



# **Repercusiones en neurodesarrollo de hijos de madres expuestas a plaguicidas entre la gestación y los 5 años de vida: Revisión Sistemática.**

**Autores:** Maria Jose Martinez<sup>1</sup>, Micaela Moreira<sup>1</sup>, Elizabeth Nuñez<sup>1</sup>, Lucia Piriz<sup>1</sup>, Keren Sosa<sup>1</sup>.

**Orientadores:** Mercedes Colomar<sup>2</sup>, Janet Trujillo<sup>2</sup>.

**Ciclo de Metodología Científica II - 2023.**

**Grupo 15.**

**Departamento de Medicina Preventiva y Social. Hospital de Clínicas - Instituto de Higiene.**

**Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.**

<sup>1</sup> Ciclo de Metodología Científica II 2023-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

## Índice de contenidos

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMEN.....                                                                                                            | 1  |
| ABSTRACT.....                                                                                                           | 2  |
| INTRODUCCIÓN.....                                                                                                       | 3  |
| OBJETIVOS.....                                                                                                          | 10 |
| METODOLOGÍA.....                                                                                                        | 11 |
| RESULTADOS.....                                                                                                         | 13 |
| DISCUSIÓN.....                                                                                                          | 21 |
| CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....                                                                                        | 22 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                                                         | 23 |
| AGRADECIMIENTOS.....                                                                                                    | 26 |
| ANEXOS.....                                                                                                             | 27 |
| Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....                                                                                    | 27 |
| Anexo 2. Tabla de extracción de datos.....                                                                              | 28 |
| Anexo 3. Tabla de sesgos.....                                                                                           | 31 |
| Anexo 4. Tabla de características y principales resultados de los estudios incluidos en la<br>revisión sistemática..... | 32 |

## Índice de figuras

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de la revisión sistemática.....                  | 13 |
| Figura 2. Resumen de riesgo de sesgos de estudios de cohorte (A) y caso-control (B)..... | 16 |

## RESUMEN

Existe evidencia de que la exposición a los plaguicidas es crítica en el desarrollo infantil, y aquellas mujeres que utilizan plaguicidas en sus hogares o en el medio agrícola presentan un riesgo mayor de alteraciones en el desarrollo intrauterino.

El objetivo fue analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la exposición a plaguicidas durante el embarazo y su efecto en el neurodesarrollo infantil (déficit del sistema motor, déficit en habilidades verbales y trastorno del espectro autista) mediante una revisión sistemática.

Se incluyeron estudios observacionales de tipo cohorte y caso-control. Fueron elegibles estudios cuya población de estudio eran embarazadas y/o niños hasta los 5 años, que analizará la exposición a plaguicidas durante la gestación, comparado a población no expuesta.

Se incluyeron artículos publicados entre los años 2013-2023 en inglés y/o español, se utilizaron las bases de datos PUBMED, COCHRANE, SCIELO y LILACS .

Los datos extraídos se sistematizaron mediante tablas por desenlace, tipos de estudio y nivel de exposición.

La evidencia propone que la exposición a diferentes plaguicidas durante el período prenatal influye de forma negativa en el posterior desarrollo infantil pudiendo objetivarse a partir de edades tempranas. Se considera importante realizar más estudios para profundizar en ésta temática.

**Palabras clave:** exposición, pesticidas, plaguicidas, embarazo, neurodesarrollo, intra útero

## **ABSTRACT**

There is evidence that exposure to pesticides is critical in infant development, and those women who use pesticides in their homes or in the agricultural environment present a greater risk of alterations in intrauterine development.

The objective was to analyze and synthesize the available evidence on the association between pesticide exposure during pregnancy and its effect on infant neurodevelopment (motor system deficits, verbal skills deficits and autism spectrum disorder) by means of a systematic review.

Observational cohort and case-control studies were included. Studies whose study population was pregnant women and/or children up to 5 years of age, which analyzed exposure to pesticides during gestation, compared to the non-exposed population, were eligible.

Articles published between 2013-2023 in English and/or Spanish were included; PUBMED, COCHRANE, SCIELO and LILACS databases were used.

The extracted data were systematized using tables by outcome, types of study and level of exposure.

The evidence suggests that exposure to different pesticides during the prenatal period has a negative influence on subsequent child development, which can be observed from an early age. It is considered important to carry out more studies to go deeper into this subject.

**Keywords:** Exposure, pesticides, pregnancy, neurodevelopment, intrauterine.

## **INTRODUCCIÓN**

La etapa prenatal es una fase importante en el desarrollo del ser humano. El primer trimestre de embarazo es el que presenta mayor riesgo para un desarrollo anómalo frente a factores exógenos que puedan interactuar de forma negativa. La exposición a distintos productos químicos, como los plaguicidas, pueden tener efectos negativos en la salud humana, especialmente durante el período intrauterino y la primera infancia. Durante el embarazo las células trofoblásticas dan origen a la placenta que es un órgano único, transitorio y autónomo, la misma cumple funciones de alimentación, respiración y excreción a través de una estructura vellositaria en la cuál se produce el intercambio entre la sangre materna y la fetal.

La barrera placentaria no mantiene una integridad absoluta de las circulaciones de la embarazada y del feto, por lo que el intercambio que ocurre a través de ésta barrera constituida por tejido trofoblástico y células endoteliales fetales debe pasar primeramente las vellosidades y luego la membrana basal del sincitiotrofoblasto. El pasaje de cualquier sustancia por la placenta depende de su tipo, de su concentración en la sangre materna, del flujo sanguíneo materno y fetal, de su gradiente de concentración, de la superficie disponible para el pasaje y del espesor de la membrana (1).

Las consecuencias en el desarrollo a largo plazo se darán debido a la inmadurez de los mecanismos de desintoxicación cerebral así como a la mayor sensibilidad que se presenta durante esta etapa (2). El desarrollo cerebral comienza a partir de la quinta semana de embarazo y es un momento crítico que puede verse afectado frente a la exposición a sustancias, dada su capacidad de atravesar la placenta así como la barrera hematoencefálica (3). Entre las alteraciones más específicas que se pueden encontrar dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), la reducción del número de células neuronales durante el desarrollo neurológico del feto disminuye la síntesis de ADN y genera anomalías de la conducción sináptica (4).

