (planeación, fluidez y flexibilidad mental) y un último nivel de mayor complejidad donde incluyen las metafunciones (metacognición y abstracción)

Hoy en día gracias a las tecnologías existentes (como la electroencefalografía e imagenología), podemos diferenciar los correlatos anatómicos de los procesos ejecutivos. Las funciones inhibitorias son atribuidas a las regiones orbitofrontales de la corteza prefrontal con conexiones a la región ventromedial del cuerpo estriado (Iverson y Dunnett, 1990); mientras que la región dorsolateral de esta corteza se asocia más con funciones puramente cognitivas como la memoria de trabajo, la atención selectiva, la formación de conceptos o la flexibilidad cognitiva (Barkley, 1997; Bechara, Tranel y Damasio, 2000; Cummings, 1993, Damasio, 2007). Por su parte la región ventromedial se ha visto asociada con el razonamiento y toma de decisiones en conjunto con la

emoción/sentimiento, afectando en el ámbito personal y social (Damasio, 2007, Tirapú, 2008).

El desafío es poder plantear un modelo que dé lugar a la explicación de como todos estos procesos interactúan para dar lugar a un comportamiento autodirigido, autorregulado, eficiente y social. Con este objetivo es que Barkley (1997) plantea su modelo híbrido en donde la inhibición conductual es el proceso que da lugar a los otros procesos ejecutivos: memoria de trabajo, la regulación afectiva-motivacional del arousal, la internalización del habla y la reconstitución (análisis y sintaxis de conductas complejas nuevas). Según este autor para iniciar y mantener dichas funciones, y las de control motor complejo que habilitan, sería necesaria la inhibición conductual implicando; detener una conducta en curso, controlar interferencias y suprimir respuestas prepotentes.

Podemos argumentar que esta última función es la más importante de todas, ya que sin la supresión (o demora) de la respuesta prepotente el resto de las funciones ejecutivas orientadas a una meta no tendrían sentido o quizás nunca ocurrirían (Barkley, 1997b; Bronowski, 1967/1977). No es únicamente la respuesta motora que se suprime o demora, sino también la propia decisión sobre la respuesta a dar (Bronowski 1967/1977, 1976). La inhibición y el resto de las funciones ejecutivas son las que según Fuster (1989,1995) contribuyen a un mayor control, sincronización, persistencia, flexibilidad, novedad, complejidad y sintaxis en las acciones motoras orientadas a un objetivo. En una línea similar Hofmann, Schmeichel y Baddeley (2012) plantean que hay tres FEs básicas; la actualización de información relevante (fuertemente conectado al concepto de memoria de trabajo), inhibición de impulsos prepotentes y cambio mental.

## **Control inhibitorio y respuestas conductuales.**

En cuanto al control inhibitorio, podemos tomar la metáfora utilizada por Hoyniak (2017) quien lo conceptualiza como una “carrera de caballos” entre dos procesos cognitivos que están compitiendo entre sí; uno cuyo objetivo es ejecutar una respuesta y el otro inhibirla. Con esto en mente entonces el éxito en inhibir una conducta estará determinado por la tasa de finalización de estos dos procesos. Para que una respuesta sea inhibida de forma exitosa, el proceso inhibitorio debe ejecutarse en su totalidad antes de que el otro proceso se termine, de otra manera la respuesta no será inhibida.

Con este modelo como referencia, uno de los paradigmas experimentales más utilizados es el Go/Nogo (Boucher et al., 2012; Albert, López-Martín, Hincosa y Carretié, 2013) aunque también existen otras opciones como diferentes versiones del test de Stroop (Stroop, J.R. 1935), Continuous Performance task (CPT), Flanker task, y Stop Signal task (Hoyniak, C. 2017). En el paradigma Go/Nogo el participante debe ejecutar o inhibir una respuesta motora, desencadenada por un estímulo Go y Nogo respectivamente. A nivel comportamental el desempeño se mide a través de los errores de comisión Nogo (cuando la inhibición no se pudo llevar a cabo), y los errores de omisión Go (cuando la respuesta motora no fue ejecutada) (Snyder, Miyake y Hankin, 2015). Con esto presente podemos plantear que los errores de omisión estarían más relacionados con fallos atencionales que respuesta inhibitoria propiamente dicha (Wright et al., 2014). En cuanto a los errores de comisión parecería ser un indicador más vinculado a sistemas de control cognitivo, aunque también influenciado por la actividad de sistemas de valencia negativa (emocionales)

(Grillon, Robinson, Krimsky et al., 2017; Grillon, Robinson, O'Connell, et al., 2017). Esto nos permitiría interpretar que la inhibición de una respuesta está compuesta por dos subprocesos; una alerta inicial ascendente (bottom up), en donde hay una alerta a una clave relevante para una respuesta y un segundo proceso en donde si correspondiera se daría la retención intencional descendente (top-down) de la respuesta motora (Amodio, Master, Yee y Taylor, 2008; cf. Botvinick, Cohen y Carter, 2004).

Dada la velocidad (y simultaneidad) con la que ocurren estos procesos y el techo de información que podemos obtener por medio de datos conductuales en pruebas de inhibición es que debemos observar que ocurre a nivel electroencefalográfico. (Amodio et al., 2008; Botvinick, Cohen y Carter., 2004). Por medio de la electroencefalografía (EEG) podemos medir de manera no invasiva la actividad eléctrica asociada a la despolarización de neuronas vinculadas a potenciales postsinápticos (Vila, Barg y Hoyos, 2019), obteniendo información con buena discriminación temporal (del orden de los milisegundos) de estos procesos.

## **Control inhibitorio y respuestas electrofisiológicas**

En los diferentes paradigmas en los cuales se estudia la respuesta inhibitoria junto con técnicas de registro electroencefalográfico, dos potenciales evento relacionados (ERP por sus siglas en inglés, Event Related Potentials) frontocentrales han sido asociados de manera consistente con este tipo de respuesta, el N2 y el P3. El primero de ellos con una latencia dentro de los 200-400ms post estímulo mientras que el segundo se presenta en la siguiente ventana temporal entre los 300-600 ms (Albert et al., 2013).

En cuanto a sus amplitudes, el potencial N2 típicamente presenta una mayor amplitud (más negativa) en respuesta a los estímulos Nogo que frente a los Go (Bruin y Wijers, 2002; Hoyniak, 2017). Mientras que hay fuerte evidencia que soporta la afirmación que la amplitud del P3 es significativamente más grande (más positiva) para los ensayos Nogo, sin importar su frecuencia de aparición (Kiefer, Marzinzik, Weisbrod, Scherg y Spitzer, 1998; Bruin y Wijers, 2002; Smith, Johnston y Barry, 2008; Torquati, Kiat y Schutte, 2017)

En cuanto a su ubicación neuroanatómica, el potencial N2 para estímulos Nogo aparece en regiones frontales del cerebro (Bruin y Wijers, 2002) y prefrontales (Huster, Westerhausen, Pantev, y Konrad, 2010; Lavric, Pizzagalli, y Forstmeier, 2004). Para el caso de estímulos Nogo, el potencial P3 típicamente tiene máxima amplitud en regiones centrales (Huster et al., 2010; Kok, Ramautar, De Rooter, Band, y Ridderinkhof, 2004; Ramautar, Kok, y Ridderinkhof, 2006). o frontocentrales (Falkenstein et al., 2002; Pfefferbaum et al., 1985).

Volviendo a nuestra metáfora sobre la “carrera de caballos”, debemos comprender qué información nos brindan estos datos electroencefalográficos en cuanto a los procesos psicológicos que están ocurriendo y que los datos comportamentales no nos pueden brindar. Tradicionalmente el N2 Nogo estaba asociado con la inhibición de respuestas motoras (Jodo y Kayama, 1992; Kok, 1986); sin embargo, en los últimos años se ha argumentado que este potencial parecería reflejar el monitoreo de conflicto a nivel del estímulo en lugar de a nivel de la respuesta (Nieuwenhuis et al., 2003; Wendt et al., 2007). Esto se ha visto en relación con que su amplitud aumenta en relación con

estímulos de baja frecuencia, justo antes del inicio de la respuesta, sin importar si dicho estímulo está asociado con la generación o la inhibición comportamental (Donkers and van Boxtel, 2004; Enriquez-Geppert et al., 2010; Nieuwenhuis et al., 2003).

La evidencia en relación con que proceso se encuentra detrás del P3 es muy sólida, en donde dicho potencial representa la inhibición motora. Contario a lo que ocurre con el N2, las diferencias de amplitudes no sólo se ven en respuesta a tipo de ensayos Go y Nogo, sino que estas diferencias no se ven afectadas por la frecuencia de los estímulos (Dimoska et al., 2006; Kok et al., 2004; Ramautar et al., 2004). Smith y cols. (2008) comparó los ERP de un Go/Nogo con respuesta encubierta y otro con respuesta abierta, no habiendo diferencias entre ellas para el N2, pero si para el P3, en donde la tarea que requería una respuesta motora explícita presentaba un P3 con mayor amplitud. Esta mayor amplitud del P3 también se ve en aquellos participantes que responde más rápidamente a estímulos Go, indicando que requieren mayor amplitud del potencial para cortar la respuesta motora prepotente. (Albert et al., 2013).

Esta distinción de los potenciales N2 y P3 también se vería reflejada en sus bases anatómicas en donde el área motora suplementaria (SMA) está asociada con actividad vinculada al error (N2 evocados durante inhibiciones fallidas) y el área premotora suplementaria (preSMA), que cuenta con conexiones con la corteza prefrontal y el núcleo caudado (Nachev et al., 2008; Picard and Strick, 2001) , se relacionara con la actividad inhibitoria (P3 evocados durante inhibiciones exitosas) (Albert et al., 2013).

Dada la vinculación de estos potenciales con las zonas frontal y prefrontales es pertinente cuestionarse como el desarrollo ontogenético (de la infancia a la adultez)

afecta a dicha actividad electrofisiológica y a su correlato comportamental. En un metaanálisis sobre el efecto de la edad en N2 y P3 durante tareas Go/Nogo, Cheng (2019) no encontró diferencias a nivel del desempeño comportamental entre jóvenes adultos y adultos mayores. Sin embargo, Johnstone et al (2007) al realizar un estudio con niños de entre 7 y 12 años con paradigmas Go/Nogo y Stop Signal Task (SST) encontró que en esta ventana de tiempo la ejecución de las respuestas fue más rápida y menos variable al aumentar la edad en ambas tareas. Jonkman (2006) por su parte encontró que los errores de comisión no tuvieron diferencias entre niños de 6-7 años comparados con niños de 9-10, pero una reducción significativa de este comportamiento impulsivo ocurrió a partir de los 10 años, lo cual estaría en concordancia con el desarrollo de las estructuras prefrontales involucradas en la regulación del control inhibitorio (Kanemura et al., 2003; Sowell et al., 1999; Luna and Sweeney, 2004).

A nivel neural vemos resultados que parecerían ir en la misma línea argumental en relación con el rol que juega la maduración de los sistemas vinculados al control inhibitorio. En su metaanálisis desde la infancia hasta comienzos de la adolescencia (2 a 12 años), Hoyniak (2017) plantea que tanto la latencia del N2 Go como del Nogo descienden con la edad, lo cual por lo general es atribuido a mejoras en la velocidad de procesamiento (Courchesne, 1978; Rueda, Posner, Rothbart, y Davis-Stober, 2004). Estas diferencias de latencia en el N2 Nogo, sin embargo, no era visualizadas por Cheng y cols. (2019) entre jóvenes adultos y adultos mayores.

En relación con la amplitud del N2 Nogo, a lo largo de la niñez esta desciende a una tasa constante, en donde las amplitudes en niños mayores son menos negativas comparadas con niños pequeños (Hoyniak C., 2017) así como entre jóvenes adultos y adultos mayores (Cheng et al., 2019). Johnstone y cols. (2005) llegan a la misma conclusión en relación con reducción del N2 Nogo con la edad, específicamente entre los 10 a 20 años.

En el caso del P3, su latencia parece acortarse con el aumento en la edad en niños (Johnstone et al., 1996; Martin et al., 1988; Travis, 1998), demostrando un robusto efecto del desarrollo y la aceleración general de la activación neuronal relacionada con la inhibición (Johnstone et al., 2007). No obstante, Johnstone (2007) aclara que esta reducción en tiempo de procesamiento no aumentó las probabilidades de una inhibición exitosa, pero si se correspondió con la disminución de errores de omisión. Falkenstein (2002) comparó la misma variable entre jóvenes adultos y adultos mayores en donde la latencia del pico de P3 tanto para ensayos Go como Nogo fue mayor para el grupo de adultos mayores, interpretándolo como un deterioro en la decisión de responder o inhibir (Johnstone et al., 2007).

La mayoría de los estudios sobre P3 y control inhibitorio muestra un aumento en su amplitud para ensayos Nogo en regiones frontales al aumentar la edad (Bruin et al., 2002; JDonkers and Van Boxtel, 2004). Efectos del Nogo P3 no se encontraron en niños de 6-7 años, mientras que un efecto pequeño se encontró en grupo de niños de infancia tardía pero únicamente en electrodos frontocentrales (Jonkman, 2006); en adultos el Nogo P3 es claramente visible en un grupo más amplio de electrodos frontales y frontocentrales. La

evidencia parecería demostrar que el desarrollo tardío del Nogo P3 comienza a partir de los 10 años edad (Jonkman et al., 2003; Okazaki et al., 2004, Johnstone et al., 2005). Estos resultados podrían relacionarse con el desarrollo tardío de las redes frontoparietales, que permiten utilizar recursos de la memoria para guiar la conducta, involucradas en la regulación de preparación motora y respuesta inhibitoria (Jonkman, 2006).

## **Pb y regulación del comportamiento**

En una revisión de 19 artículos sobre los efectos del Pb en sangre a niveles menores de 10µg/dL en funciones ejecutivas (Arnold y Liu, 2020) se encontró una relación inversa entre niveles de Pb post natal y los procesos entendidos como funciones ejecutivas, con un peso mayor en niños de entre 5 a 10 años. Específicamente se encontró una relación inversa significativa entre niveles de Pb en sangre y memoria de trabajo (Bellinger et al., 1991, Stiles y Bellinger, 1993, Canfield et al., 2004, Chiodo et al., 2004) así como con flexibilidad cognitiva (Stiles y Bellinger, 1993; Canfield et al., 2004; Chiodo et al., 2004; Surkan et al., 2007).

La evidencia en relación con la atención ha sido marginal (Prpíc-Majíc et al., 2000; Chiodo et al., 2004; Chiodo et al., 2007; Chandramouli et al., 2009; McCabe, 2008; Hong et al., 2015) al igual que con un constructo unitario de funciones ejecutivas (Altmann et al., 1997; Canfield et al., 2004 Surkan et al., 2007; Kim et al., 2010; Barg et al., 2018).

En cuanto a la función ejecutiva de interés para este trabajo, la inhibición, esta revisión no llega a ninguna conclusión dada la falta de estudios sobre dicha asociación; pero donde los dos estudios transversales presentados plantean que no existe una relación significativa

entre Pb e inhibición en niños entre 6 y 10 años utilizando el Stroop Color-Word Interference Tests (SWCT) (Surkan et al., 2007; Kim et al., 2010)

En nuestro país, el único antecedente se trata del trabajo realizado por Barg y cols. (2018), estudio psicométrico realizado con una muestra de 206 niños de primer año escolar y con una media de  $4.2 \pm 2.1$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  de Pb en sangre. Buscando estudiar estos niveles con resultados comportamentales por medio de reportes de las maestras a través de los cuestionarios Conner Rating Scale (CSR) y el Behavior Rating Inventory of Executive Functions (BRIEF). Los niños con mayores niveles de Pb en sangre tuvieron mayor probabilidad de contar con puntajes elevados en la escala de inhibición. En segundo lugar, los niveles de Pb en sangre parecerían estar modestamente asociados con hiperactividad, pobre inhibición y control emocional en niñas, pero no así en niños.

Los trastornos internalizantes y externalizantes medidos a través del CBCL también se han estudiado en relación con los niveles de Pb en sangre. Estudios con niños de entre 2 a 5 años con niveles de Pb en sangre igual o mayores a 15  $\mu\text{g}/\text{dL}$  presentaban mayores problemas comportamentales que niños con menores niveles (Sciarillo et al, 1992). Estos problemas viéndose reflejados en medias significativamente más elevadas tanto para los puntajes internalizantes como externalizantes; así como una prevalencia de dichas puntuaciones en el rango clínico que era casi dos veces mayor que la del grupo de los niños como exposición leve al Pb.

En la misma línea un estudio realizado por Needelman y cols. (1996) con un grupo de 301 niños varones, encontró que tanto en el reporte de padres como de maestros existe una asociación entre el Pb y problemas comportamentales. Los niños de 11 años con alto

Pb a nivel óseo presentaban mayores puntajes en la escala somática, comportamiento delincinencial y agresivo, así como puntajes más altos tanto en la escala de banda ancha internalizante como en la externalizante.