### **Definición y uso de los plaguicidas**

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), define a los plaguicidas como cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo a los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas, animales, hongos y 39 otros microorganismos

que pueden causar perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales; y también aquellos que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos (5).

### **Clasificación de plaguicidas**

Los plaguicidas pueden ser clasificados de distintas maneras: según la plaga sobre la que actúan, la familia química a la cuál pertenecen, su naturaleza biológica, su vida media o su peligrosidad. Existen dos clasificaciones que son las más utilizadas, la primera es mixta y tiene por un lado la plaga sobre la que actúa el plaguicida y por el otro el grupo al cuál pertenece el mismo clasificándolos así en insecticidas, fungicidas y herbicidas. La otra clasificación más utilizada es la de peligrosidad de la OMS. En el 2019 se actualizaron las categorías de clasificación de los mismos en dónde, a diferencia de versiones anteriores se aplican los mismos criterios para sólidos y líquidos, y los puntos de corte para clasificarlos se basaron en los del Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA). La OMS utiliza el cálculo de la dosis o concentración letal oral en ratas para la clasificación de los plaguicidas según su peligrosidad o la toxicidad dérmica cuando ésta supera la oral (50 (DL50 o CL50)) y los clasifica por colores que deben ir impresos en la etiqueta del plaguicida junto a sus pictogramas de toxicidad. Las categorías de acuerdo a la peligrosidad de éstos son, Ia: sumamente peligroso, Ib: muy peligrosos, II: moderadamente peligroso, III: poco peligroso, U: poco probable que presente un peligro agudo (6).

Los formulados de plaguicidas se encuentran diluídos, debido a ello se los considera menos peligrosos que los ingredientes activos. Por este motivo, para poder categorizarlos de acuerdo a su toxicidad se tiene en cuenta la siguiente fórmula:  $DL50 \text{ del ingrediente activo} \times 100 / \text{Porcentaje del ingrediente activo en la formulación}$ . Cabe mencionar que las mezclas que son clasificadas como un compuesto formulado por dos o más sustancias que no reaccionan entre ellas y que casi todos los productos utilizados como plaguicidas; son mezclas o formulados que suelen contener uno o más principios activos, aditivos o coadyuvantes, solventes o excipientes, e incluso impurezas.

Debemos tener en cuenta la clasificación de la SGA para sustancias químicas, que se basa en criterios que abarcan el peligro de las mismas para la salud humana, agrupándolas en categorías de acuerdo al tipo de peligro para la salud que los mismos representen. Ésta clasificación se basa en los tipos de toxicidad de las sustancias. Se habla toxicidad aguda de acuerdo a lo que afecte (oral, dérmica, etc ), toxicidad reproductiva, de órganos diana, riesgo de aspiración de las sustancias, y el riesgo de carcinogenicidad que las mismas poseen.

Con respecto a la carcinogenicidad, la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer (IARC) se basa en estudios epidemiológicos realizados en seres humanos y en el desarrollo de tumores en animales de experimentación para clasificarlos en cinco categorías (1, 2A, 2B, 3 y 4) que van desde la categoría 4: probablemente no carcinogénico en humano, que significa que hasta el momento no hay evidencia de carcinogenicidad en humanos o en animales de experimentación, hasta la categoría 1: carcinógeno en humanos, que significa que existe evidencia suficiente de carcinogenicidad en estudios en humanos (5).

#### **Efectos y toxicidad a corto y largo plazo**

Los plaguicidas poseen una función inherente de generar toxicidad debido a los usos para los cuáles están destinados. Siendo la toxicidad la capacidad de generar efectos adversos en los organismos blancos vivos, la misma puede ser aguda o crónica. En este trabajo nos vamos a enfocar en los efectos a largo plazo de los plaguicidas en el cuerpo. Los mismos pueden actuar sobre un órgano o sistema específico generando neurotoxicidad cuando actúan en el sistema nervioso central o periférico, efectos renales, hepáticos, en la piel, etc; o generar efectos que van más allá de un órgano o sistema blanco como por ejemplo el cáncer o la disrupción endocrina a través de su función como disruptores endocrinos (EDC) (5).

Con respecto a la toxicidad específica vamos a centrarnos en la neurotoxicidad, que se refiere a los efectos de los plaguicidas sobre el Sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) a través de dos mecanismos de daño: alteraciones bioquímicas (enzimas, neurotransmisores, iones) o alteraciones morfológicas en las células del SNC o SNP, por ejemplo: muerte celular o alteraciones morfológicas subcelulares como mielopatías, axonopatías y neuropatías.

Cabe destacar que los mismos pueden generar potenciales cambios epigenéticos sobre el cuerpo, haciendo que cambie la expresión de los genes sin modificar la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN (5).

Los plaguicidas también poseen la capacidad de influir en diversos procesos metabólicos del cuerpo ejerciendo la función de EDC. La gestación y los innumerables procesos hormonales que se desarrollan en este periodo pueden ser alterados mediante la exposición a EDC (7). El desarrollo cerebral intrauterino se ve afectado frente a la exposición a los EDC, pudiendo provocar cambios irreversibles que se manifestarán en las primeras etapas de vida, destacando los déficits en la función cognitiva (8).

Los EDC se encuentran en plaguicidas utilizados en jardinería y horticultura, cosméticos y productos de limpieza tanto de uso industrial como doméstico. Si bien la exposición a EDC a nivel poblacional está generalizada, se ha observado que las mujeres en determinadas labores, como limpiadoras domésticas o peluqueras, así como las que presentan mayor uso de cosméticos o productos de uso personal, se exponen a mayores concentraciones o tienen mayor contacto en comparación con el resto de la población. En el caso de embarazadas con mayor exposición, los EDC se transmitirán al feto por los mecanismos anteriormente mencionados (3,8).

### **Vías de exposición y evidencia previa**

La exposición a los plaguicidas se da cuando las personas tienen contacto por medio de ingestión, inhalación o vía tópica. La exposición puede darse de manera intencional, accidental, ambiental y laboral, las cuales no son excluyentes entre sí. Si bien se piensa que los individuos que están más expuestos a plaguicidas son aquellos que trabajan en el área rural, industrial y agropecuaria, en base a artículos previamente realizados a nivel mundial también se ha visto que aquellas personas que viven cercanas a estas áreas y no se dedican a las labores del área rural, podrían también estar en contacto con estos químicos. Para que se dé un daño sistémico tiene que ocurrir la absorción del plaguicida, sin embargo se puede generar daño sin que el mismo sea absorbido, como por ejemplo ocurre en el caso de contacto local. El incremento de la exposición a los plaguicidas es una preocupación creciente en países como Uruguay donde la agricultura es una actividad económica importante (5).

Dentro de los plaguicidas más conocidos a nivel mundial para uso en agricultura, se encuentran los organofosforados (OP). Estos alteran el desarrollo neurológico durante el embarazo. Su exposición se ha asociado a alteraciones en el desarrollo psicomotor y mental, reflejos neonatales más lentos, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, coeficientes intelectuales más bajos y en algunos casos se los ha asociado también con trastorno de espectro autista (TEA) (9). Los OP actúan generando una toxicidad aguda inactivando de manera reversible la enzima acetilcolinesterasa, generando una acumulación de acetilcolina en las sinapsis provocando una activación desmedida de los receptores de los canales de sodio, pero se sabe que la exposición crónica a dosis menores puede no estar influenciada por ésta vía y son estos mecanismos alternos los que pueden generar cambios conductuales o persistentes (10).

En la mayoría de los estudios realizados se midieron los valores de los plaguicidas tanto en orina como en sangre y se los relaciona con peor desarrollo mental, reflejos anormales en los recién nacidos y otros resultados negativos que fueron analizados mediante las escalas de desarrollo infantil de Bailey. Muchos de éstos han demostrado asociación entre la exposición prenatal a plaguicidas y su efecto en el neurodesarrollo (4,11,12). Dimetoato, metomilo y diuron, fueron los que más consistentemente se relacionaron con el riesgo de parálisis cerebral en la descendencia femenina (11). También se ha observado una variación en los resultados de la exposición a OP y el neurodesarrollo entre grupos de sexo femenino y masculino. Esta diferencia se podría explicar por los distintos procedimientos hormonales y de reparación de daño de ambos sexos así como las diferencias en el metabolismo de los OP (13).

### **Situación Nacional**

En Uruguay el uso de productos fitosanitarios está regulado por el decreto N° 264/004. La Dirección Nacional de Servicios Agrícolas es quien regula el registro, la venta y control de plaguicidas (14). Los plaguicidas afectan a quienes los manipulan en su empleo, pero la población en general también se encuentra expuesta a menores niveles de concentración a través de los comestibles y el entorno (15). La adquisición de algunos plaguicidas, entre ellos endosulfán y clorpirifos, ha aumentado considerablemente en los últimos años, pasando de 40 a 820 toneladas según la Dirección Nacional de Servicios Agrícolas (16). La principal siembra en

los últimos años es de soja transgénica, la cual trae asociada el uso de herbicidas como glifosato, el cual según la OMS se encuentra dentro de la categoría I como altamente tóxico.

Con respecto al contacto ocupacional, el mismo se puede dar en múltiples áreas: en la fabricación de éstos productos así como en el transporte y expendio de los mismos, en agricultura, en jardinería doméstica, en actividades pecuarias, en la industria forestal, en las campañas de salud pública, en las actividades de fumigación de viviendas, etc. (5). Sin embargo, en base a artículos previamente realizados a nivel mundial también se ha visto que no solamente las personas que están en contacto ocupacional a éstos químicos están expuestas a los riesgos de los mismos, también están en riesgo de exposición los familiares de las personas que se dedican a las actividades citadas anteriormente, las personas con enfermedades crónicas o subnutrición, las personas en etapas críticas de la edad como el período intraembrionario y la infancia, las poblaciones expuestas a aguas contaminadas por residuos de plaguicidas, los habitantes de comunidades rurales cercanos a las áreas que desarrollan actividades relacionadas a los plaguicidas y las comunidades donde se realizan campañas de salud pública para el control de vectores (5).

Uruguay es un país agropecuario lo que lo hace un gran consumidor de plaguicidas. En nuestro país hay alrededor de 1100 marcas registradas y más de 200 principios activos, la importación anual reportada en el 2015 fué de 15.107 toneladas y hay un predominio de herbicidas, seguidos de fungicidas e insecticidas. El Centro de información y asesoramiento toxicológico (CIAT) reportó en el período del 2022 al 2011 que hay un promedio de 378 consultas anuales relacionadas con intoxicación por plaguicidas, las mismas predominan en los meses de enero a marzo, la relación hombres/mujeres fué de 1.76/1 y predominó en la franja etaria de los 20 a los 40 años. 68% de las consultas fue considerada una intoxicación, y la tasa de intoxicación por plaguicida fue de 7.9/100.000 habitantes (17).

En los últimos años se han realizado múltiples estudios en el mundo enfocados en los efectos neuroconductuales de los plaguicidas, los cuáles pueden expresarse principalmente en los dominios motor, cognitivo y sensorial. A partir de éstos estudios y de la evidencia sobre los plaguicidas anteriormente descritos se determinó que los problemas cognitivos son en general más frecuentes y más graves cuando la exposición es intraútero o durante el primer año de vida. En este contexto, consideramos necesaria una revisión sistemática de la literatura

científica disponible para analizar y sintetizar los factores que puedan repercutir en el neurodesarrollo de la primera infancia de niños cuyas madres estuvieron expuestas a plaguicidas durante la gestación.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la exposición a plaguicidas durante el embarazo y su efecto en el neurodesarrollo infantil.

### **Objetivos específicos:**

- Conocer cuales son los principales plaguicidas que influyen de forma negativa durante la gestación.
- Caracterizar la población correspondiente a gestantes con acceso y exposición a plaguicidas.
- Determinar el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo (déficit del sistema motor, déficit en habilidades verbales y trastorno del espectro autista) en niños desde el nacimiento hasta los 5 años cuyas madres fueron expuestas a los plaguicidas durante el embarazo.
- Describir los desenlaces (déficit del sistema motor, déficit en habilidades verbales y trastorno del espectro autista) más prevalentes que involucran a los niños cuyas madres fueron expuestas a plaguicidas durante la gestación.