Estudios más recientes parecen avalar esta tendencia, Hou y cols. (2013) estudió el efecto del Pb en niños de 2 a 4 años, con media de Pb en sangre de 8.83  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , encontrando resultados significativos con las escalas de retraimiento/ depresión y comportamiento agresivo; así como cambios comportamentales en relación con su grupo control. El último estudio encontrado de 2022 (Liu et al.), estudió esta misma relación, pero con 131 niños de 11-12 años y una media de Pb en sangre de 2.20  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Encontrando una asociación positiva entre los niveles elevados del neurotóxico con puntajes elevados tanto a nivel parental como de auto reporte, específicamente en comportamiento externalizante.

Finalmente, debemos abordar que ocurre con los ERP durante la ejecución de paradigmas que buscan estudiar el control inhibitorio en relación con niveles de Pb en niños, siendo un tema que no cuenta con numerosas investigaciones previas. Los trabajos de Boucher et al. (2009, 2012) en relación con el estudio de ERP en niños de comunidades inuit en la zona ártica de Quebec que presentan niveles de Pb en sangre son los únicos encontrados que cumplen dicho criterio. El principal aporte de estos trabajos es el impacto que tienen niveles mínimos de plomo en sangre sobre los componentes electrofisiológicos, particularmente sobre el P3. En su estudio de 2012, con una muestra de 196 niños con media de Pb en sangre de 2.6  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y el uso de una tarea experimental Go/Nogo visual, Boucher encontró una asociación entre niveles de este neurotóxico y

medidas tanto comportamentales como electrofisiológicas. Por un lado, tasas más altas en errores de comisión y por el otro, amplitudes disminuidas de P3 tanto para los ensayos Go como para los Nogo, pero siendo más marcada esta disminución para los ensayos Nogo, mientras que para N2 no se encontró ninguna asociación significativa.

# **Objetivos e Hipótesis**

## **Objetivo General**

Avanzar en la comprensión de los efectos de una exposición mantenida a bajos niveles de Pb y su vínculo con la regulación del comportamiento en niños uruguayos (montevideanos).

## **Objetivos Específicos**

Determinar el efecto de bajos niveles de plomo en sangre en el control inhibitorio.

Evaluar el efecto de bajos niveles de plomo en sangre en la sintomatología internalizante / externalizante y su interacción.

Evaluar el efecto de la sintomatología internalizante / externalizante en el control inhibitorio.

## **Hipótesis**

1- Los niveles de Pb en sangre estarán asociados con mayores problemas en inhibir la respuesta en la tarea experimental; que se reflejará en mayores errores de comisión en la tarea Go/Nogo.

2 - Los niveles de Pb en sangre estarán asociados con mayores problemas comportamentales; que se reflejarán en mayores puntajes en las escalas del CBCL.

3 - Los niveles de Pb en sangre estarán asociados con un mayor esfuerzo en el proceso inhibitorio; que se verá reflejado en una mayor amplitud de N2.

4 - Los niveles de Pb en sangre estarán asociados con un mayor esfuerzo en el proceso inhibitorio; que se verá reflejado en una mayor amplitud del potencial P3

# **Materiales y Métodos**

## **Consideraciones éticas**

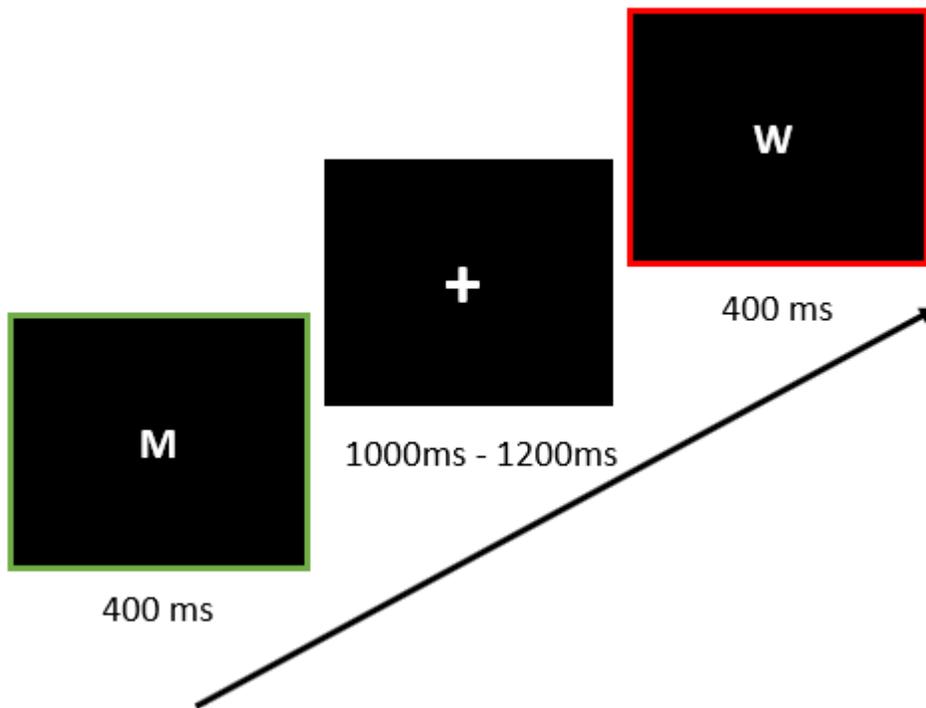
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para investigaciones con participantes humanos de la Universidad Católica del Uruguay, el Comité de Ética de la Facultad de Química (UDELAR) y por el Comité de Ética de la Universidad Estatal de Nueva York en Buffalo (University of Buffalo Institutional Review Board). A su vez todos los investigadores que participaron fueron formados a través del programa CITI ([citiprogram.org](http://citiprogram.org)) sobre los aspectos éticos a considerar en la investigación con humanos y el uso de datos biomédicos, sociales y conductuales.

El trabajo de campo para el relevamiento de datos de los participantes fue realizado entre Octubre del 2019 y Marzo de 2020 en el Laboratorio de Psicofisiología de la Universidad Católica del Uruguay.

## **Diseño experimental**

Uno de los paradigmas experimentales más utilizados para la medición de respuesta inhibitoria en niños es el Go/Nogo. Este tipo de tareas comportamentales implican la ejecución e inhibición de una respuesta de tipo motora desencadenada por un estímulo Go o Nogo respectivamente (Ver Fig.1). En este tipo de experimentos se presentan un mayor porcentaje de estímulos tipo Go de forma tal de generar una tendencia a la respuesta motora y por lo tanto aumentar la cantidad de recursos inhibitorios para poder cortar la tendencia a la ejecución de la respuesta frente al estímulo Nogo (Enriquez-

Geppert et al., 2010; Albert et al., 2013). Sin embargo, usando el diseño experimental tradicional, los procesos vinculados a control inhibitorio son difíciles de diferenciar y confundirse con procesos relacionados con la detección de novedad de estímulos, ya que los estímulos de tipo Nogo suelen requerir ambos tipos de procesamiento cognitivo (Albert et al., 2013). Es necesario entonces implementar una versión modificada de este paradigma experimental para poder controlar el efecto oddball, es decir el efecto atencional de la aparición de un estímulo infrecuente y diferente en relación a estímulos frecuentes, generado por el estímulo Nogo infrecuente de manera de analizar con mayor precisión los mecanismos comportamentales y neurales que dan lugar al control inhibitorio.



**Figura 1:** Protocolo de tarea experimental Go/Nogo

Para esto la tarea estaba compuesta de tres tipos de estímulos que variaban en relación a su frecuencia de aparición; los ensayos con la letra “M” implicaba la ejecución motora por parte del participante y su aparición era poco frecuente (60 ensayos), mientras que los ensayos con la letra “N” también implicaban ejecución motora pero su aparición era frecuente (80 ensayos) y por último los ensayos con la letra “W” implicaban la inhibición comportamental y su aparición era poco frecuente (60 ensayos).

## **Participantes.**

Se invitó a participar de esta investigación a niños de entre 9 y 13 años seleccionados de una base de datos del proyecto longitudinal sobre metales y neurodesarrollo llevado a cabo por el grupo de investigación Salud Ambiental Montevideo (SAM) de la Universidad Católica del Uruguay. El criterio de inclusión para participar era el de contar con dos mediciones de Pb en sangre venosa (si el niño tiene más de dos, se tomarán las últimas) y puntaje calculado de CI Total según el método Sattler (1982). Dado que el nivel de Pb en sangre puede cambiar tanto por los cambios en la exposición al contaminante como por los procesos de crecimiento (altura, masa, cambios en el metabolismo, densidad ósea, etc. (ATSDR, 2020) al contar con dos muestras se podía tener una medida aproximada de la variabilidad de su historial de exposición al plomo. Para mayor detalle del procedimiento de recolección de muestras de sangre se pueden consultar en publicaciones previas (Kordas et al., 2018). Fueron contactados aquellos participantes que previamente habían

aceptado ser llamados para futuras investigaciones en los estudios anteriores, obteniendo nombre, número de contacto, nivel de Pb en sangre y puntaje de CI total.

La base inicial de participantes que cumplieran con los criterios de inclusión fue de 170 niños (83 niñas y 87 niños), de los cuales se contactaron a un total de 56 niños. En un metaanálisis realizado por Hoyniak (2017) para el estudio del ERP N2 por medio del paradigma GoNogo, 86 estudios fueron analizados, promediando una media de muestra de 27.14 niños. Por otro lado, se calculó por medio del software GPower (Version 3.1.9.4) que para lograr un  $\alpha=0.05$  y poder estadístico de 0.80 con un tamaño del efecto  $r=0.4$  (López-Martin, S., Albert, J. y Carretié L., 2015) el número de muestra sugerido era de 34 niños. Con estas dos referencias y calculando la probabilidad de contar con registros demasiado ruidosos para ser analizados, se estableció como objetivo llegar a una muestra final de 40 niños.

Se contactó telefónicamente a las familias de los 56 niños que cumplían con los criterios de inclusión a través de los datos disponibles en la base de datos del proyecto SAM. Se explicaron los objetivos del estudio y se los invitó a participar; en caso de aceptar, se les envió a través de WhatsApp (u otro medio electrónico) el consentimiento para que lo lean, conjunto con un video explicativo dónde se mostraba cada paso a realizar durante su participación. En caso de que el niño tomara algún tipo de medicamento que afectará el desarrollo del experimento se solicitaba que no se tomara 24hs antes del día citados. En los casos en que esto no fue posible por el tipo de medicación requerida por el participante, el mismo fue excluido de la investigación.

La muestra final se compuso por 40 niños (22 niñas, media 11,2 años, rango: 9 a 13 años), contando con dos mediciones de Pb en sangre venosa ( $\bar{x}=1,53\mu\text{g/dL}$ ;  $\sigma = 1.44$ ) y medición de CI según el método Sattler ( $\bar{x} = 90.85$ ;  $\sigma=13.87$ ). En cuanto a la variable Nivel Socio Económico, la misma se encontraba controlada ya que la muestra pertenecía al mismo estrato socioeconómico, estrato 3 y 4 de necesidades básicas insatisfechas. Todos tenían visión normal o corregida a normal y eran diestros a excepción de un participante.

## **Estímulos.**

Los estímulos utilizados fueron letras en mayúscula ("M", "W" y "N"), formato Arial, de color blanco presentadas sobre una pantalla oscura en un monitor de 17", con un ángulo de visión de 5.16° (altura) A los participantes se les pidió que apretasen con el dedo índice de la mano dominante un botón en un control de mando cuando aparezcan las letras "M" y "N" y que evite hacerlo cuando aparezca la letra "W". Las letras correspondientes a los ensayos Go ("M") y a los ensayos Nogo ("W") fueron iguales para que la diferencia perceptual del estímulo no generará una respuesta atencional y facilitara el control inhibitorio.

Los ensayos Go infrecuente ("M") y Nogo infrecuente ("W") tuvieron la misma probabilidad de ocurrencia (30%), dejando el restante de estímulos para los Go frecuentes ("N"). Se presentaron 200 letras en total en cuatro bloques, cada letra se presentará durante 400 ms, seguido por un intervalo interestímulo (ISI) de duración variables de entre 1000 a 1200 ms (aleatorizado) en el que se presentaba una cruz de fijación en el

centro de la pantalla. La tarea tuvo una duración total de 5-10 minutos incluyendo la explicación de las consignas. Los estímulos fueron presentados en un orden semi-aleatorio (los estímulos Nogo no podrán repetirse y podrán ser precedidos por de 1 a 4 estímulos Go) y contrabalanceados entre los participantes; de manera de evitar un efecto de aprendizaje, fomentando la tendencia a la respuesta motora y por tanto aumentando la cantidad de recursos inhibitorios frente al estímulo infrecuente Nogo. La tarea experimental fue programada utilizando el software E-Prime (Psychology Software Tools Inc.).

### **Procedimiento general.**

Los participantes fueron recogidos en sus hogares por un vehículo del estudio y llevados directamente al Laboratorio de Psicofisiología de la Universidad Católica. Una vez que los participantes (madre y niño) era traídos al laboratorio se los llevaba a una sala de espera en donde se les ofrecía un breve desayuno mientras se repasaba las condiciones de participación del consentimiento y asentimiento, y se aclaraba cualquier duda. Firmada la documentación eran llevados al laboratorio donde se les explicaba el procedimiento de colocación de electrodos, las características del registro y tareas a realizar.

Como parte de la dinámica del experimento se utilizó un sistema de economía de fichas donde de manera lúdica se le iba mostrando al niño en qué etapa se encontraba y se le recompensaba con un paquete de frutos secos al llegar a la mitad de las actividades que la participación en el experimento requería.

La colocación de la gorra electroencefalográfica comenzó fuera de la sala de registro en la presencia de la madre, de manera de generar un primer contacto con los materiales de registro lo más natural posible tanto para el niño como para la madre. Finalizado esto el niño era llevado a la sala de registro para la colocación de los electrodos externos mientras la madre observaba desde una sala adjunta por medio de una cámara.

Colocados todos los electrodos, a ambas partes se les mostraba la señal que estaba siendo registrada y como la misma era modificada al pestañar, mover los ojos, la cabeza o apretar la mandíbula. Dicho ejercicio cumplía por un lado una fuente de entretenimiento para los niños, así como dejar en claro la importancia de permanecer quieto durante la realización del experimento.

Completada la etapa de colocación se pasaba a realizar una instancia de práctica del experimento Go/Nogo de manera de asegurar que los resultados no se vieran influenciados por un efecto de aprendizaje. Luego de asegurarnos que el niño había entendido correctamente la consigna se pasaba a la fase de estudio, dejándolo solo en la sala de registro y observándolo desde la sala adjunta. En conjunto la instancia de entrenamiento como la de prueba tenían una duración que no superaban los 10 minutos.

Al completar el registro electrofisiológico se daba pasaje a la instancia de entrevistas y de cuestionarios tanto al niño como a la madre. De manera simultánea un investigador realizaba la toma de datos con la madre mientras que otro investigador hacía lo mismo con el niño. Esta última parte tenían una duración aproximada entre 45 y 60 minutos para cada una de las partes. Finalizada la participación en la investigación se le brindaba a

modo de compensación una Gift Card valor u\$ 450, un breve informe sobre el rendimiento atencional del niño y un material psicoeducativo y una guía de recursos sociales y psicológicos para padres. En caso de que alguna de las subescalas del CBCL superara el umbral de problemas clínicos, se le entregaba a la madre una carta derivación y una guía de recursos donde contaban con recomendaciones para padres, así como un listado de centros de asistencia a los cuales poder concurrir.

## **Instrumentos.**

### **Registro electrofisiológico.**

Durante la realización de la tarea Go/Nogo se registró de manera continua la señal de electroencefalografía, utilizando el equipo Contact precision instruments disponible en el Laboratorio de Psicofisiología de la Facultad Ciencias de la Salud (UCU). Se registraron 59 electrodos activos, los cuales estaban referenciados a la punta de la nariz, con una frecuencia de muestreo de 512Hz. Los electrodos estaban dispuestos en una gorra elástica Electro-cap Internacional según el sistema internacional 10/20. Paralelamente, se registró el electrooculograma horizontal (colocando un electrodo sobre el latero externo de cada ojo) y vertical (colocando un electrodo en la región supra orbital e infra orbital del ojo izquierdo).

## **Cuestionarios**

Complementaria a la tarea experimental Go/Nogo, se aplicaron una batería de cuestionarios tanto a la madre como al niño, de forma de poder analizar como otros factores comportamentales y de personalidad en conjunto con la exposición continua a niveles leves de Pb inciden en el comportamiento inhibitorio. Los mismos se describen a continuación.

### **Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA)**

Dentro del universo de baterías psicométricas existentes para la identificación de posibles sintomatologías psicopatológicas en la infancia, el Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) es uno de los más utilizados. Evaluando un amplio espectro de sintomatologías psicopatológicas (CBCL, TRF e YSR; Achenbach, 1991) a través de la autoevaluación (Youth Self Report – YSR/11 -18) y heteroevaluación de padres (Child Behaviour Check List – CBCL / 6-18) y profesores (Teacher's Report Form – TRF) de una lista de conductas.