## METODOLOGÍA

La realización de esta revisión siguió los pasos establecidos en el protocolo diseñado para este fin. La revisión se reporta siguiendo la guía PRISMA (18).

**Criterios de elegibilidad:** Se incluyeron artículos publicados entre los años 2013 - 2023, escritos en inglés y/o en español, que presenten resultados de la asociación entre exposición a plaguicidas durante el embarazo y alteraciones del neurodesarrollo en niños hasta 5 años considerados como déficit del sistema motor, déficit de habilidades verbales y trastorno del espectro autista.

### **Estrategias de búsquedas para la identificación de estudios:**

**Fuentes de Información:** Se realizaron búsquedas bibliográficas electrónicas, en las bases de datos: PUBMED, COCHRANE, SCIELO y LILACS.

**Búsqueda:** Se utilizaron filtros para la búsqueda de bibliografía en dichas bases de datos en idioma inglés y español, con las fechas de publicación (2013 - 2023). Algunos de los términos de búsquedas en los filtros fueron (“pregnancy”) AND (“child, preschool” OR “infant”) AND (“exposure”) AND (“pesticides” OR “organophosphorus compounds” OR “insecticides”) AND (“motor disorders” OR “language development disorders” OR “autism spectrum disorder”) AND (“observational study” OR “case-control” OR “cross-sectional” OR “prospective”).

**Tamizaje y selección de estudios:** Los artículos captados por los criterios de búsqueda se importaron al programa de gestión de revisiones Rayyan. (19) En primera instancia, se eliminaron los registros de artículos duplicados. Luego se realizó un tamizaje de títulos y resúmenes entre duplas y se resolvieron conflictos entre los revisores. De esta forma se aseguró que los artículos cumplieran con los criterios PICO establecidos. Los artículos seleccionados e incluidos en la etapa inicial, fueron revisados a texto completo por duplas con posterior resolución de conflictos. Para determinar elegibilidad se tomó en cuenta si la exposición a plaguicidas fue en el embarazo, si la medición del neurodesarrollo se llevó a cabo hasta los 5 años de edad y la presencia o no de resultados de asociación, en caso de contar con la existencia de estos ítems se determinó elegible el estudio.

**Proceso de Extracción de datos:** Previo a la extracción se conformaron duplas revisoras donde les fue asignado una cantidad equitativa de estudios a revisar. Cada revisor, contó con una tabla individual de extracción de datos, evitando sesgos a la hora de la síntesis. Posteriormente cada dupla consolidó los resultados en una tabla única, llegando a consensos en caso de necesitarlo.

Los datos fueron extraídos en tablas diseñadas para los fines de este estudio. La información extraída y sistematizada consideró: la elegibilidad, contexto y sitio del estudio, método de muestreo, con en tablas por desenlace, diseño del estudio, tipo de exposición, desenlace y resultados. En la sección sobre el muestreo de cada estudio se evaluó tipo de muestra, criterios de inclusión, exclusión, existencia o no de criterios de apareamiento, número de participantes al inicio del estudio y número final teniendo en cuenta pérdidas de seguimiento. Sobre el diseño se tuvieron en cuenta objetivos, tipo de diseño, periodo en el cual fueron realizados y cantidad de sitios incluidos. También se determinó cuál fue la exposición, forma en que fue evaluada (cuestionario, muestra biológica, medida ambiental), la utilización o no de un mecanismo de medida validado, el momento de la medición y si esta era continua o dicotómica. Para analizar la medición de desenlaces se revisó cual/es eran los mismos, forma de evaluarlos o medirlos (escala, diagnóstico clínico), existencia o no de un mecanismo de medida validado, el momento de la medición/es y si la misma era continua o dicotómica (indicando puntos si correspondía). En los resultados se evaluó asociación entre exposición y desenlace, prevalencia/media de exposición, prevalencia/media del desenlace, datos crudos que permitieran establecer la asociación, método de cálculo de la misma y variables de ajuste. Por último, fue analizado como se abordó la ética del estudio, reporte de conflictos de intereses y financiación del estudio.

**Riesgo de sesgos:** Se determinó el riesgo de sesgo de forma independiente a través de checklists para cada estudio cohorte (20) y de caso-control (21) del Instituto Joanna Briggs. Se tuvo en cuenta para cada uno de los estudios si ambos grupos eran similares y reclutados de la misma población en caso de que correspondiera, si la exposición se había medido de manera entre los grupos expuestos o no expuestos, y si dicha medición había sido realizada de manera válida y confiable. Para identificar los factores confusores se vio si los grupos/participantes se encontraban libres del resultado al comienzo del estudio o al momento de exposición, si se midieron los resultados de forma válida y confiable. Se tuvo en cuenta si los estudios informaron sobre el tiempo de seguimiento y si fue suficiente para que ocurrieran los resultados, si se completó el seguimiento y en caso contrario, descripción y exploración de razones sobre pérdida de seguimiento. Por último se evaluó la utilización de estrategias para abordar el seguimiento incompleto de corresponder y utilización o no, de un análisis estadístico apropiado.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

La búsqueda arrojó siguiendo la metodología establecida arrojó 292 artículos, que se importaron al programa de gestión de revisiones Rayyan. De 77 artículos duplicados se eliminaron 39 artículos. Se analizó la elegibilidad de 253 artículos por título y resumen en duplas, eliminando aquellos registros que no cumplían con los criterios de inclusión PICO, después se resolvieron aquellos artículos que estaban en conflicto entre dos revisores según el resumen y título completo. Un total de 48 registros fueron analizados a texto completo por duplas para determinar su inclusión.

Finalmente, fueron 31 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, dejando un restante de 17 artículos excluidos por presentar diferentes resultados en cuanto a poblaciones de estudio, exposición, desenlaces incorrectos, duración del mismo y problemas de lenguaje a través de un consenso grupal (ver Figura 1).

### Características de los estudios

Las características de los estudios son presentadas en el Anexo 4. De los estudios incluidos 4 fueron caso-control (7,9,22,23) y 27 estudios de cohortes (2,3,8,10,13,24–45). En cuanto al contexto del estudio; un estudio provenía de Bangladesh (26), uno de Noruega (3), uno de Taiwan, uno de Canadá (40), uno de Inglaterra (7), uno de Corea (36), uno de Francia (27), uno de Dinamarca (24), uno de Sudáfrica (31), uno de México (41), dos de España (8,45), dos de Japón (37,38), dos de Tailandia (9,39), siete de Estados Unidos (10,13,22,23,25,30,35), y ocho de China (2,28,32–34,42–44).

Algunos artículos pertenecían a los mismos estudios de cohorte, dos estudios de “*Markers of Autism Risk in Babies – Learning Early Signs (MARBLES)*” (13,25), otros dos a “*Infancia y Medio Ambiente (INMA project)*” (8,45), tres a “*Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS)*” (32–34), dos a “*Hokkaido Study*” (37,38) y por último dos a “*Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC)*” (43,44).

En 17 artículos se evaluaron los plaguicidas mediante muestra de orina materna (3,10,13,24–26,28,30–34,36,39,40,43,44), en 8 en muestra de sangre materna (2,7,10,36,38,41,41,43) y 3 en sangre de cordón (27,29,42). En 5 artículos la exposición se evaluó mediante el uso de cuestionarios (8,9,22,35,45). Un estudio evaluó la presencia de plaguicidas en leche materna (36) y otro además de muestra biológica y cuestionario utilizó

una medida ambiental (37). Con respecto al período del embarazo en que se realizaron las mediciones de la exposición en las embarazadas, las mismas fueron heterogéneas y en 2 estudios la medición de la exposición se realizó postparto (42) (29).

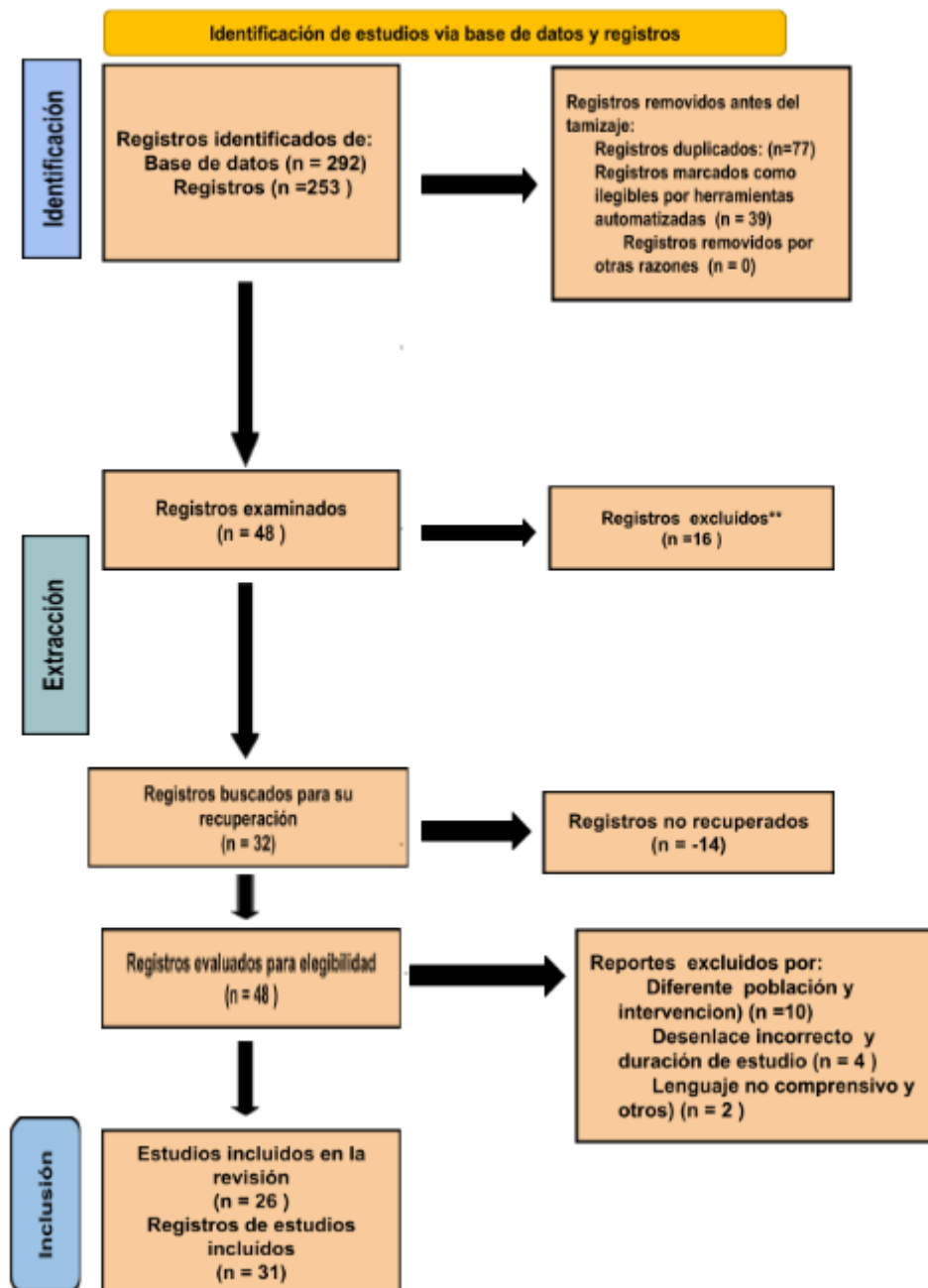


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de la revisión sistemática.

Se estudiaron plaguicidas de tipo organofosforados (OP) en 13 estudios (3,10,13,24,26,30,32,35,39,40,42–44) y organoclorados (OP) en 4 (23,36,38,45), también se midieron piretroides en 5 (24–26,28,31), clordecona en 1 (27), clorpirifos en 2 (2,9), bifenilos policlorados en 2 (22,23), carbofurantenol (8) y por último p,p DDE (diclorodifenildicloroetileno) (41).