Estos instrumentos ASEBA han sido traducidos a más de 80 idiomas, dividiendo la sintomatología psicopatológica en dos dimensiones de segundo orden (externalizante e internalizante) que engloban 8 conductas distintas (agresividad, conducta antisocial, problemas atencionales, ansiedad, depresión, quejas somáticas, búsqueda de atención y problemas de pensamiento). Esta estructura fue obtenida mediante el análisis factorial de los ítems (Achenbach y Rescorla, 2001; Lemos y cols., 2002) siendo validada con muestras de 23 países distintos (Fonseca-Pedrero, Sierra-Baigrie, Lemos-Giráldez, Paino y Muñiz,

2012; Ivanova y cols., 2007). Para el caso de esta investigación fueron aplicados el CBCL a los padres y el YSR a los niños. El TRF no fue aplicado ya que investigaciones anteriores en nuestro laboratorio (Barg et al, 2018) han evaluado el análisis comportamental de niños con Pb en sangre a través del reporte de maestras por medio de instrumentos similares (Conners Rating Scale y Behavior Rating Inventory of Executive Functions), queriendo aportar en este caso el punto de vista de padres. Si bien se aplicaron tanto el CBCL con el YSR para poder detectar potenciales diferencias en algunas de las escalas, en el análisis de resultados únicamente fueron considerados los datos del CBCL dado las características de nuestra muestra (de 9 a 13 años). El YSR como herramienta de autoreporte puede ser aplicada para niños menores de 11 años, pero sus baremos están establecidos para edades cronológicas de 11 a 18 años (Achenbach, 1991). De cualquier forma, la propia herramienta muestra que entre los puntajes reportados por padres y por niños existe una moderada correlación ( $r= 0.41$ ) y que por medio de la razón de probabilidades (odds ratio) si un informante clasifica a un niño como perteneciendo a un rango clínico, las probabilidades son por lo general bastante sustanciales de que el niño fuera clasificado en la misma escala por otro tipo de informante (Achenbach, 1991).

El CBCL/ 6-18 (Achenbach y Rescorla, 2001) busca evaluar la presencia de psicopatología en el niño en los últimos 6 meses. Recogiendo información demográfica, competencias del niño/adolescente, posibles enfermedades y/o discapacidades, preocupaciones hacia el niño y aspectos positivos del mismo. El inventario se compone de 113 ítems de escala tipo Likert (0 = no es cierto; 1 = en cierta manera, algunas veces; 2 = muy cierto o cierto a

menudo) referidos a problemas de conducta que pueden presentar niños y adolescentes entre los 6 y 18 años (Ver Fig. 2)

A continuación hay una lista de frases que describen a los(las) niños(as) y jóvenes. Para cada frase que describa cómo es su hijo(a) *ahora o durante los últimos seis meses* haga un círculo en el número **2** si la frase describe a su hijo(a) *muy a menudo*. Haga un círculo en el número **1** si la frase describe a su hijo(a) *en cierta manera o algunas veces*. Haga un círculo en el **0** si la descripción con respecto a su hijo(a) *no es cierta*. Por favor conteste todas las frases de la mejor manera posible inclusive si algunas de ellas parecen no describir a su hijo(a). *Por favor escriba en letra de imprenta. Asegúrese que contestó todas las preguntas.*

0 = No es cierto (que sepa usted)	1 = En cierta manera, algunas veces	2 = Muy cierto o cierto a menudo
0 1 2	1. Actúa como si fuera mucho menor que su edad	0 1 2 31. Tiene miedo de que pueda pensar o hacer algo malo
0 1 2	2. Toma bebidas alcohólicas sin permiso de los padres (describa): _____	0 1 2 32. Siente que tiene que ser perfecto(a)
0 1 2	3. Discute mucho	0 1 2 33. Siente o se queja de que nadie lo/la quiere
0 1 2	4. Deja sin terminar lo que él/ella empieza	0 1 2 34. Siente que los demás lo/la quieren perjudicar
0 1 2	5. Disfruta de muy pocas cosas	0 1 2 35. Se siente inferior o cree que no vale nada
0 1 2	6. Se ensucia encima o en lugar inadecuados	0 1 2 36. Se lastima accidentalmente con mucha frecuencia, propenso(a) a accidentes
0 1 2	7. Es engreído, se manda la parte	0 1 2 37. Se mete mucho en peleas
0 1 2	8. No puede concentrarse o prestar atención por mucho tiempo	0 1 2 38. Los demás se burlan de él/ella a menudo
0 1 2	9. Obsesiones, que quiere decir que no puede sacarse de la mente ciertos pensamientos (describa): _____	0 1 2 39. Se junta con niños(as)/jóvenes que se meten en problemas
0 1 2	10. No puede quedarse quieto(a); es inquieto(a) o hiperactivo(a)	0 1 2 40. Oye sonidos o voces que no existen (describa) _____
0 1 2	11. Es demasiado dependiente o apegado(a) a los adultos	0 1 2 41. Impulsivo; actúa sin pensar
0 1 2	12. Se queja de que se siente solo(a)	0 1 2 42. Prefiere más estar solo que con otras personas
0 1 2	13. Está confundido(a) o embarullado(a)	0 1 2 43. Dice mentiras o hace trampas
0 1 2	14. Lloro mucho	0 1 2 44. Se muerde las uñas
0 1 2	15. Es cruel con los animales	0 1 2 45. Nervioso(a), tenso(a)
0 1 2	16. Es cruel, abusador(a), y malo(a) con los demás	0 1 2 46. Movimientos involuntarios o tics (describa): _____
		0 1 2 47. Pesadillas

**Figura 2:** Extracto de protocolo de cuestionario CBCL (Achenbach, 1991)

La valoración del apartado de problemas de conducta permite obtener puntuaciones en 8 escalas de banda estrecha (Ansiedad/Depresión, Retraído/Depresión, Problemas Somáticos, Problemas Sociales, Problemas de Pensamiento, Problemas Atencionales, Conducta Delincuencial y Conducta Agresiva) y 2 escalas de banda ancha (trastornos internalizados y externalizados) además de la puntuación total. Destacar que la puntuación total es la sumatoria de las 2 escalas de banda ancha y de una tercera categoría catalogada como "Otros" (Ver Tabla 1) que agrupa ítems que desde el punto de vista del autor (Achenbach, 1991) se dan con poca frecuencia y no cumplen con los

criterios para pertenecer a la categoría internalizante ni externalizante, y que por lo tanto no han sido estandarizados.

A) Internalizante
I) Ansiedad / Depresión
II) Retraído / Depresión
III) Problemas Somáticos
B) Externalizante
VII) Conducta Delincuencial
VIII) Conducta Agresiva
C) Otros
IV) Problemas Sociales
V) Problemas Pensamiento
VI) Problemas Atencionales
Otros problemas
Total
Internalizante
Externalizante
Otros

**Tabla 1:** Construcción de escalas de Banda Ancha y Total (Achenbach, 1991)

El instrumento también puede ser integrado con sistemas diagnósticos formales, específicamente con las escalas del DSMIV y ofrece también un perfil de competencias sociales, escolares y de actividades. A nivel psicométrico es una herramienta que cuenta con un respaldo en relación con su validez interna con puntajes de alpha de Cronbach de 0.92 y confiabilidad test-re-test de 0.92 para las escalas internalizante/ externalizantes, así como puntajes mayores a 0.80 en ambas dimensiones (validez y confianza) en el resto de las escalas del cuestionario (Achenbach, T., Becker, A., Döpfner, M., y Roessner, V., 2008).

## Nivel de Pb.

En el marco del proyecto SAM se había realizado previamente la extracción de las muestras de sangre y su análisis. El primer conjunto de muestras fue obtenido en el período 2012-2016, mientras que el segundo lo fue en el período 2017-2019. Considerando que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones de ambas muestras en pruebas t de Student, se optó para utilizar para los análisis estadísticos los valores de plomo en sangre de las muestras más recientes ya que son las más cercanas temporalmente a la aplicación de las evaluaciones electrofisiológicas y psicométricas. Se realizó la extracción de sangre en ayunas por una enfermera de flebotomía en la escuela durante una visita matutina ente las 8 y las 11am, registrándose la hora de recolección. Uno de los padres u otro adulto responsable acompañó al niño durante la extracción de sangre. Se recogieron aproximadamente 3 ml de sangre venosa de cada niño usando un equipo de recolección de sangre de mariposa de seguridad de calibre 25 (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) en tubos sin trazas de metal recubiertos con heparina (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) para el análisis de plomo. Se extrajeron 3 ml adicionales de sangre venosa en 2 tubos separados: un tubo de suero con activador de coágulos y gel separador (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) y un tubo de heparina de litio con gel separador para separación de plasma (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ).

Las concentraciones de Pb en sangre fueron medidas en el Laboratorio de Toxicología "CEQUIMTOX" (Centro Especializado en Química Toxicológica), de la Facultad de Química de la Universidad de la República por medio de Espectrometría de absorción atómica (AAS, VARIAN SpectrAA-55B) usando técnicas de ionización en horno de llama o de grafito,

dependiendo del volumen total de sangre disponible. El horno de grafito fue utilizado en aquellas muestras de sangre cuyo volumen fuera menor a 2 mL, y por lo tanto insuficiente para poder ser medido con un horno de llama. El nivel de detección límite fue de 1.8 µg/dL para el horno de llama y 0.8 µg/dL para el horno de grafito con técnicas AAS. Las condiciones analíticas se validaron con procedimientos estándar de garantía de calidad/control de calidad (QA/QC).

Para más detalles sobre el procedimiento de recolección de muestras de sangre pueden consultarse en publicaciones previas (Desai et al., 2020a, Desai et al., 2020b, Kordas , 2018).

## **Cociente Intelectual (CI).**

Se consideraron las puntuaciones de CI obtenidas previamente de la muestra, ya que puntajes extremos del mismo podrían influir en el rendimiento ejecutivo. Dichos puntajes fueron obtenidos a través del método Sattler (1982) , considerando las subpruebas del WISC IV destinadas a medir la Memoria de Trabajo y la Velocidad de Procesamiento para la estimación del CI total. Para el primero se tuvo en cuenta el sub test Rango de Dígitos y la Secuencia de Números, y para el segundo se utilizaron los subtests Codificación y Búsqueda de Símbolos.

## **Análisis de datos**

Todos los análisis estadísticos de este experimento se realizaron con el programa SPSS (Versión 22.0; SPSS Inc, Chicago, USA). En todos los tests estadísticos realizados se utilizó

un valor de significación de 0.05; salvo en los casos de comparaciones post hoc en donde dicho valor se debiera corregir por la cantidad de comparaciones realizadas.

Para cada una de las variables analizadas se realizó una prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov con corrección Lilliefords. En todos los análisis de varianza (ANOVAs) se aplicó la corrección de  $\epsilon$  de Greenhouse-Geisser para ajustar los grados de libertad del estadístico F. Asimismo, las comparaciones post-hoc para determinar el significado de los contrastes por pares se llevaron a cabo utilizando el procedimiento de Bonferroni ( $\alpha < 0,05$ ). En caso de que los ANOVA no se pudieran aplicar por las características no paramétricas de la muestra se utiliza la ANOVA de Friedman; para las comparaciones post-hoc para determinar el significado de los contrastes por partes se llevaron a cabo por medio de la prueba de Wilcoxon ( $\alpha < 0,05$ ).

El mismo criterio diferenciado según el criterio de normalidad fue aplicado para el caso de las correlaciones; en donde frente a casos con distribución normal la misma fue aplicada por medio del coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) con significancia  $p < .05$ . En caso de que las variables no cumplieran dicho criterio de normalidad se aplicó el coeficiente análogo no paramétrico, el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) para el mismo nivel de significancia estadística.

Para finalizar, en una primera instancia se realizaron modelos de regresión lineal simple, tomando como variable independiente los niveles de Pb en sangre y como variables dependientes tanto los datos comportamentales del Go Nogo como los datos psicométricos del CBCL. En una segunda instancia y tomando en cuenta otras variables que pueden estar incidiendo, se realizaron regresiones lineales múltiples tomando como

covariables los niveles de CI y la edad de los niños. El nivel de CI se toma como covariable dado que sirve como indicador del funcionamiento cognitivo general mientras que la edad resulta de especial interés tomando en cuenta el período crítico en el desarrollo de las funciones ejecutivas. La variable Nivel Socio Económico (NSE) no fue contemplada como covariables en los modelos ya que la muestra de participantes pertenece al mismo estrato socioeconómico, estratos 3 y 4 de necesidades básicas insatisfechas (Calvo, J.; Macadar, D. y Nathan, M., 2013). El género, otra variable relevante, fue controlado en la composición de la muestra compuesta por la mitad aproximadamente de varones y niñas (45/55%).

### **Análisis de resultados comportamentales.**

Los datos comportamentales sujetos a análisis fueron por un lado los errores, tanto de omisión como de comisión (no dar una respuesta en ensayos Go y dar una respuesta en ensayos Nogo, respectivamente) así como la media de tiempos de reacción para cada uno de estos tipos de ensayos. Recordar que para que los resultados comportamentales no se vieran afectados por el efecto de novedad del estímulo Nogo (y pudiéramos ver únicamente el efecto inhibitorio) se controló el efecto frecuencia de aparición de estímulos Go, contando con ensayos Go frecuentes y Go infrecuentes.

### **Análisis de resultados electrofisiológicos.**

Los datos de electroencefalografía fueron preprocesados en Matlab (R2009b, Mathworks Inc.) utilizando la herramienta Filedtrip. Durante el registro se aplicó un filtro

online de paso de banda de 0,03 Hz y 30Hz., y se mantuvo la impedancia por debajo de los 5 k $\Omega$ . La grabación continua de señal de EEG fue dividida en épocas de 1000ms para cada ensayo, definiendo la línea de base 200ms antes de la aparición del estímulo. Los ensayos en el que el tiempo de respuesta de los participantes era de tres desvíos estándar en ambas direcciones no fueron tomados en cuenta para el posterior análisis. Para eliminar aquellos ensayos en donde el parpadeo o el movimiento ocular podía tener una incidencia se aplicó un Análisis de Componentes Independientes (Independent Component Analysis – ICA) eliminando aquellos componentes que cumplieran con la combinatoria de criterios de una correlación moderada-alta con los registros electrooculográficos y topografía frontal correspondiente con movimientos oculares o parpadeos. Finalmente, para asegurar una señal lo más limpia posible se realizó una inspección visual, eliminando aquellos ensayos en donde la actividad registrada coincidiera con parpadeos o movimientos oculares mayores a 50 microvoltios. Con estos criterios de los cuarenta participantes se descartaron dos dado que el registro era muy ruidoso y no podía ser utilizado para el análisis de potenciales evocados (Barg, Carboni, Roche, Nin y Carretié, 2020; Albert et al, 2013)

### **Potenciales evocados (ERP)**

A partir de los datos limpios de ruido de seguimiento ocular se calcularon en primer lugar los promedios por participantes, y a continuación los grandes promedios para ensayos Go infrecuente y Nogo infrecuente. Con el objetivo de poner a prueba la

aparición de los potenciales N2 y P3 en los ERP, se detectaron y cuantificaron los componentes que explicaban la mayoría de la varianza del ERP en el dominio temporal a través del análisis de componentes principales temporal (ACPt). Esta técnica ha sido altamente recomendable ya que únicamente la inspección visual de grandes promedios puede llevar a una malinterpretación de los datos. (Chapman and McCrary, 1995; Coles et al., 1986; Donchin and Heffley, 1978; Fabiani et al., 1987). Como menciona Albert (2010) esta metodología se basa en el hecho de que los puntos digitalizados que forman un componente correlacionan o covarían, es decir, aumentan o disminuyen prácticamente al mismo tiempo, mientras que el ruido, al ser aleatorio, no lo hace. La decisión del número de factores temporales que se debe extraer se realizó teniendo en cuenta el gráfico de sedimentación (Cliff, 1987). Los factores extraídos fueron sometidos a una rotación promax, como se recomienda en la literatura (Dien, 2005, 2007, 2010).

A continuación, la señal digitalizada también fue analizada en el ámbito espacial, mientras que el ACPt discrimina los componentes del ERP a lo largo del tiempo, el ACP espacial (ACPe) realiza lo propio en esta dimensión. Cada factor espacial refleja idealmente uno de los procesos neurales que subyacen a cada factor temporal. La importancia de este segundo análisis previo a la realización de contrastes estadísticos radica en que los componentes de los ERP frecuentemente se comportan de manera diferente entre distintas áreas del cuero cabelludo. El ACPe se llevó a cabo en los factores temporales relevantes para esta investigación (es decir, N2 y P3). También en este caso, la decisión sobre el número de factores que se debían seleccionar se basó en el gráfico de sedimentación y los factores extraídos se sometieron a una rotación promax.

Para poner a prueba nuestra hipótesis, ensayos Go y ensayos Nogo reflejarán una diferencia a nivel electrofisiológico, se llevaron a cabo pruebas t sobre los puntajes temporales en relación con ambos tipos de ensayos para identificar el efecto inhibitorio. En última instancia se realizaron análisis de razón de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés), para analizar en qué medida la información recogida a nivel electrofisiológico podía servir como indicador de pertenencia a niveles clínicos en los indicadores sintomatológicos del CBCL.

# Resultados

# 1. Resultados comportamentales y psicométricos

Se analizaron los porcentajes de errores de omisión y comisión por tipo de estímulo y frecuencia de aparición (ver Tabla 1). Los errores de omisión para estímulos frecuentes Go (letra N) tuvieron una media de 3.15 ( $\sigma = 4.31$ ); mientras que los errores de omisión para estímulos infrecuentes (letra M) tuvieron una media de 2.70 ( $\sigma = 4.04$ ); y por último los errores de comisión para estímulos infrecuentes (letra W) tuvieron una media de 12.58 ( $\sigma = 10.63$ ). Considerando la distribución no normal de los datos se aplicó el ANOVA de Friedman para datos no paramétricos, encontrando evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula de la igualdad de distribución entre las tres variables,  $\chi^2 (2) = 39.87$ ,  $p < .05$

Realizando la prueba post hoc de Wilcoxon con corrección Bonferroni aplicada con efectos reportados a un nivel de significancia de 0.016 ( $.05 / 3$ ) no se encontró evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula de igualdad de distribución entre los errores de omisión (M y N). Sin embargo, las diferencias entre errores de omisión frecuentes (N) y errores de comisión infrecuentes (W) fueron significativas,  $z = -4.93$ ,  $p < 0.0167$ . Lo mismo ocurrió entre errores de omisión infrecuentes (M) y errores de comisión infrecuentes,  $z = -4.92$ ,  $p < 0.0167$ . Por lo tanto, podemos afirmar que a nivel comportamental los participantes presentaron mayores errores de comisión (letra W) frente a los errores de omisión (letras N y M) sin importar su frecuencia de aparición.

Las medias de tiempos de respuesta (XRT) de aquellas respuestas correctas cuando el participante debía realizar la acción fue de 582.64ms ( $\sigma = 74.17$ ms); para los estímulos Go M, mientras que los estímulos Go N fue de 580.87ms ( $\sigma = 81.47$  ms). En el caso de los

estímulos Nogo W se analizaron los tiempos de respuesta de cuando el participante no lograba inhibir la acción frente al estímulo con media 549.62 ms ( $\sigma = 152.25$ ms). Dado que no se cumple el principio de esfericidad, al análisis de varianza (ANOVA) se le aplicó la corrección Greenhouse-Geisser para ajustar los grados de libertad del estadístico F. Dicha prueba determinó que la media de los tiempos de respuestas entre los diferentes estímulos no difería de manera estadísticamente significativa ( $F(1.198, 43.144) = 3.096, p > 0.05$ ).

Los puntajes estandarizados del cuestionario fueron analizados en sus tres posibles niveles (Ver Tabla 2). En primer lugar, los puntajes de banda ancha estandarizados, en donde entre trastornos internalizantes y externalizantes, los primeros obtuvieron una puntuación promedio de 61.78 ( $\sigma = 9.604$ ) y los segundos un promedio de 56.58 ( $\sigma = 9.457$ ) dando una puntuación total de 61.30 ( $\sigma = 8.471$ ). Tomando en cuenta que es una herramienta de screening diagnóstico, las medias de ninguna de las tres escalas se encontraron dentro del rango clínico. Los promedios de los puntajes de problemas externalizantes se encontraron dentro del rango de normalidad, mientras que los problemas internalizantes y puntaje total se encontraron en un rango borderline, pero sin llegar al nivel clínico. Ambas escalas mostraron tener una correlación moderada entre sí de 0.36 con un  $r_{(40)} = .36, p = 0.020$ .

Sin embargo, para no quedarnos únicamente con las medias, se realizó un análisis de frecuencia de puntajes clínicos para cada uno de estos tres niveles. Para el nivel internalizante 45% de la muestra obtuvo puntajes dentro de niveles clínicos, para el nivel externalizante el porcentaje fue de 20% y para el total el valor fue de 35.5%.

Fueron también analizados tanto los puntajes estandarizados pertenecientes a las 8 escalas de banda estrecha, así como la integración de esta herramienta diagnóstica con las escalas del DSMIV. En relación con las escalas de banda estrecha los puntajes más altos se dieron en Retraimiento/Depresión con un promedio de 62.50 ( $\sigma=10.75$ ) y Problemas atencionales con 62.28 ( $\sigma= 9.17$ ). En cuanto a las escalas de DSMIV, los puntajes a destacar fueron Problemas de Ansiedad con 64.25 ( $\sigma= 7.29$ ) y TDAH con 61.93 ( $\sigma= 7.83$ ). Todos los puntajes se encuentran dentro del rango de normalidad de la herramienta.

Destacar también la fuerte correlación existente entre subescalas perteneciente a la categoría “Otros” con las escalas de banda ancha; como ser el caso de “Problemas Sociales” con la escala internalizante ( $r_{(40)}= 0.56$ ,  $p=0.000$ ) y externalizante ( $r_{(40)}= 0.53$ ,  $p= 0.000$ ). Esta misma escala mostró también una fuerte correlación con otras subescalas, específicamente con “Ansiedad/Depresión” ( $r_{(40)}= 0.49$ ,  $p=0.001$ ) y “Retraimiento/Depresión” ( $r_{(40)}= 0.50$ ,  $p=0.001$ ). Un patrón similar se encontró con “Problemas de Pensamiento” con una fuerte correlación con la escala internalizante ( $r_{(40)}= 0.54$ ,  $p= 0.000$ ) y correlación moderada con la escala externalizante ( $r_{(40)}= 0.43$ ,  $p= 0.005$ ).

## **2. Efecto del Pb**

Los participantes en su última medición de Pb en sangre presentaron una media de 1.53  $\mu\text{g/dL}$  ( $\sigma = 1.44$ ) con valor mínimo de 0.3 $\mu\text{g/dL}$  y máximo de 7.6 $\mu\text{g/dL}$  (ver Tabla 1).

Variable	M o %	SD
Edad (años)	11.2	1.23
Sexo		
Masc.	45%	
Fem.	55%	
Pb en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ )	1.53	1.44
CI	90.85	13.87
GoNogo Errores		
Omisi3n Go Frec N	3.15	4.31
Omisi3n Go Infrec M	2.70	4.04
Comisi3n NoGo Infrec W	12.58	10.63
GoNogo Tiempo Respuesta (ms.)		
Go Frec N	580.87	81.47
Go Infrec M	582.64	74.17
NoGo Infrec W	549.62	152.25
CBCL escalas generales		
Externalizante T	56.58	9.45
Internalizante T	61.78	9.60
Total T	61.30	8.47
CBCL escalas banda estrecha		
I Ansiedad/Depresi3n T	60.95	8.54
II Retraimiento/Depresi3n T	62.50	10.75
III Problemas Somáticos T	56.93	7.92
IV Problemas Sociales T	61.63	7.36
V Problemas de Pensamiento T	58.58	8.26
VI Problemas Atencionales T	62.28	9.17
VII Cond Delinc T	55.68	6.49
VIII Comportamiento Agresivo	58.33	8.40
CBCL escalas DSM		
DSM 1 Problemas Afectivos T	60.80	8.54
DSM 2 Problemas de Ansiedad T	64.25	7.29
DSM 3 Problemas Somáticos T	55.85	8.15
DSM 4 TDAH T	61.93	7.83
DSM 5 Oposicionista Desafiante T	56.73	7.77
DSM 6 Problemas Conductuales T	56.08	6.39

**Tabla 2:** Características de la muestra y resumen de resultados comportamentales y puntajes psicométricos (n=40)

## 2.1 Pb y Conducta

La relación entre niveles de Pb en sangre y el comportamiento en la tarea experimental Go/Nogo se realizó por medio de modelos de regresión lineal simple y ajustados, realizando modelos por separado para cada uno de los tipos de ensayo; tanto para errores como tiempos de respuesta. (Ver Tabla 3).

Los modelos de regresión lineal utilizando el Pb como variable independiente y los errores de omisión para estímulos frecuentes e infrecuentes (N y M respectivamente) no dieron resultados estadísticamente significativos. En el caso de la regresión para errores de comisión (W) la ecuación de regresión fue estadísticamente significativa. El valor de R<sup>2</sup> fue de .12, lo que indica que el 12% del cambio en los porcentajes de error de comisión puede ser explicado por los niveles de Pb en sangre del niño. Podemos plantear que los porcentajes de errores de comisión aumentan 0.35 por cada unidad de Pb en sangre ( $p = 0.0285$ , 95% IC [0.28, 4.83]). En cuanto a los modelos de regresión utilizando la variable XRT como variable dependiente, los niveles de Pb no tuvieron ningún impacto predictor sobre la misma.

La asociación entre Pb en sangre y errores de comisión al ser ajustada por covariables edad y CI fue atenuada, pero mantuvo consistencia en donde puntajes más altos de Pb en sangre se relacionaban con mayores errores de comisión (0.32 [0.33, 4.39],  $p = 0.02$ ).

Resultados Comportamentales	Sin ajustar	Ajustados por covariable CI y edad
	[95% IC]	[95% IC]
Paradigma GoNoGo		
Porcentaje Omisión Infrecuente M	0.26 [- 0.15 , 1.65]	0.26 [-0.13 , 1.61]
Porcentaje Omisión Frecuente N	0.20 [-0.36 , 1.59]	0.19 [-0.35 , 1.52]
Porcentajes Comisión Infrecuente W	0.35 [0.28 ,4.8]*	0.32 [0.33 , 4.39]*
XRT Frecuente Go M	0.98 [-11.90 , 21.82]	0.93 [-12.68 , 22.12]
XRT Infrecuente Go N	0.11 [-12.03 , 25.01]	0.11 [-12.70 , 25.59]
XRT Infrecuente NoGo W	0.09 [-25.73 , 44.55]	0.09 [-25.95 , 44.67]

**Tabla 3.** Asociación entre niveles de Pb en sangre y resultados comportamentales del paradigma GoNogo modificado(n=39). \* $p < 0.05$ .

## 2.2 Pb y problemas comportamentales (CBCL)

### **2.2.1 Escalas de banda ancha.**

En cuanto a los modelos de regresión utilizando a las escalas de problemas externalizantes e internalizantes (Ver Tabla 4) como variable criterio, fue el segundo en el que se obtuvieron valores con significancia estadística (0.33, [.0.15,4.35],  $p = 0.036$ ). El valor de  $R^2$  fue de 0.11, lo que indica que el 11% del cambio en los puntajes del CBCL internalizantes puede ser explicado por los niveles de Pb en sangre del niño; podemos plantear que los puntajes de CBCL internalizantes aumentan 0.33 por cada unidad de Pb en sangre.

Tomando como variable dependiente los valores totales del CBCL también obtuvieron significancia estadística (0.31, [0.020, 3.75],  $p = 0.04$ ). El valor de  $R^2$  fue de 0.10, lo que indica que el 10% del cambio en los puntajes del CBCL total puede ser explicado por los niveles de Pb en sangre del niño; podemos plantear que los puntajes de CBCL total aumentan 0.31 por cada unidad de Pb en sangre.

Al ajustar los modelos por CI y edad, el mismo mantuvo su consistencia, variando levemente para el caso de CBCL internalizante (0.32 [0.13, 4.18]) pero manteniéndose igual para el caso de CBCL total.

Resultados Psicométricos	Sin ajustar	Ajustados por covariable CI y edad
	[95% IC]	[95% IC]
CBCL		
CBCL_T externalizante	0.22 [-0.69 , 3.59]	0.21 [-0.76 , 3.64]
CBCL_T internalizante	0.33[0.15 , 4.35]*	0.32 [0.13 , 4.18]*
CBCL_T total	0.31 [0.02 , 3.75]*	0.31 [0.03 , 3.67]*

**Tabla 4.** Asociación entre niveles de Pb en sangre y escalas de banda ancha por padres para niños entre 9 y 13 años (n=39). \*p < 0.05.

### 2.2.2 Escalas de banda estrecha.

En relación con los puntajes de banda estrecha, todos los modelos generados obtuvieron puntajes con significancia estadística; Ansiedad/Depresión (0.38, [0.44,4.02], p = 0.016), Problemas sociales (0.31, [0.007, 3.25], p= 0.04), Problemas somáticos (0.44, [0.78,4.06], p =0.005,) y Problemas de pensamiento (0.49, [1.20. 4.54], p = 0.001).

Nuevamente, al ajustar los modelos por CI y edad (Ver Tabla 5), la asociación permanece, variando levemente para el caso de Ansiedad/Depresión (0.37 [0.40, 4.00]) y para Problemas Somáticos (0.43 [0.70, 4.04]) pero manteniéndose igual para el caso de Problemas sociales (0.31 [0.16 ,3.09]) y Problemas de pensamiento (0.49 [1.12, 4.56]).

Resultados Psicométricos	Sin ajustar	Ajustados por covariable CI y edad
	[95% IC]	[95% IC]
CBCL		
CBCL_I Ans/Depre_T	0.38 [0.44 , 4.02]*	0.37 [0.40 , 4.00]*
CBCL_III Prob. Somáticos_T	0.44 [0.78 , 4.06]***	0.43 [0.70 , 4.04] ***
CBCL_IV Prob. Sociales_T	0.31 [0.00 , 3.25]*	0.31 [0.16 ,3.09]*
CBCL_V Prob. Pensamiento_T	0.49 [1.20 , 4.54] ***	0.49 [1.12 , 4.56]***

**Tabla 5.** Asociación entre niveles de Pb en sangre y escalas de banda estrecha por padres para niños entre 9 y 13 años (n=39). \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p <0.001.

En cuanto a las escalas diagnósticas asociadas con el DSMIV, los modelos de regresión entre Pb y Problemas somáticos (0,36, [0.31. 3.82] p = 0.022) así como entre Pb y TDAH

(0.45, [0.84, 4.07],  $p = 0.004$ ) dieron estadísticamente significativos. Mientras que entre Pb y Problemas Afectivos dicho modelo fue estadísticamente no significativo (0.30, [-0.90, 3.67],  $p = 0.061$ ). El agregado de las covariables CI y edad, una vez más atenuaron levemente el impacto del Pb para los puntajes de Problemas somáticos (0.35 [0.21, 3.81]) y TDAH (0.46 [0.93, 4.14]) (Ver Tabla 6)

Resultados Psicométricos	Sin ajustar	Ajustados por covariable CI y edad
	[95% IC]	[95% IC]
CBCL		
CBCL_DSMIV I Prob. Afectivos_T	0.30 [-0.90 , 3.67]	0.28 [-0.66 , 3.48]
CBCL_DSMIV III Prob. Somáticos_T	0.36 [0.31 , 3.82]*	0.35 [0.21 , 3.81]*
CBCL_DSMIV IV TDAH_T	0.45 [0.84 , 4.07]***	0.46 [0.93 , 4.14]***

**Tabla 6.** Asociación entre niveles de Pb en sangre y escalas diagnósticas DSMIV por padres para niños entre 9 y 13 años (n=39). \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

### 3. Predictores de actividad cerebral

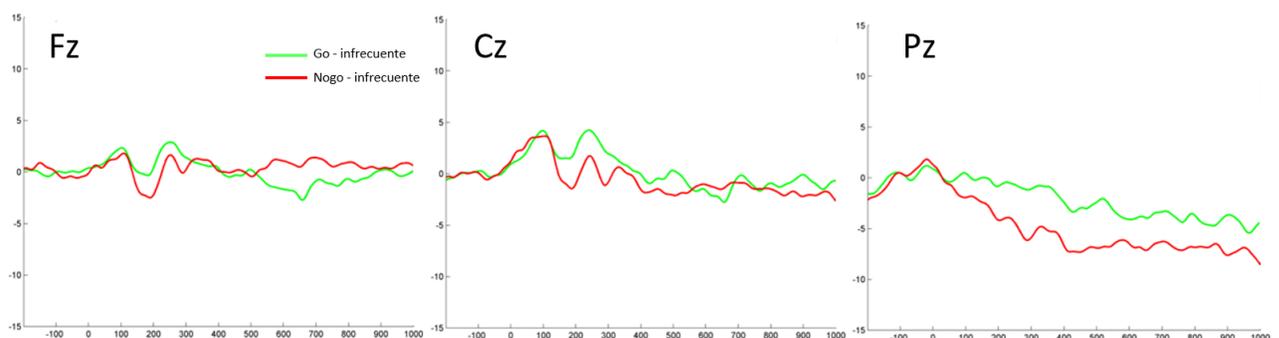
#### 3.1. Preanálisis

Previo al cálculo de ERP y de forma de evitar que hubiera efecto de artefactos (como parpadeos o movimientos oculares horizontales) que se filtraran en la señal, se aplicó para cada participante un Análisis de Componente Independientes (ICA-Independent Component Analysis) eliminando aquellos componentes que cumplieran con una correlación moderada/alta con los registros oculográficos y una topografía frontal. En el 75% de los casos se identificó y descartó un solo componente que cumplía con dicho criterio. En relación con canales que precisaran ser descartados por exceso de ruido y por

tanto tener que realizar una interpolación de estos, se tomó como criterio un máximo de interpolación del 10% de los electrodos, teniendo un promedio de interpolación del 5%. Como último paso se realizó una inspección visual de todas las épocas generadas para cada participante. Tomando en cuenta que se trataba de una muestra de niños se tomó como criterio tener como mínimo 20 ensayos para cada condición. Luego de dicha inspección, 2 participantes tuvieron que ser excluidos del análisis de ERP por no alcanzar dicho criterio, quedando un total de 38 participantes.