Se utilizaron diversas escalas para medir los diferentes desenlaces, siendo las más utilizadas “*Bayley Scales of Infant and Toddler Development- third edition* (BSID-I, BSID-II y BSID-III)” (10,26,28,30,31,34,36–39,45), “*Gesell Developmental Schedules* (GDS)” (32,33,43,44), “*The Ages and Stages Questionnaire* (ASQ)” (2,3,27,37), “*The Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS)” (13,25), “*McCarthy’s Scales of Children’s Abilities* (MSCA)” (8,41) y “*Mullen Scales of Early Learning* (MSEL)” (13,35).

### **Riesgo de sesgo**

Todos los estudios de cohorte incluidos, realizaron análisis estadísticos apropiados, con un tiempo de seguimiento correcto para que se produjeran los resultados en tiempo y forma, donde se midió la exposición de forma similar en ambos grupos, de forma válida y confiable, identificando y abordando los factores de confusión, con estrategias, donde ambos grupos fueron similares y reclutados de la misma población (ver Figura 2).

En cuanto a los estudios de caso-control, 70% identificó a los participantes de cada grupo con igual criterio, realizaron un análisis estadístico apropiado y los desenlaces en ellos se evaluaron en forma confiable y válida. El 40% de ellos, tuvieron periodos de exposición lo suficientemente largos para que sus resultados sean relevantes, midieron la exposición de forma válida y confiable, con adecuado emparejamiento y comparabilidad.

Por último, todos los estudios lograron identificar y abordar los factores de confusión y en todos ellos la exposición fue medida de la misma forma para casos y controles (ver Figura 2).

### **Resultados de asociación**

Los resultados de los estudios en relación a la asociación entre plaguicidas y neurodesarrollo son presentados en el Anexo 4. Los OP y ftalatos de bajo peso molecular, se asociaron negativamente con el lenguaje en edad preescolar (3). Otro estudio que también evaluaba OP en especial clorpirifos encontró una asociación significativa de una disminución del 4% en las puntuaciones de comunicación del ASQ tanto a los 12 meses como a los 18 meses (2).

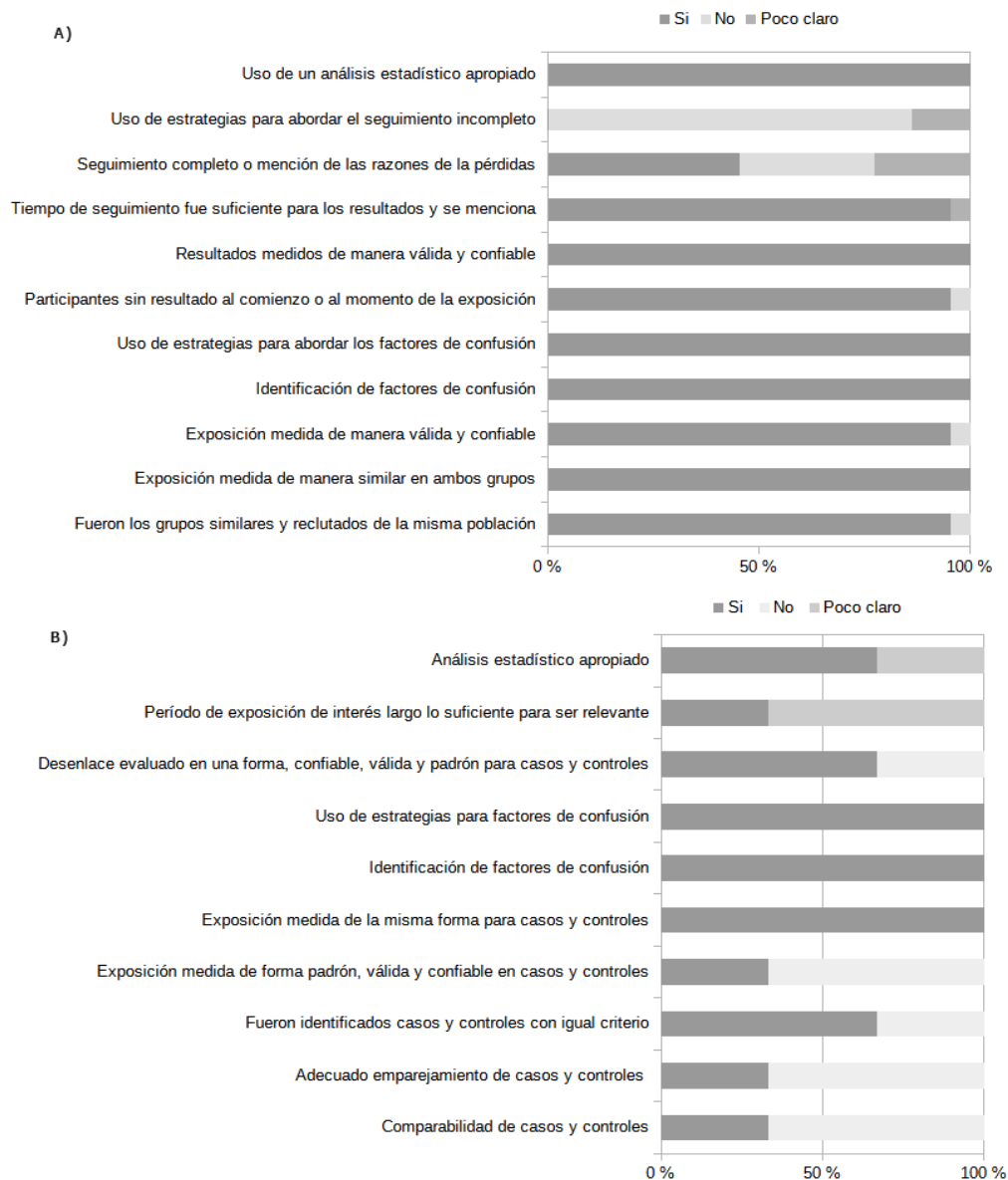


Figura 2. Resumen de riesgo de sesgos de estudios de cohorte (A) y caso-control (B). Los registros que provenían del mismo estudio fueron evaluados por este.