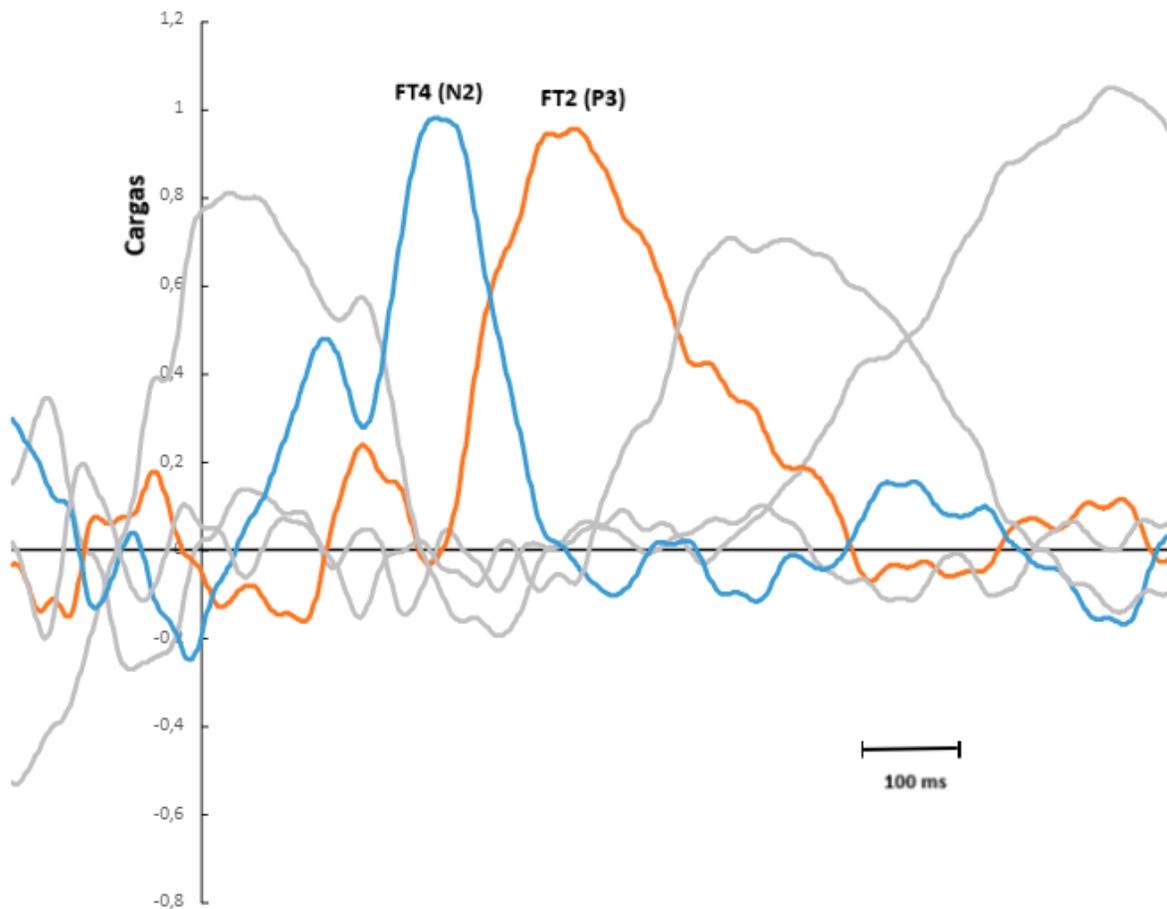
### 3.2 Datos de ERP

La figura 3 muestra una selección de grandes promedios una vez que los valores de línea de base (registro pre-estímulo) fueran sustraídos para cada ERP. Estos grandes promedios corresponden a las áreas frontocentrales, donde los componentes relevantes para estudiar el control inhibitorio (N2 y P3 en zonas frontocentrales) suelen visualizarse.



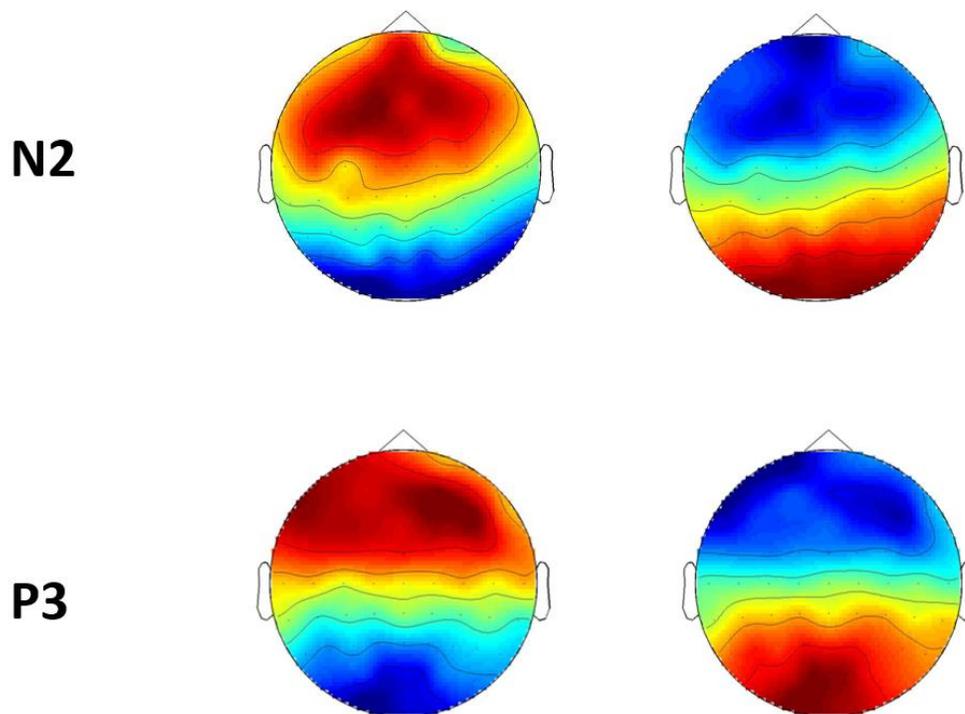
**Figura 3.** Grandes promedios en electrodos frontocentrales con presencia de ERP N2 y P3

La representación tradicional de los grandes promedios por lo general muestra los componentes de manera distorsionada e incluso pueden fallar en mostrar alguno de ellos (Carretié, Tapia, et al., 2004; Dien, 2010). De manera de poner a prueba la aparición de estos potenciales, aunque no se distinguen en la representación gráfica de los grandes promedios, se realizó un análisis de componentes principales temporal (ACPt. Como consecuencia de la aplicación del ACPT se extrajeron 5 componentes de los ERPs (ver fig. 4) basado en el gráfico de sedimentación (Cliff, 1987); los factores extraídos fueron sometidos a una rotación Promax (Dien, 2010). Tal como sugieren Carretié y cols. (2004) para los análisis siguientes los valores de voltaje fueron sustituidos por las puntuaciones factoriales. Tomando en cuenta la latencia y pico de activación del factor 4 (de 157 a 349ms; con pico en 239ms) el mismo lo asociamos con N2 en los grandes promedios y el factor 2 (de 239 a 677ms; con pico en 376ms) con P3.



**Figura 4:** Análisis de componente temporal (ACPT): carga de factores luego de rotación Promax. Factores temporales 4 (N2) y 2 (P3)

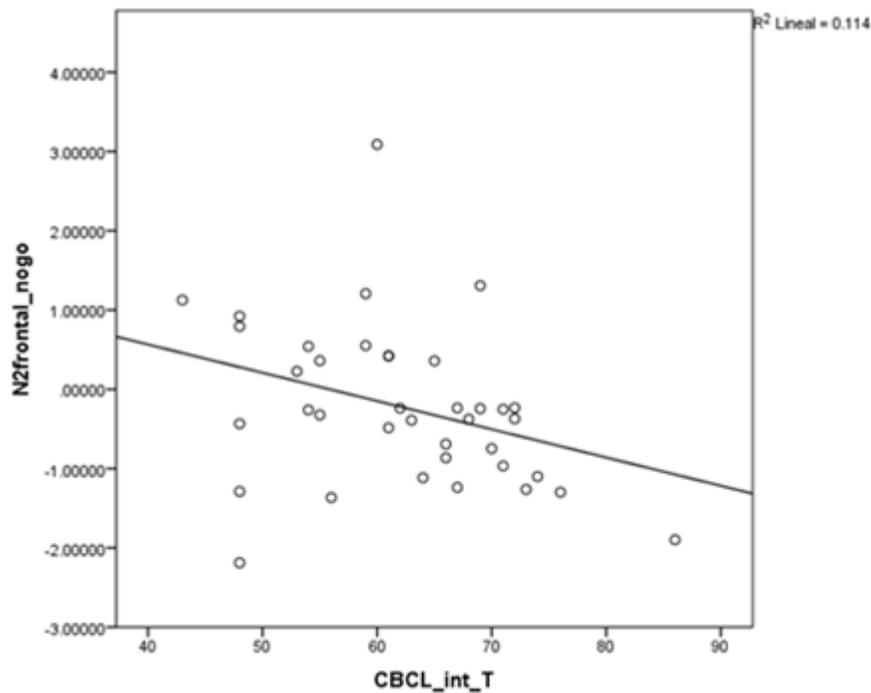
Previo al análisis estadístico se realizó un Análisis de Componentes Principales espacial (ACPe) ya que los componentes de los ERP frecuentemente se comportan de manera diferente según el área del cuero cabelludo, obteniendo dos factores espaciales tanto para N2 como para P3; uno anterior y otro posterior (ver Fig. 5). El componente anterior de N2 explica el 67.87% de la varianza de activación del componente mientras que la actividad posterior explica el 10.82%; mientras que para el caso del P3, el componente anterior explica el 72.96% de la varianza y el posterior el 8,92%.



**Figura 5:** Análisis de factores espaciales para N2 y P3.

Nuestros análisis se centraron en la actividad anterior ya que como se ha mencionado previamente la actividad implicada en el control inhibitorio está asociada con actividad a nivel frontocentral (Kanemura et al., 2003; Sowell et al., 1999; Luna, B. y Sweeney, J., 2004). Se realizaron pruebas t de muestras relacionadas sobre los puntajes de los factores espaciales (en relación con la amplitud) utilizando el tipo de ensayo como factor. Se encontró una diferencia significativa entre ensayos Go/Nogo para la actividad anterior de N2 ( $t_{(37)} 2.39, p = .022$ ) pero no así para la actividad anterior de P3 ( $t_{(37)} .85, p = .401$ ). En cuanto a las asociaciones entre los ERP y niveles de Pb en sangre, ninguna de las regresiones realizadas mostró resultados significativos para N2 ni para P3, tanto a nivel anterior como posterior.

Sin embargo, se encontró una asociación significativa en el N2 frontal para los ensayos Nogo y los problemas comportamentales internalizantes reportados por los padres a través del CBCL (- 0.33, [- 0.069, -0.002],  $p=0.038$ ) con un  $R^2$  de 0.11. Indicando que el modelo de regresión, tomando únicamente el valor de los puntajes internalizantes, explica un 11% la variación en el N2 Nogo frontal. (ver Fig. 6)



**Fig. 6:** Modelo de regresión entre puntajes CBCL internalizantes y N2frontal\_Nogo

Dicha tendencia se mantiene y se marca aún más al ajustar este modelo por CI y edad (0.39, [-0.07, -0.006],  $p= 0.023$ ) con un  $R^2$  de 0.156. Estos resultados nos demuestran que cuando los puntajes del CBCL int. disminuyen, la amplitud del N2 se hace menos negativa.

## 4. Riesgo de desarrollar síntomas clínicos

Fueron realizadas regresiones logísticas binarias para estimar la chance de pertenecer o no al grupo clínico en los puntajes obtenidos en las escalas generales del CBCL de acuerdo con las variables estudiadas. Con este fin, los puntajes del CBCL se agruparon en dos categorías, tomando como referencia el punto de corte clínico de Achenbach (1991) de valor  $T = 70$ ; puntajes normales (agrupando puntajes  $T$  normales con bordelinde) y puntajes clínicos. Los predictores utilizados fueron los niveles de Pb en sangre, puntajes de CI, amplitud del potencial N2 a nivel frontal y porcentaje de errores de comisión en ensayos Nogo.

Se encontraron resultados significativos en relación con los niveles de la amplitud de N2 frontal Nogo con la probabilidad de pertenecer al grupo clínico de puntajes del CBCL internalizante ( $OR = 0.34$ ,  $[0.13, 0.90]$ ). Al ser el puntaje del OR menor a 1 esto implica que a medida que el valor del predictor aumenta (N2 frontal), es decir se hace menos negativo, la probabilidad de pertenecer al grupo clínico disminuye en un 65% ( $1 - 0.346 = 0.654$ ). También se obtuvieron resultados significativos en los puntajes de CI con la probabilidad de pertenecer al grupo clínico en puntajes de CBCL totales ( $OR = 0.94$ , 95% CI  $[0.88, 0.99]$ ). Nuevamente con valores del OR menor a 1, implicando que a medida que el valor del predictor aumenta (CI) la probabilidad de pertenecer al grupo clínico disminuye en un 6% ( $1 - 0.94 = 0.06$ ). Para el resto de los predictores no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

# **Discusión y Conclusiones**

En relación con la tarea experimental Go/Nogo, se replican resultados previos (Boucher et al., 2012; Albert et al. 2013) viéndose reflejados dos mecanismos en base a las medidas comportamentales, un mecanismo atencional reflejado en los errores de omisión Go (Wright et al., 2014) y otro vinculado al control inhibitorio, reflejado en los errores de comisión Nogo (Grillon, Robinson, Krimsky et al., 2017; Grillon, Robinson, O'Connell, et al., 2017). Estaríamos hablando por lo tanto de dos procesos que trabajan en conjunto para que se dé la inhibición; una alerta inicial ascendente (bottom up), en donde hay una alerta a una clave relevante para una respuesta y un segundo proceso en donde si correspondiera se daría la retención intencional descendente (top-down) de la respuesta motora (Amodio, Master, Yee y Taylor, 2008; cf. Botvinick, Cohen y Carter, 2004).

Los errores en cada uno de los ensayos replicaron trabajos anteriores en tareas Go/Nogo en donde tanto en niños sin supuestos niveles de Pb en sangre (López-Martin, S., Albert, J. y Carretié L., 2015), niños con niveles en Pb en sangre confirmados (Boucher et al., 2012) y en adultos (Albert et al. 2013) los errores de comisión superan significativamente a los de omisión.

Los tiempos de respuesta no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los ensayos; destacando, sin embargo, que los tiempos obtenidos en los participantes fueron mayores que en otros estudios similares. En el caso de estudios con adultos (Albert et al. 2013), dicha diferencia es esperable debido al desarrollo las estructuras prefrontales involucradas en la regulación del control inhibitorio (Kanemura et al., 2003; Sowell et al., 1999; Luna and Sweeney, 2004). Pero, al mirar los tiempos de

respuesta en tareas Go/Nogo en niños de edades similares, sin supuesta contaminación con Pb (López-Martín, S., Albert J. y Carretié. L., 2015) los puntajes muestran una importante diferencia, siendo mayores los tiempos en el caso de niños con Pb. Esta diferencia también se aprecia en el trabajo de Boucher y cols. (2012) en donde a niveles mayores de Pb en sangre (2.6 µg/dL) se dan resultados similares a los de este trabajo. Es decir, si bien la tarea puede ser ejecutada correctamente, el proceso entre que el estímulo es percibido y analizado para finalmente tomar la decisión de ejecutar (o no) la acción motora llevó más tiempo.

Analizando específicamente el impacto del Pb en los errores; aún a niveles más bajos de los 2 µg/dL, que podemos establecer como mínimo de referencia de efectos a nivel neuro comportamental (Ruckart et al., 2021; Braun, Kahn, Froelich, Auinger y Lanphear, 2006), se observó el impacto específicamente en los errores de comisión. Estos resultados parecen ir en la misma línea de los estudios de Frndak (2019) realizados en Uruguay, en donde la probabilidad de pertenecer al grupo de bajo rendimiento en un grupo de tests cognitivos aumentaba en relación con los niveles de Pb en sangre. Específicamente en relación con la inhibición estos resultados están en la línea con el estudio de Barg et al. (2018) con niños uruguayos, que encontró que los niños con mayores niveles de Pb tienen mayor probabilidad de presentar puntajes elevados en escalas de inhibición. Recordando, además, que el Pb impacta sobre la relación entre dopamina y corteza prefrontal viéndose reflejado en funciones cognitivas como: atención selectiva, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones costo/ beneficio (Jenni, Larkin y Floresco, 2017).