También, se observó una correlación negativa entre metabolitos totales de piretroides (PYR) con puntuaciones de lenguaje compuesto y comunicación receptiva en la infancia. Se encontró que la exposición a PYR con DBCA aumentó 4,58 veces el riesgo de retraso en el desarrollo del lenguaje(28). La exposición a piretroides medida en el periodo periparto se asoció con una disminución en el desarrollo del lenguaje en lactantes y niños pequeños (31). Otro estudio que también evaluó la exposición a piretroides y OP observó menor desarrollo del lenguaje en niños de 20 a 36 meses de edad, con una disminución en las puntuaciones de la subescala de MB-CDI en niños varones, pero no en niñas (24). En cuanto a los plaguicidas OC se encontró que a los 15 meses, las niñas nacidas de madres con concentraciones prenatales de HCB en el tercil más alto tenían puntuaciones de comprensión y producción de vocabulario aproximadamente un 16% ( $p=0,007$ ) más bajas que las niñas nacidas de madres con concentraciones en el tercil más bajo. La asociación varió según la paridad materna, la evidencia fue más fuerte para las hijas de madres nulíparas.  $p,p'$ -DDT tuvo un patrón de asociación inconsistente; se observó una asociación positiva entre  $p,p'$ -DDT con puntuaciones de comprensión verbal a los 15 meses, y a los 38 meses se observó una asociación inversa significativa del  $p,p'$ -DDT con las puntuaciones comunicativas. Esta asociación inversa para el  $p,p'$ -DDT entre las niñas mayores tendió a ser más fuerte entre las hijas de madres que tenían puntuaciones de depresión más bajas (7).

En cuanto a los carbamatos se encontró que el nivel prenatal de carbofuranfenol se correlacionó negativamente con el coeficiente de desarrollo de lenguaje (DQ) adaptativo de los niños ( $\beta = -0,755$ ; IC 95%: 1,257,  $-0,254$ ;  $p= 0,003$ ), DQ social ( $\beta = -0,341$ ; IC 95%: 0,656,  $-0,027$ ;  $p = 0,032$ ) y DQ promedio total ( $\beta = -0,349$ ; IC del 95%: 0,693,  $-0,005$ ;  $p = 0,047$ ) (33). Luego de controlar los posibles factores de confusión en un estudio, se encontró que cada aumento de unidad en el nivel de exposición prenatal a clorpirifos se asoció con un peor rendimiento en los dominios cognitivo y del lenguaje a los 2 años de edad, especialmente en niños (29). La exposición ocupacional materna a sustancias químicas se asoció con los dominios verbal (9,3; IC del 95 %:  $-8,5$ , 27,2) entre los niños, aunque estas asociaciones fueron imprecisas (8).

Con respecto a los resultados relacionados al trastorno del espectro autista (TEA), se encontró asociación positiva en la exposición prenatal a los OP, el TEA y los defectos del tubo neural (NTD) en niñas de tres años, pero no se encontró una asociación clara entre la exposición a los

OP y el riesgo de TEA en niños. Cuando se evaluó a ambos sexos en conjunto, no se encontró una asociación entre la exposición a los OP y el riesgo de NTD y TEA. (38) En otro estudio no se observaron asociaciones entre los residuos de plaguicidas en los alimentos provenientes de la dieta y los resultados relacionados con TEA (35). En el estudio de la cohorte de nacimiento de Hokkaido sobre medio ambiente no se menciona explícitamente si se encontraron asociaciones significativas en el estudio (37). En cuanto a los piretroides se encontró que concentraciones de 3-PBA en el segundo trimestre se asociaron con cocientes de riesgo relativo modestamente elevados de TEA (RRR: 1,50 [IC del 95%: 0,89 a 2,51],  $p = 0,12$ ). Sin embargo, el intervalo de confianza fue amplio, estos hallazgos no pueden considerarse definitivos (27).

Se encontró que la exposición materna a pinturas al óleo puede ser un un modificador de la relación entre la exposición materna a los plaguicidas y el TEA en los niños evaluados mediante cuestionario, hubo asociación más fuerte entre la exposición materna a plaguicidas y el TEA entre aquellos con exposición materna a pinturas al óleo (MOR ajustado = 2,17; IC 95%:1,21 - 3,92) en comparación con aquellos sin exposición materna a pinturas al óleo (MOR = 1,55, IC DEL 95%: 1,12 - 2,14) (22).

Los niveles de las medias geométricas de diferentes congéneres de bifenilos organoclorados (PCB) fueron superiores en el grupo con TEA que en los grupos con discapacidad intelectual sin autismo (ID) y población general. El riesgo de TEA fue elevado para varios congéneres de PCB, particularmente para el cuartil más alto versus el más bajo de PCB 138/158 (AOR = 1,79; IC del 95 %: 1,10,2,71) y PCB 153 (AOR = 1,82; IC del 95 %: 1,10, 3,02 ), y para los deciles más altos de otros congéneres en análisis secundarios PCB 138/158 también se asoció con un aumento de la ID (AOR = 2,41; IC del 95 %: 1,18; 4,91), aunque no se vio ninguna tendencia. Los plaguicidas OC no se asociaron con mayor riesgo de TEA en los análisis primarios, mientras que se encontraron aumentos no monotónicos en el riesgo de ID con el p,p'-DDE (23).

En cuanto a los resultados de los estudios que evaluaron el desarrollo motor, en uno de ellos, las concentraciones de 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina (IMPY) (OP) durante el embarazo se asociaron inversamente con el desarrollo motor y se encontró una leve asociación entre las concentraciones de 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPY) (OP) en el embarazo.(26) Con respecto a la exposición prenatal medida a los 12 y a los 18 meses para la exposición a los clorpirifos (OP) se observó una disminución del 4 % en las puntuaciones de comunicación del ASQ tanto a los 12 meses como a los 18 meses y las asociaciones no fueron modificadas por el sexo del niño (2).

En la exposición al paranitrofenol (PNP), este plaguicida se detectó en todas las muestras de orina maternas con una mediana de 4,11 µg/L y un rango de 0,57 µg/L a 109,13 µg/L, respectivamente. Las concentraciones de PNP mostraron una tendencia negativa con DQ (cocientes de desarrollo) del área motora y los niños en el grupo de madres expuestas del cuarto cuartil tuvieron un desempeño significativamente peor en comparación con el grupo de referencia, los niños en el grupo del tercer cuartil tuvieron puntuaciones más altas que aquellos en el grupo del primer cuartil ( $\beta = 0,39$ ; IC del 95 %: 0,03, 0,75;  $P = 0,04$ ). Sin embargo, los niños en el grupo del tercer cuartil tuvieron puntuaciones promedio de DQ más altas que aquellos en el cuartil más bajo como referencia ( $\beta = 0,53$ ; IC del 95 %: 0,02, 1,04;  $P = 0,04$ ). En los análisis estratificados por sexo, solo se observó una tendencia negativa entre las concentraciones de PNP y las puntuaciones de DQ en el área motora de los niños (33).