Al ajustar la relación entre Pb y errores de comisión, por edad y CI, el impacto de éste neurotóxico fue atenuado. Con respecto a la edad, esto refuerza nuevamente la idea del desarrollo ontogenético de funciones que implican control cognitivo, como en el estudio de Jonkman (2006) en donde los errores de comisión presentaban una reducción significativa a partir de los 10 años. Mientras que el CI (tomado como indicador del funcionamiento general cognitivo) nos habla de la existencia de otros procesos cognitivos que pueden estar modulando el efecto del Pb sobre procesos de tipo inhibitorios. Un principio similar parecería ocurrir en la exposición a bajos niveles de As, donde Desai et al. (2020) encontraron en niños uruguayos que dicha exposición impactaba sobre funciones ejecutivas, pero no así sobre el rendimiento académico.

El uso del cuestionario CBCL del sistema de evaluación ASEBA permitió tener un acercamiento del comportamiento del niño fuera del contexto experimental. El promedio de puntajes para la escala externalizante se encontró dentro de la escala de normalidad, mientras que los puntajes de la escala internalizante se encontraron dentro de un rango borderline. Ambas sintomatologías mostraron una correlación, acorde a estudios previos (Bird, Gould, y Staghezza, 1993; Caron y Rutter, 1991), que sugieren evitar considerar ambas escalas desde posturas categóricas y mutuamente excluyentes (Achenbach, 2016). Si bien se trata de un estudio transversal, el hecho de presentar puntajes más altos en sintomatología internalizante, pero no así para externalizante va en la línea planteada que contar con sintomatologías internalizantes implica un bajo riesgo para el desarrollo de un perfil de comorbilidad (Willner, 2016; Gilliom y Shaw, 2004; Keiley, Bates, Dodge, y Pettit, 2000).

Al analizar la interacción entre el Pb y los puntajes del CBCL, se encontró una relación estadísticamente significativa con la sintomatología internalizante, donde frente al aumento en Pb en sangre se da un aumento de puntajes internalizantes; esta relación se vio levemente atenuada al ingresar edad y CI como covariables. Dentro del constructo internalizante se encuentra incluida como banda estrecha Ansiedad/ Depresión, la cual también mostró tener por sí solo una asociación estadísticamente significativa con el Pb. Estos resultados parecerían indicar la relación existente entre el Pb y las vías dopaminérgicas mesocórtico-límbicas en su función de conectar zonas subcorticales con la PFC. Recordando que este sistema de neurotransmisión forma parte tanto de aspectos cognitivos como afectivos (Jones y Miller, 2008, Jusko et al. 2008). Por lo tanto, si el Pb afecta desregulando el sistema dopaminérgico y que controla a las hormonas de estrés que actúan en esta misma vía por medio del eje hipotálamo hipofiso adrenal (HHA) (Cory-Sletcha, D. 2008 et al), es esperable que la presencia del neurotóxico impacte sobre la respuesta al estrés generando mayor sintomatología de tipo internalizante. El modelo de Cory-Sletcha y cols (2008), desde una mirada integral, también plantea como el nivel socioeconómico juega un rol importante, ya que los niveles de exposición a Pb más elevados se dan en poblaciones de nivel socioeconómico bajos, en donde las principales enfermedades y trastornos de estas poblaciones se piensa surgen de la exposición a niveles de estrés constantes. Por lo tanto, la exposición al Pb en contextos altamente estresantes potencia la desregulación del eje HHA y los convierten en una población de riesgo para problemas a nivel vascular, metabólico, cognitivo y psiquiátrico como ser ansiedad y depresión. Tomando en cuenta la pertenencia de nuestra muestra a los

estratos 3 y 4 de necesidades básicas insatisfechas, no podemos dejar de lado la interacción de esta variable a nivel social con variables psicológicas y fisiológicas.

En cuanto a la falta de asociación del Pb con sintomatología externalizante, los estudios previos que han encontrado una asociación con dicha escala se trataban de muestra de niños con niveles de Pb en sangre más elevados que en esta investigación (Sciarillo et al, 1992; Needleman et al, 1996; Hou et al., 2013 y Liu et al, 2022). Podríamos hipotetizar que el impacto del Pb en sintomatologías externalizante comienza a manifestarse a niveles elevados de Pb.

El nivel de Pb también presentó una asociación estadísticamente significativa con la escala total del CBCL, recordando que esta se compone de la sumatoria de las escalas internalizantes y externalizante, más una categoría “otros” que agrupa ítems que según el autor no cumplían con los criterios para ser incluidas en las escalas de banda ancha (Achenbach, 1991). Por lo tanto, debemos tomar en cuenta el aporte de estos ítems en el total de la sintomatología; destacando la subescala “Problemas Sociales” y “Problemas de Pensamiento”. En el caso de la primera, sus puntajes presentaron una correlación fuerte con ambas escalas generales y moderada con las subescalas “Ansiedad y Depresión” y “Retraimiento/Depresión”. Esto marca de nuevo la relación no dicotómica entre ambas escalas generales y la interacción entre las diferentes subescalas en donde problemas a nivel ansiedad y depresión terminan impactando sobre la interacción del niño con su entorno (Lilienfeld, 2003; Willner et al., 2016). En el caso de la subescala “Problemas de Pensamiento”, la misma presenta una heterogeneidad de ítems, algunos de ellos reflejando problemas a nivel de impulsividad. Si bien dicha heterogeneidad nos

dificulta comprender el impacto del Pb con una sintomatología específica, sí refuerza el concepto del impacto del Pb en el comportamiento de los niños.

Tomando en cuenta los objetivos de esta investigación, las subescalas vinculadas a la atención, impulsividad e inhibición resultaban de particular interés. Tanto la subescala “Problemas Atencionales” como la escala “TDAH” relacionada con los criterios del DSM obtuvieron las medias más altas, pero sin llegar a niveles clínicos. Sin embargo, al estudiar la asociación entre Pb y ambas escalas, la influencia del neurotóxico sólo se vio presente en la escala TDAH, siendo además la única escala del DSM en dónde se vio un impacto. Esto se podría explicar por los ítems que conforman cada constructo, ya que “Problemas Atencionales” se enfoca en la evaluación de la atención; mientras que TDAH (siguiendo los criterios del DSM) se enfoca en las funciones atencionales vinculadas con la regulación del comportamiento. En este punto retomamos la ya mencionada relación entre el Pb y los sistemas dopaminérgicos, detallando su vínculo con varios procesos cognitivos, entre ellos la atención y la inhibición (procesos estudiados en la tarea experimental aplicada) (Jones y Miller, 2008, Jusko et al. 2008, Jenni, Larkin y Floresco, 2017) haciendo que estos resultados estén acordes a la literatura existente.

La segunda subescala dentro del perfil internalizante que mostró una fuerte asociación con el Pb fue “Problemas somáticos”, siendo la relación con segundo mayor peso y también presente de manera significativa en las escalas comparativas del DSMIV. Este vínculo es acorde con la literatura existente en donde el Pb presenta efectos nocivos en todos los sistemas de nuestro organismo (Bellinger y Bellinger, 2006; Vaziri, 2002; Gonick, 2002; Dietert y Piepenbrink, 2006; ATSDR, 2020) y estudios específicos que han

encontrado esta misma relación en Pb y aumento en puntajes en esta escala (Needleman et al., 1996).

A nivel electroencefalográfico se encontraron los dos componentes esperados en base a la literatura previa (Albert et al., 2013), el N2 y P3, encontrándose dentro de los rangos temporales esperados, el N2 entre los 200 y 400ms y el P3 entre los 300 y 600ms. En cuanto a la ubicación anatómica, si bien la electroencefalografía no permite una localización precisa del origen cortical, el análisis factorial espacial a nivel de superficie para ambos componentes fue acorde a lo esperado, con una predominancia de activación para N2 en zona frontales (Bruin and Wijers, 2002; Huster, Westerhausen, Pantev, y Konrad, 2010; Lavric, Pizzagalli, y Forstmeier, 2004); y para P3 de zonas centrales (Huster et al., 2010; Kok, Ramautar, De Ruiter, Band, y Ridderinkhof, 2004; Ramautar, Kok, y Ridderinkhof, 2006) o frontocentrales (Falkenstein et al., 2002; Pfefferbaum et al., 1985).

Analizando los ERP según condiciones de ensayo la amplitud del N2 fue significativamente más negativa para los ensayos Nogo que para lo Go, siendo consistente con estudios como los de Bruin y Wijers (2002) y Hoyniak (2017). Considerando que el N2 parecería indicar el comienzo del proceso inhibitorio, monitoreando el conflicto a nivel del estímulo (Nieuwenhuis et al., 2003; Wendt et al., 2007) esto indicaría que frente a los estímulos Nogo hay un mayor esfuerzo de procesamiento en identificar el estímulo para luego dar paso a la inhibición como tal. Los trabajos de Ciesielski (2004) de Go/Nogo en niños llegan a una conclusión similar, con el componente N2 Nogo con predominancia frontal y sin efecto a nivel parietal y con mayor amplitud en condiciones de alta inhibición (Nogo infrecuentes y Go frecuentes) que en baja inhibición (Nogo frecuentes y Go

infrecuentes). A su vez descartan el posible efecto de actividad motora por medio del N2 Go, mostrando amplitudes similares en condiciones de alta y baja inhibición. Estos datos refuerzan la idea de que el N2 corresponde a mecanismos vinculados a la inhibición y no a activación motora. Esto ve reforzado por el hecho de que en nuestro estudio el posible efecto oddball del estímulo Nogo infrecuente fue controlado insertando a su vez ensayos Go infrecuentes. Al analizar esta relación entre el potencial N2 y los niveles de Pb en sangre, no se encontraron asociaciones significativas para ninguno de los ensayos, lo cual se asemeja con los resultados de Boucher et al. (2012).

Sin embargo, al asociar los puntajes del CBCL con la amplitud del potencial N2 Nogo, se encontró un patrón interesante; en donde a menores niveles de sintomatología internalizante impactaba en una menor amplitud negativa de dicho potencial. Esto a su vez reforzado por los datos obtenidos a través del cálculo de odds ratio en donde un N2 de menor amplitud negativa disminuye la probabilidad de entrar en el grupo clínico de sintomatología internalizante. Recordando que la amplitud del N2 Nogo disminuye con la edad (Hoyniak C., 2017; Cheng et al., 2019 y Johnston, 2005), indicando un menor esfuerzo en el procesamiento de estímulos. Por lo tanto, la sintomatología internalizante parecería estar interfiriendo con el normal desarrollo de esta actividad, que sumado al agente neurotóxico externo impacta sobre la totalidad del proceso cognitivo inhibitorio.

Analizando el siguiente ERP vinculado específicamente con la inhibición, el P3 no fue visualizado gráficamente con tanta claridad en las figuras de grandes promedios, pero si apareciendo al realizar el ACPT. A su vez, y a diferencia de la ocurrido con el N2, dicho potencial no mostró evidencia estadísticamente significativa entre tipo de ensayos Go y

Nogo. Esta falta de claridad del P3 podría ser explicada en parte por la heterogeneidad de la edad de los participantes de nuestro estudio (edades entre 9 y 13 años), ya que la mayoría de los estudios sobre P3 y control inhibitorio encuentran que su amplitud aumenta para ensayos Nogo en regiones frontales al aumentar la edad (Bruin et al., 2002; Donkers and Van Boxtel, 2004). La evidencia parecería indicar que el desarrollo tardío del Nogo P3 comienza a partir de los 10 años (Jonkman et al., 2003; Okazaki et al., 2004, Johnstone et al., 2005), implicando el desarrollo de las redes frontoparietales que permiten utilizar recursos involucrados en la regulación de la preparación motora y respuesta inhibitoria (Jonkman, 2006). Sin embargo, la gran mayoría de la muestra de esta investigación superaba los 10 años, por lo que podemos preguntar si la falta de una clara presencia del P3 puede en realidad atribuirse a un retraso en el desarrollo cerebral producto de la exposición a niveles bajos de Pb. Tomando nuevamente el trabajo de Boucher et al. (2012) quienes sugieren que la exposición al Pb aún en niveles bajos, afectan la asignación de recursos para inhibir de manera correcta una respuesta prepotente. El cual se ve reflejado en menores amplitudes de P3 tanto para ensayos Go como para Nogo, pero especialmente marcada para los segundos. Podemos remitirnos a los trabajos de Jhonstone (2006 ,2008) quien plantea que el P3 se va “frontalizando” en tareas experimentales de inhibición con la maduración del sistema nervioso; pasando de ubicarse en una localización parietal donde indica un proceso de orientación atencional a trasladarse a la corteza frontal dónde pone de manifiesto el control ejecutivo. En este sentido, dicha transición parece estar retrasada en nuestra muestra con exposición al plomo.

## Conclusiones

A modo de resumen, en esta investigación encontramos el efecto que exposiciones a niveles bajos de Pb tienen en el control inhibitorio en diferentes niveles a partir de una tarea Go/Nogo. En primer lugar, sobre los resultados de la tarea experimental, con un aumento en errores de comisión frente a mayores niveles del neurotóxico en los participantes. Fuera del contexto experimental, por medio del CBCL se encontró el impacto en el aumento de puntajes en sintomatologías internalizantes y totales; destacando la asociación con subescalas específicas como problemas somáticos, psicológicos (Ansiedad/Depresión y Problemas Sociales) y cognitivos (TDAH). Sin embargo, al analizar lo ocurrido a niveles electrofisiológicos, no se encontró una relación directa entre Pb y los ERPs (N2 y P2) vinculados a procesos inhibitorios.

Hoy día está claro los efectos adversos del Pb en nuestro sistema y particularmente en etapas claves para el desarrollo físico y cognitivo como son la infancia y la niñez. Dicha peligrosidad se ve reflejada en la disminución de los estándares de intervención; en 2019 la CDC colocaba el umbral en 5  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , dos años después bajando a 3.5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (CDC, 2021); mientras que estudios recientes (Ruckart et al., 2021) han encontrado efectos a nivel neurocomportamental ya a partir de los 2  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Es en esta línea en que esta investigación reafirma el concepto planteado por la ATSDR (2020) de Estados Unidos de no poder plantear un nivel mínimo de riesgo, ya que incluso en nuestra muestra con niveles de 1.53  $\mu\text{g}/\text{dL}$  su presencia no pasa desapercibida.

Debemos destacar que el paradigma experimental utilizado estaba centrado únicamente en un proceso cognitivo específico, el control inhibitorio. Por lo que los efectos nocivos del Pb pueden ser atenuados por otros procesos cognitivos como se vio en el efecto del CI sobre los resultados tanto de la tarea experimental como de la sintomatología internalizante fuera del laboratorio.

A nivel psicofisiológico, sin embargo, no se encontró un efecto directo de los niveles del neurotóxico en N2 ni en P3. Sin embargo, podríamos plantear un efecto indirecto manifestado a nivel comportamental, ya que los niveles del Pb en sangre si afectaron los puntajes sintomatológicos internalizantes, siendo estos asociados con la amplitud del N2 Nogo. Esta relación estaría en línea con la hipótesis de la mediación del estrés en el efecto de Pb sobre los mecanismos cognitivos, demostrada por Cory-Slechta y cols (2008) en modelos animales. Sumado a esto la amplitud del P3 no presentó la amplitud esperada para los estímulos Nogo en zona frontal, dejando entrever la posibilidad de un posible efecto en el desarrollo neurocognitivo.

Esta investigación se planteó como un estudio piloto para indagar si efectivamente se observaban efectos tanto comportamentales como psicofisiológicos de niveles bajos de Pb en sangre. Los resultados obtenidos apuntan a la existencia de dichos efectos, pero tomando en cuenta las limitantes en relación con la muestra utilizada, tanto en tamaño como en características. La complejidad en la relación entre las diferentes variables en diferentes niveles (psicológicos, cognitivos, comportamentales, psicofisiológicos y biológicos) requiere realizar modelos más complejos (por ejemplo, de ecuaciones estructurales), para lo cual una muestra de 40 participantes no es suficiente. Este tipo de

modelos pueden poner a prueba la hipótesis de la mediación de los problemas comportamentales en el efecto del Pb sobre las FE. La presente investigación sirve como base para la realización de un estudio a futuro de similares características de corte longitudinal y con una muestra mayor.

A su vez, estos resultados pueden ser de utilidad pensando en la salud pública infantil y la forma de realizar diagnósticos de contaminación por Pb. Actualmente esta medición no se encuentra dentro de los estándares de diagnósticos clínicos dada su costo y complejidad; poder generar un modelo que por medio de otras variables permita justificar cuando es necesario realizar un análisis de Pb en sangre puede resultar de gran valor.

# Referencias Bibliográficas

- Achenbach, T. M. y Rescorla, L. A. (2001). Manual for the aseba school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment (Research C). Burlington, VT: University of Vermont: Research Center for Children, Youth & Families.
- Achenbach, T. M., & Ruffle, T. M. (2000). The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatrics in review*, 21(8), 265-271.
- Achenbach, T. M., Becker, A., Döpfner, M., Heiervang, E., Roessner, V., Steinhausen, H. C., & Rothenberger, A. (2008). Multicultural assessment of child and adolescent psychopathology with ASEBA and SDQ instruments: research findings, applications, and future directions. *Journal of child psychology and psychiatry*, 49(3), 251-275.
- Achenbach, T. M., Ivanova, M. Y., Rescorla, L. A., Turner, L. V., & Althoff, R. R. (2016). Internalizing/externalizing problems: Review and recommendations for clinical and research applications. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(8), 647-656.
- Achenbach, T.M. (1991). Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18. Burlington, VT: Universidad de Vermont, Departamento de Psiquiatría.
- Achenbach, Thomas & Becker, Andreas & Döpfner, Manfred & Heiervang, Einar & Roessner, Veit & Steinhausen, Hans-Christoph & Rothenberger, Aribert. (2008). Multicultural assessment of child and adolescent psychopathology with ASEBA and SDQ instruments. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 49. 251-75. 10.1111/j.1469-7610.2007.01867.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2020). *Toxicological Profile for Lead*. Recuperado de: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- Albert, J., López-Martín, S., & Carretié, L. (2010). Emotional context modulates response inhibition: neural and behavioral data. *Neuroimage*, 49(1), 914-921.
- Albert, J., López-Martín, S., Hinojosa, J. A., & Carretié, L. (2013). Spatiotemporal characterization of response inhibition. *Neuroimage*, 76, 272-281.
- Altmann, L., Sveinsson, K., Kramer, U., Winneke, G., Wiegand, H. (1997). Assessment of neurophysiologic and neurobehavioral effects of environmental pollutants in 5- and 6-year-old children. *Environ. Res.* 73 (1–2), 125–131. <https://doi.org/10.1006/enrs.1997.3697>.

- Amodio, D. M., Master, S. L., Yee, C. M., & Taylor, S. E. (2008). Neurocognitive components of behavioral inhibition and activation systems: Implications for theories of self-regulation. *Psychophysiology*, 45, 11–19 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00609.x>.
- Arnold, O. M., & Liu, J. (2020). Blood lead levels  $\leq 10$  micrograms/deciliter and executive functioning across childhood development: A systematic review. *Neurotoxicology and teratology*, 80, 106888. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106888>
- Ascione I. (2001). Intoxicación crónica por plomo en pediatría. Monografía de Posgrado. Escuela de graduados, Clínica pediátrica C, Prof. Dr. L. Peluffo. Uruguay
- Barg, G., Carboni, A., Roche, T., Nin, V., & Carretié, L. (2019). Evaluating the Association of High Trait Anxiety With a Bias in Familiarity-Based Recognition of Emotional Stimuli. *Journal of Psychophysiology*.
- Barg, G., Daleiro, M., Queirolo, E. I., Ravenscroft, J., Mañay, N., Peregalli, F., & Kordas, K. (2018). Association of low lead levels with behavioral problems and executive function deficits in schoolers from Montevideo, Uruguay. *International journal of environmental research and public health*, 15(12), 2735.
- Barkley RA. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 121(1):65-94. doi: 10.1037/0033-2909.121.1.65. PMID: 9000892.
- Barkley RA. (2001). The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychol Rev.* 11(1):1-29. doi: 10.1023/a:1009085417776. PMID: 11392560.
- Barkley, R. A. (1997b). *ADHD and the Nature of Self-Control*, Guilford, New York
- Beauchaine, T. P., & McNulty, T. (2013). Comorbidities and continuities as ontogenic processes: Toward a developmental spectrum model of externalizing psychopathology. *Development and psychopathology*, 25(4pt2), 1505-1528.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189-2202.
- Bellinger DC, Bellinger AM. (2006). Childhood lead poisoning: the torturous path from science to policy. *J Clin Invest.* Apr;116(4):853-7. doi: 10.1172/JCI28232. PMID: 16585952; PMCID: PMC1421365
- Bellinger, D. C., & Stiles, K. M. (1993). Epidemiologic approaches to assessing the developmental toxicity of lead. *Neurotoxicology*, 14(2-3), 151-160.

- Bellinger, D., Leviton, A., Sloman, J., Rabinowitz, M., Needleman, H. L., & Wateraux, C. (1991). Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*, 87(2), 219-227.
- Bellinger, D.C., (2005). Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res. A, Clin. Mol. Teratol.* 73, 409–420
- Bird, H. R., Gould, M. S., & Staghezza, B. M. (1993). Patterns of diagnostic comorbidity in a community sample of children aged 9 through 16 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32(2), 361-368.
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, É., ... & Jacobson, J. L. (2012). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environmental Health Perspectives*, 120(4), 608-615.
- Braun J., Kahn, R., Froehlich T., Auinger P., y Lanphear B. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect.* N°114, 1904-1909
- Bressler JP, Goldstein GW. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol*; 41:479–84.
- Bressler, J., Kim, Ka., Chakraborti, T. et al. (1999). Molecular Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Neurochem Res* 24, 595–600.  
<https://doi.org/10.1023/A:1022596115897>
- Bronowski, J. (1967/1977). Human and animal languages. In *A Sense of the Future*, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 104–131
- Bronowski, J. (1976). *The Ascent of Man*, Little-Brown, New York
- Bruin, K. J., & Wijers, A. A. (2002). Inhibition, response mode, and stimulus probability: a comparative event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1172-1182.
- Burke, J. D., Loeber, R., Lahey, B. B., & Rathouz, P. J. (2005). Developmental transitions among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(11), 1200-1210.
- Caito, S., Aschner, M. (2017). Developmental neurotoxicity of lead. In: *Neurotoxicity of Metals*, vols. 3–12 Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_1)
- Calvo, J., Macadar, D., & Nathan, M. (2013). Resultados generales y distribución territorial y por edades de la población con Necesidades Básicas Insatisfechas. In J. Calvo (Ed.), *Atlas Sociodemográfico y de la desigualdad del Uruguay* (pp. 27–40). Montevideo: Trilce

- Canfield, R. L., Gendle, M. H., & Cory-Slechta, D. A. (2004). Impaired neuropsychological functioning in lead-exposed children. *Developmental Neuropsychology*, 26(1), 513-540.
- Caroline Hoyniak (2017) Changes in the NoGo N2 Event-Related Potential Component Across Childhood: A Systematic Review and Meta Analysis, *Developmental Neuropsychology*, 42:1, 1-24, DOI: 10.1080/87565641.2016.1247162
- Caron, C., & Rutter, M. (1991). Comorbidity in child psychopathology: Concepts, issues and research strategies. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 32(7), 1063-1080.
- Carragher, N., Krueger, R. F., Eaton, N. R., & Slade, T. (2015). Disorders without borders: current and future directions in the meta-structure of mental disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 50(3), 339-350.
- Carretié, L., Tapia, M., Mercado, F., Albert, J., López-Martín, S., & de la Serna, J. M. (2004). Voltage-based versus factor score-based source localization analyses of electrophysiological brain activity: a comparison. *Brain Topography*, 17(2), 109-115.
- CDC (Centers for Disease Control), 2021. Lead [WWW Document]. URL <http://www.cdc.gov/nceh/lead/default.htm>
- Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., ... & Lanphear, B. P. (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS medicine*, 5(5), e112
- Chandramouli, K., Steer, C. D., Ellis, M., & Emond, A. M. (2009). Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. *Archives of disease in childhood*, 94(11), 844-848.
- Chapman, R. M., & McCrary, J. W. (1995). EP component identification and measurement by principal components-analysis. *Brain and cognition*, 27(3), 288-310.
- Cheng, C. H., Tsai, H. Y., & Cheng, H. N. (2019). The effect of age on N2 and P3 components: a meta-analysis of Go/Nogo tasks. *Brain and Cognition*, 135, 103574.
- Cheng, L., Zhang, B., Huo, W., Cao, Z., Liu, W., Liao, J., Xia, W., Xu, S., Li, Y. (2017). Fetal exposure to lead during pregnancy and the risk of preterm and early-term deliveries, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.05.006>
- Chiodo, L. M., Covington, C., Sokol, R. J., Hannigan, J. H., Jannise, J., Ager, J., ... & Delaney-Black, V. (2007). Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicology and teratology*, 29(5), 538-546.

- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and teratology*, 26(3), 359-371.
- Ciesielski, K. T., Harris, R. J., & Cofer, L. F. (2004). Posterior brain ERP patterns related to the go/no-go task in children. *Psychophysiology*, 41(6), 882-892.
- Cliff, N., (1987). *Analyzing Multivariate Data*. Harcourt Brace Jovanovich, New York.
- Coles, M.G.H., Gratton, G., Kramer, A.F., Millar, G.A., (1986). Principles of signal acquisition and analysis. In: Coles, M.G.H., Donchin, E., Porges, S.W. (Eds.), *Psychophysiology: Systems, Processes and Applications*. Elsevier, Amsterdam, pp. 183–221.
- Cory-Slechta DA, Pokora MJ. (1995). Lead-induced changes in muscarinic cholinergic sensitivity. *Neurotoxicology* N°16(2):337-347. PMID: 7566693.
- Cory-Slechta DA, Virgolini MB, Rossi-George A, Thiruchelvam M, Lisek R, Weston D. (2008). Lifetime consequences of combined maternal lead and stress. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 102: 218-27. PMID 18226077 DOI: 10.1111/J.1742-7843.2007.00189.X
- Courchesne, E. (1978). Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 45(4), 468-482.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of neurology*, 50(8), 873-880.
- Dalerio, M., (2018). *Incidencia de la exposición al plomo sobre el comportamiento infantil y las funciones ejecutivas en escolares de Montevideo* (Tesis de grado). Universidad Católica del Uruguay, Montevideo, Uruguay.
- Desai G, Barg G, Vahter M, Queirolo EI, Peregalli F, Mañay N, Millen AE, Yu J, Browne RW, Kordas K. (2020 a). Low level arsenic exposure, B-vitamins, and achievement among Uruguayan school children. *Int J Hyg Environ Health*. Jan;223(1):124-131. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.09.011. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31588016; PMCID: PMC6931131.
- Desai, G., Barg, G., Vahter, M., Queirolo, E. I., Peregalli, F., Mañay, N., & Kordas, K. (2020 b). Executive functions in school children from Montevideo, Uruguay and their associations with concurrent low-level arsenic exposure. *Environment international*, 142, 105883.
- Dien, J. (2010). Evaluating two-step PCA of ERP data with geomin, infomax, oblimin, promax, and varimax rotations. *Psychophysiology*, 47(1), 170-183.

- Dien, J., Beal, D.J., Berg, P. (2005). Optimizing principal components analysis of event-related potentials: matrix type, factor loading weighting, extraction, and rotations. *Clin. Neurophysiol.* 116, 1808–1825.
- Dien, J., Khoe, W., Mangun, G.R. (2007). Evaluation of PCA and ICA of simulated ERPs: promax vs. infomax rotations. *Hum. Brain Mapp.* 28, 742–763.
- Dietert, R.R., Piepenbrink, M.S., (2006). Lead and immune function. *Crit. Rev. Toxicol.* 36, 359–385.
- Dimoska, A., Johnstone S., & Barry, R. (2006), The auditory-evoked N2 and P3 components in the stop-signal task: Indices of inhibition, response-conflict or error-detection?, *Brain and Cognition*, Volumen 62, N° 2, 98-112, <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.03.011>.
- Donchin, E., & Heffley, E. (1978). Multivariate analysis of event-related potential data: A tutorial review. In D. Otto (Ed.), *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research* (pp. 555-572). EPA-600/9-77-043, Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office.
- Donkers, F. & Boxtel, G., (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition, *Brain and Cognition*, Volumen 56, N° 2, 165-176, <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.04.005>.
- Dórea JG. (2019). Environmental exposure to low-level lead (Pb) co-occurring with other neurotoxicants in early life and neurodevelopment of children. *Environ Res.* 2019 Oct;177:108641. doi: 10.1016/j.envres.2019.108641. Epub, Aug 9. PMID: 31421445.
- Dribben, W.H., Creeley, C.E., Farber, N. (2011). Low-level lead exposure triggers neuronal apoptosis in the developing mouse brain. *Neurotoxicol. Teratol.* 33:473–480. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2011.05.006>
- Enriquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., & Huster, R. J. (2010). Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage*, 51(2), 877-887.
- Erinoff L. (1995). General considerations in assessing neurotoxicity using neuroanatomical methods. *Neurochemistry International.* 26(2): 111-114
- Fabiani, M., Gratton, G., Karis, D., & Donchin, E. (1987). Definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related brain potential. *Advances in psychophysiology*, 2(S1), 78.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (2002). Inhibition-related ERP components: Variation with modality, age, and time-on-task. *Journal of Psychophysiology*, 16(3), 167–175. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.16.3.167>

- Faustman, E.M., Silbernagel, S.M., Fenske, R.A., Burbacher, T.M., Ponce, R.A. (2000). Mechanisms underlying children's susceptibility to environmental toxicants. *Environ. Health Perspect.* 108 (Suppl), 13–21.
- Finkelstein Y, Markowitz ME, Rosen JF. (1998). Low-level lead-induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev.* Jul;27(2):168-76. doi: 10.1016/s0165-0173(98)00011-3. PMID: 9622620.
- Fonseca-Pedrero, E., Sierra-Baigrie, S., Lemos-Giráldez, S., Paino, M. y Muñiz, J. (2012). Dimensional structure and measurement invariance of the youth self-report across gender and age. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 50, 148-153.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, 86, 186-204.
- Frndak S, Barg G, Canfield RL, Quierolo EI, Mañay N, Kordas K. (2019). Latent subgroups of cognitive performance in lead- and manganese-exposed Uruguayan children: Examining behavioral signatures. *Neurotoxicology.* Jul;73:188-198. doi: 10.1016/j.neuro.2019.04.004. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30978412; PMCID: PMC6635086.
- Fuster, J. M. (1995). *Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate.* The MIT Press.
- Fuster, J.M. (1989). *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology, and Neuro2882 psychology of the Frontal Lobe.* Raven Press, New York.
- Gaspar P, Bloch B, Le Moine C. (1995). D1 and D2 receptor gene expression in the rat frontal cortex: cellular localization in different classes of efferent neurons. *Eur J Neurosci.* 7(5):1050-63. doi: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb01092.x. PMID: 7613610.
- Gedeon, Y., Ramesh, G. T., Wellman, P. J., & Jadhav, A. L. (2001). Changes in mesocorticolimbic dopamine and D1/D2 receptor levels after low level lead exposure: a time course study. *Toxicology letters*, 123(2-3), 217-226.
- Gilliom, M., & Shaw, D. S. (2004). Codevelopment of externalizing and internalizing problems in early childhood. *Development and psychopathology*, 16(2), 313-333.
- Gonick, H. C. (2002). Lead, renal disease and hypertension. *American journal of kidney diseases*, 40(1), 202-204.
- Gooren, E. M., van Lier, P. A., Stegge, H., Terwogt, M. M., & Koot, H. M. (2011). The development of conduct problems and depressive symptoms in early elementary school children: The role of peer rejection. *Journal of clinical child & adolescent psychology*, 40(2), 245-253.

- Grillon, C., Robinson, O. J., O'Connell, K., Davis, A., Alvarez, G., Pine, D. S., & Ernst, M. (2017). Clinical anxiety promotes excessive response inhibition. *Psychological Medicine*, 47(3), 484-494. <https://dx.doi.org/10.1017%2FS0033291716002555>
- Grillon, C., Robinson, O. J., Krimsky, M., O'Connell, K., Alvarez, G., & Ernst, M. (2017). Anxiety-mediated facilitation of behavioral inhibition: Threat processing and defensive reactivity during a Go/No-go task. *Emotion*, 17(2), 259-266. <https://doi.org/10.1037/emo0000214>.
- Gundacker C, Hengstschläger M. (2012). The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wien Med Wochenschr*. May;162(9-10):201-6. doi: 10.1007/s10354-012-0074-3. PMID: 22717874.
- Hofmann, W., Schmeichel, B. J., & Baddeley, A. D. (2012). Executive functions and self-regulation. *Trends in cognitive sciences*, 16(3), 174-180.
- Hong, S.B., Im, M.H., Kim, J.W., Park, E.J., Shin, M.S., Kim, B.N., Cho, S.C. (2015). Environmental lead exposure and attention deficit/hyperactivity disorder symptom domains in a community sample of South Korean school-age children. *Environmental Health Perspectives* 123 (3), 271–276. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307420>.
- Horta, K. (2019) Desarrollo de las funciones ejecutivas. En G. Barg, A. Cuadro y S. Hoyos (ed) , *Neurocognición y Aprendizaje* (pp. 247- 277) Montevideo, Uruguay: Editorial Magro
- Hou, S., Yuan, L., Jin, P., Ding, B., Qin, N., Li, L., ... & Deng, Y. (2013). A clinical study of the effects of lead poisoning on the intelligence and neurobehavioral abilities of children. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 10(1), 1-9.
- Hoyniak C. (2017). Changes in the NoGo N2 Event-Related Potential Component Across Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Developmental neuropsychology*, 42(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1247162>
- Hu Q, Fu H, Ren T, Wang S, Zhou W, Song H, et al. (2008). Maternal low-level lead exposure reduces the expression of PSA-NCAM and the activity of sialyltransferase in the hippocampi of neonatal rat pups. *Neurotoxicology*;29:675–81.
- Huster, R. J., Westerhausen, R., Pantev, C., & Konrad, C. (2010). The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Human brain mapping*, 31(8), 1260-1271.
- Ivanova, M. Y., Achenbach, T. M., Rescorla, L. A., Dumenci, L., Almqvist, F., Bilenberg, N., [...] Verhulst, F. C. (2007). The generalizability of the Youth Self-Report syndrome structure in 23 societies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75, 729-738.

- Jason, K. M., & Kellogg, C. K. (1981). Neonatal lead exposure: effects on development of behavior and striatal dopamine neurons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15(4), 641-649.
- Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., Edwards, S., Skarupa, A., Lisowska-Miszczuk, I. (2009). Gender specific differences in neurodevelopmental effects of prenatal exposure to very low-lead levels: the prospective cohort study in three-year olds. *Early Hum. Dev.* 85, 503–510. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.04.006>.
- Jenni, N. L., Larkin, J. D., & Floresco, S. B. (2017). Prefrontal dopamine D1 and D2 receptors regulate dissociable aspects of decision making via distinct ventral striatal and amygdalar circuits. *Journal of Neuroscience*, 37(26), 6200-6213.
- Jodo, E. & Yukihiko Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volumen 82, N° 6, 477-482, [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90054-L](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90054-L).
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., Anderson, J. W., & Coyle, S. F. (1996). Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *International Journal of Psychophysiology*, 24(3), 223-238.
- Johnstone, S. J., Dimoska, A., Smith, J. L., Barry, R. J., Pleffer, C. B., Chiswick, D., & Clarke, A. R. (2007). The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7–12 years: performance and event-related potential indices. *International Journal of Psychophysiology*, 63(1), 25-38.
- Johnstone, S. J., Pleffer, C. B., Barry, R. J., Clarke, A. R., & Smith, J. L. (2005). Development of inhibitory processing during the go/nogo task. *Journal of Psychophysiology*, 19(1), 11-23.
- Jones, D. C., & Miller, G. W. (2008). The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction. *Biochemical pharmacology*, 76(5), 569-581.
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain research*, 1097(1), 181-193.
- Jonkman, L. M., Lansbergen, M., & Stauder, J. E. A. (2003). Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *psychophysiology*, 40(5), 752-761.

- Jusko TA, Henderson CR Jr, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield R. (2008). Blood lead concentrations <10 mg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect*;116:243–8.
- Kanemura, H., Aihara, M., Aoki, S., Araki, T., & Nakazawa, S. (2003). Development of the prefrontal lobe in infants and children: a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain and Development*, 25(3), 195-199.
- Keiley, M. K., Bates, J. E., Dodge, K. A., & Pettit, G. S. (2000). A cross-domain growth analysis: Externalizing and internalizing behaviors during 8 years of childhood. *Journal of abnormal child psychology*, 28(2), 161-179.
- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M., & Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task. *Neuroreport*, 9(4), 765-770.
- Kim, Y., Cho, S. C., Kim, B. N., Hong, Y. C., Shin, M. S., Yoo, H. J., ... & Bhang, S. Y. (2010). Association between blood lead levels (< 5 µg/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Science of the total environment*, 408(23), 5737-5743.
- Kok, A. (1986). Effects of degradation of visual stimuli on components of the event-related potential (ERP) in go/nogo reaction tasks, *Biological Psychology*, Volumen 23, N° 1, 21-38, [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(86\)90087-6](https://doi.org/10.1016/0301-0511(86)90087-6).
- Kok, A., Ramautar, J. R., De Ruiter, M. B., Band, G. P. H., & Ridderinkhof, K. R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, 41(1), 9–20. <https://doi.org/10.1046/j.1469-8986.2003.00127>.
- Kordas, K., Burganowski, R., Roy, A., Peregalli, F., Baccino, V., Barcia, E., Mangieri, S., Ocampo, V., Mañay, N., Martínez, G., Vahter, M., & Queirolo, E. I. (2018). Nutritional status and diet as predictors of children's lead concentrations in blood and urine. *Environment international*, 111, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.013>
- Ladd, G. W., & Troop-Gordon, W. (2003). The role of chronic peer difficulties in the development of children's psychological adjustment problems. *Child development*, 74(5), 1344-1367.
- Lahey, B. B., & Waldman, I. D. (2007). Personality dispositions and the development of violence and conduct problems.
- Lasley, S. M. (1992). Regulation of dopaminergic activity, but not tyrosine hydroxylase, is diminished after chronic inorganic lead exposure. *Neurotoxicology*, 13(3), 625-635.

- Lasley, S. M., & Lane, J. D. (1988). Diminished regulation of mesolimbic dopaminergic activity in rat after chronic inorganic lead exposure. *Toxicology and applied pharmacology*, 95(3), 474-483.
- Lasley, S.M., Greenland, R.D., Minnema, D.J. *et al.* Influence of chronic inorganic lead exposure on regional dopamine and 5-hydroxytryptamine turnover in rat brain. *Neurochem Res* 9, 1675–1688 (1984). <https://doi.org/10.1007/BF00968078>
- Lavric, A., Pizzagalli, D. A., & Forstmeier, S. (2004). When ‘go’ and ‘nogo’ are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *European Journal of Neuroscience*, 20(9), 2483-2488.
- Lázaro, J. C. F., & Ostrosky-Solís, F. (2012). Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. Editorial El Manual Moderno.
- Lemos, S., Vallejo, G. y Sandoval, M. (2002). Estructura factorial del Youth Self Report (YSR). *Psicothema*, 14:4, 816-822
- Lezak, M. (1982). The problema of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281-97
- Lezak, Muriel D. (1987). Relationships between personality disorders, social disturbances, and physical disability following traumatic brain injury, *Journal of Head Trauma Rehabilitation: Volume 2 - Issue 1 - p 57-69*
- Lidsky TI, Schneider JS. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*; 126:5–19.
- Lilienfeld, S. O. (2003). Comorbidity between and within childhood externalizing and internalizing disorders: Reflections and directions. *Journal of abnormal child psychology*, 31(3), 285-291.
- Liu, J., Portnoy, J., Raine, A., Gladieux, M., McGarry, P., & Chen, A. (2022). Blood lead levels mediate the relationship between social adversity and child externalizing behavior. *Environmental Research*, 204, 112396.
- Llanos MN, Ronco AM. (2009). Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reprod Toxicol*. Jan;27(1):88-92. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.11.057.
- López-Martín, S., Albert, J., Fernández-Jaén, A., & Carretié, L. (2015). Emotional response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: neural and behavioural data. *Psychological medicine*, 45(10), 2057-2071.
- Luna, B., & Sweeney, J. A. (2004). The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 296-309.

- Martin, L., Barajas, J. J., Fernandez, R., & Torres, E. (1988). Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 71(5), 375-381.
- Maughan, D. R., Christiansen, E., Jenson, W. R., Olympia, D., & Clark, E. (2005). Behavioral parent training as a treatment for externalizing behaviors and disruptive behavior disorders: A meta-analysis. *School Psychology Review*, 34(3), 267-286.
- Mazumdar, M., Xia, W., Sui, S.H., Needleman, H.L., Hofmann, O.M., Gregas, M., et al. (2012). Prenatal Lead Levels, Plasma Amyloid  $\beta$  Levels, and Gene Expression in Young Adulthood
- McCabe, M. E. (2008). Lead Exposure, Attentional Outcomes, and Socioenvironmental Influences (Doctoral dissertation, University of Cincinnati).
- McEntee, W. J., & Crook, T. H. (1993). Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology*, 111(4), 391-401.
- Minnema, D. J., Greenland, R. D., & Michaelson, I. A. (1986). Effect of in vitro inorganic lead on dopamine release from superfused rat striatal synaptosomes. *Toxicology and applied pharmacology*, 84(2), 400-411.
- Mundy WR, Padilla S, Breier JM, Crofton KM, Gilbert ME, Herr DW, Jensen KF, Radio NM, Raffaele KC, Schumacher K, Shafer TJ, Cowden J. (2015). Expanding the test set: Chemicals with potential to disrupt mammalian brain development. *Neurotoxicol Teratol. Nov-Dec;52(Pt A):25-35. doi: 10.1016/j.ntt.2015.10.001. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26476195.*
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856-869.
- Needleman, H. L., Riess, J. A., Tobin, M. J., Biesecker, G. E., & Greenhouse, J. B. (1996). Bone lead levels and delinquent behavior. *Jama*, 275(5), 363-369.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. et al. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 3, 17–26 . <https://doi.org/10.3758/CABN.3.1.17>
- Nobile, M., Colombo, P., Bellina, M., Molteni, M., Simone, D., Nardocci, F., & Battaglia, M. (2013). Psychopathology and adversities from early-to late-adolescence: a general population follow-up study with the CBCL DSM-Oriented Scales. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 22(1), 63-73.

- Okazaki, S., Ozaki, H., Maekawa, H., & Futakami, S. (2004). Longitudinal change of ERP during cued continuous performance test in child with attention-deficit/hyperactivity disorder. In *International Congress Series* (Vol. 1270, pp. 254-257). Elsevier.
- Olivier Boucher, Gina Muckle, Dave Saint-Amour, Éric Dewailly, Pierre Ayotte, Sandra W. Jacobson, Joseph L. Jacobson, Célyne H. Bastien (2009). The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from arctic Québec, *NeuroToxicology*, Volume 30, Issue 6, Pages 1070-1077, ISSN 0161-813X, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.06.008>.
- Pfefferbaum, A., Ford, J., Weller, B. & Bert S Kopell, B. (1985). ERPs to response production and inhibition, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volumen 60, N° 5, 423-234. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91017-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91017-X).
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current opinion in neurobiology*, 11(6), 663-672.
- Prpić-Majić, D., Bobić, J., Šimić, D., House, D.E., Otto, D.A., Jurasović, J., Pizent, A. (2000). Lead absorption and psychological function in Zagreb (Croatia) school children. *Neurotoxicol. Teratol.* 22 (3), 347–356. [https://doi.org/10.1016/S08920362\(99\)00079-3](https://doi.org/10.1016/S08920362(99)00079-3).
- Ramautar, J. R., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2004). Effects of stop-signal probability in the stop-signal paradigm: the N2/P3 complex further validated. *Brain and cognition*, 56(2), 234-252.
- Ramautar, J. R., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2006). Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, 72(1), 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.001>
- Reddy, G. R., Devi, B. C., & Chetty, C. S. (2007). Developmental lead neurotoxicity: alterations in brain cholinergic system. *Neurotoxicology*, 28(2), 402-407.
- Reynolds, L. M., Pokinko, M., Torres-Berrío, A., Cuesta, S., Lambert, L. C., Pellitero, E. D. C., ... & Flores, C. (2018). DCC receptors drive prefrontal cortex maturation by determining dopamine axon targeting in adolescence. *Biological psychiatry*, 83(2), 181-192.
- Rosado, J.L., Ronquillo, D., Kordas, K., Rojas, O., Alatorre, J., Lopez, P., Garcia-Vargas, G., del Carmen Caamaño, M., Cebrián, M.E. y Stoltzfus, R.J., (2007), Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environ. Health Perspect.* 1371-1375
- Ruckart PZ, Jones RL, Courtney JG, et al. (2021). Update of the Blood Lead Reference Value — United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*;70:1509–1512. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7043a4external icon>.

- Ruckart, P. Z., Jones, R. L., Courtney, J. G., LeBlanc, T. T., Jackson, W., Karwowski, M. P., ... & Breyse, P. N. (2021). Update of the blood lead reference value—United States, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(43), 1509.
- Rueda, M. R., Posner, M. I., Rothbart, M. K., & Davis-Stober, C. P. (2004). Development of the time course for processing conflict: an event-related potentials study with 4 year olds and adults. *BMC neuroscience*, 5(1), 1-13.
- Sanders, A.P., Claus Henn, B. & Wright, R.O. (2015). Perinatal and Childhood Exposure to Cadmium, Manganese, and Metal Mixtures and Effects on Cognition and Behavior: A Review of Recent Literature. *Curr Envir Health Rpt* 2, 284–294  
<https://doi.org/10.1007/s40572-015-0058-8>
- Sattler, J. M. (1982) *Assessment of children's intelligence and special abilities* (2nd ed.). Boston: Allyn & Bacon.
- Sciarillo, W. G., Alexander, G., & Farrell, K. P. (1992). Lead exposure and child behavior. *American journal of public health*, 82(10), 1356-1360.
- Seegal, R.F., Bush, B., Shain, W. (1990). Lightly Chlorinated ortho-Substituted PCB congeners decrease dopamine in nonhuman primate brain and in tissue culture. *Toxicology and applied pharmacology* 106, 136-144
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: the P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clinical neurophysiology*, 119(3), 704-714.
- Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive functions impairment and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, 2015 (6), 328.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Batth, R., Jernigan, T. L., & Toga, A. W. (1999). Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*, 9(6), 587-597.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3), 289-298.
- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels < 10 µg/dL. *Neurotoxicology*, 28(6), 1170-1177.

- Tamayo Y Ortiz M, Téllez-Rojo MM, Trejo-Valdivia B, Schnaas L, Osorio-Valencia E, Coull B, Bellinger D, Wright RJ, Wright RO. (2017). Maternal stress modifies the effect of exposure to lead during pregnancy and 24-month old children's neurodevelopment. *Environ Int.* 2017 Jan;98:191-197. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.005. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27865525; PMCID: PMC5221478.
- Tiffany-Castiglioni E. Cell culture models for lead toxicity in neuronal and glial cells. *Neurotoxicology* 1993;14:513–36
- Tirapu-Ustarroz, J., & Luna-Lario, P. (2008). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Manual de neuropsicología*, 2, 219-59.
- Torquati, J., Schutte, A., & Kiat, J. (2017). Attentional demands of executive function tasks in indoor and outdoor settings: Behavioral and neuroelectrical evidence. *Children, Youth and Environments*, 27(2), 70-92.
- Travis, F. (1998). Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students: The contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development. *Biological psychology*, 48(1), 37-56.
- Van Lier, P. A., & Koot, H. M. (2010). Developmental cascades of peer relations and symptoms of externalizing and internalizing problems from kindergarten to fourth-grade elementary school. *Development and psychopathology*, 22(3), 569-582.
- Vaziri ND. (2002). Pathogenesis of lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *J Hypertens Suppl.* Jun;20(3):S15-20. PMID: 12184052.
- Vila F., Hoyos S., Barg G., (2019). Metodologías de investigación en neurociencias cognitivas. En G. Barg, A. Cuadro y S. Hoyos (ed) , *Neurocognición y Aprendizaje* (pp. 13- 35) Montevideo, Uruguay: Editorial Magro
- Von Ehrenstei, O.S., Poddar, S., Yuan, Y., Mazumder, D.G., Eskenazi, B., Basu, A., Hira-Smith, M., Ghosh, N., Lahiri, S., Haque, R. (2007). Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 18, 44–51.
- Wasserman, G.A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Factor-Litvak, P., van Geen, A., Slavkovich, V., Lolocono, N.J., Cheng, Z., Hussain, I. (2004). Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environ. Health Perspect.* 1329–1333.
- Wasserman, G.A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Factor-Litvak, P., Kline, J., Van Geen, A., Slavkovich, V., Lolocono, N.J., Levy, D. (2007). Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihasar, Bangladesh. *Environ. Health Perspect.* 285–289.

- Wasserman, G.A., Liu, X., Parvez, F., Factor-Litvak, P., Ahsan, H., Levy, D., Kline, J., van Geen, A., Mey, J., Slavkovich, V. (2011). Arsenic and manganese exposure and children's intellectual function. *Neurotoxicology (Little Rock)* 32, 450–457.
- Wendt, M., Heldmann, M., Münte, T., Rainer H. Kluwe, R., (2007). Disentangling Sequential Effects of Stimulus- and Response-related Conflict and Stimulus-Response Repetition using Brain Potentials. *J Cogn Neurosci*, 19 (7): 1104–1112. doi: <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1104>
- White LD, Cory-Slechta DA, Gilbert ME, Tiffany-Castiglioni E, Zawia NH, Virgolini M, Rossi-George A, Lasley SM, Qian YC, Basha MR (2007). New and evolving concepts in the neurotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol*. Nov 15;225(1):1-27. doi: 10.1016/j.taap.2007.08.001. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17904601.
- White, L.D., Cory-Slechta, D.A., Gilbert, M.E., Tiffany-Castiglioni, E., Zawia, N.H., Virgolini, M., Rossi-George, A., Lasley, S. M., Quian, Y.C., Basha, M.R. (2007). New and evolving concepts in Neurotoxicology of lead. *Toxicology and applied pharmacology* 225, 1-27.
- Willner, C. J., Gatzke-Kopp, L. M., & Bray, B. C. (2016). The dynamics of internalizing and externalizing comorbidity across the early school years. *Development and psychopathology*, 28(4pt1), 1033-1052.
- Wright, L., Lipszyc, J., Dupuis, A., Thayapararajah, S. W., & Schachar, R. (2014). Response inhibition and psychopathology: A meta-analysis of Go/No-Go task performance. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 429-439. <https://doi.apa.org/doi/10.1037/a0036295>
- Youn K. Shim, Michael D. Lewin, Patricia Ruiz, June E. Eichner & Moiz M. Mumtaz (2017). Prevalence and associated demographic characteristics of exposure to multiple metals and their species in human populations: The United States NHANES, 2007–2012, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 80:9, 502-512, DOI: 10.1080/15287394.2017.1330581