En el estudio de Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC) de la provincia de Shandong se midieron los metabolitos de dimetilfosfato (DM), dietilfosfato (DE) y dialquilfosfato total (DAP) en orina materna de madre con distintos genotipos. Se observó que los DM prenatales se asociaron con DQ de dominio social más bajos en hijos de madres portadoras de PON1-108CC. En los hijos de madres portadoras de PON1-108TT/CT, no encontramos relaciones significativas entre exposición prenatal a OP y los DQ. Los hijos de madres portadoras de PON1192QQ, DM prenatales y DAP se asociaron de manera significativamente negativa con el dominio motor grueso DQ. En este estudio se concluye que el genotipo PON1 materno modificó las asociaciones entre la exposición prenatal a OP y el desarrollo neurológico infantil a los 24 meses de edad (43). Los resultados de otra investigación sugieren que la exposición prenatal a plaguicidas organofosforados puede tener impacto negativo en el neurodesarrollo infantil, en particular en el desarrollo motor ya que se encontró un menor rendimiento en pruebas de desarrollo neurológico infantil (39).

En una cohorte China expuesta a naled y clorpirifos también se vio déficit en la función motora de lactantes con 9 meses expuestos a estos plaguicidas. En esa región el Naled se fumiga desde el aire para combatir mosquitos portadores del virus Zika (42).

También destacamos el relevante aporte de un estudio realizado en México que es el primer estudio en preescolares que evalúa la asociación entre la exposición prenatal al p,p'-DDE y factores psicomotores específicos. Los resultados indican que la exposición prenatal al p,p'-DDE puede estar asociada con una pequeña reducción en la orientación espacial de los niños en

referencia a sí mismos y a los demás, mientras que no se observó ninguna asociación con el establecimiento de la dominancia hemisférica (41).

Con respecto a los demás estudios, los mismos abarcaron el neurodesarrollo de manera amplia, sin centrarse en algún aspecto específico del mismo. En otro estudio se encontró que los metabolitos urinarios de los pesticidas organofosforados no se asociaron con el coeficiente intelectual en las niñas, pero se observó que medidas de dietilalquilfosfato (DEAP) urinarias maternas más altas se asociaron con un coeficiente intelectual verbal más deficiente en niños para un aumento de 10 veces en las concentraciones,  $-6,28$ ; IC del 95 %,  $-12,13$ ,  $-0,43$ ) (40).

Entre los productos químicos medidos, el ftalato monoetilado (MEP) en orina materna se asoció significativamente con el desarrollo mental, psicomotor y social temprano. El metabolito di-etilhexilftalato (DEHP) en leche materna se asoció inversamente con índices de desarrollo mental y psicomotor, respectivamente. Los niveles maternos de PCB 153 en sangre, metales pesados y ftalato de monoetilo (MEP) en orina también eran más elevados entre niños con problemas de conducta. La exposición materna a los bifenilos policlorados (PCB) y el DEHP, se asoció con un rendimiento adverso en el desarrollo neurológico de los niños de 1 a 2 años (36). En el análisis de otro estudio se encontró una fuerte asociación entre la exposición prenatal a pesticidas organofosforados y desarrollo neurológico infantil. En particular, se encontró que cada aumento de 10 veces en la exposición a los pesticidas DAP y DMP se asoció con una disminución significativa en el índice de desarrollo mental (MDI) de niños a los 24 meses de edad. Los resultados sugieren que la exposición prenatal a pesticidas organofosforados puede tener efectos negativos en el desarrollo neurológico infantil (10).

Sin embargo, en otro, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de 3,5,6-tricloro-2-piridinol urinario (TCP) en orina materna y el neurodesarrollo infantil y la estratificación por sexo indicó que las asociaciones inversas sólo se observaron en los niños, pero no en las niñas (32).

En otro estudio, si bien había muchos factores a considerar no se encontró que la exposición prenatal al DDT/DDE en el contexto de la fumigación residual en interiores se haya asociado con resultados adversos del desarrollo neurológico en bebés y niños pequeños pero si con la exposición a piretroides que medida en el período periparto se asoció con disminuciones significativas en el desarrollo socioemocional y del lenguaje así como con puntuaciones de función motora más bajas en niñas (31).

## DISCUSIÓN

Considerando que América Latina es una región agropecuaria por excelencia, nos parece relevante destacar que se encontró e incluyó en esta revisión solamente un estudio que hace referencia a la asociación entre la exposición prenatal a los plaguicidas y su relación con el déficit del neurodesarrollo infantil en niños hasta los 5 años. El mismo, se centra principalmente en el área motora ya que evalúa la lateralización y la orientación espacial en los niños de esa edad, y es el primero en destacar dicha característica (41).

Con respecto a las limitaciones que encontramos en esta revisión consideramos que para la búsqueda de artículos podríamos haber incluido más bases de datos, que la estrategia de búsqueda no fue lo suficientemente amplia y debido a que nuestros objetivos limitaron la misma, se redujeron los artículos incluídos. Otra limitación fué que los estudios seleccionados presentaban muchas diferencias entre sí. Comenzado por las variaciones entre criterios de elegibilidad de la población, las embarazadas seleccionadas difieren con respecto a su lugar de residencia (rural o urbano), su ocupación y su exposición directa o indirecta a los plaguicidas. Muchas de las características sociodemográficas de la población elegida fueron consideradas luego variables de confusión, y se tuvieron que ajustar los resultados considerando dichas variables.

Los estudios además varían en el semestre en el que se realizó la toma de muestras, así como la cantidad de veces que se tomaron y la exposición a plaguicidas de interés para analizar ya que la medición que se realizó se basa en los metabolitos de excreción de la degradación de los mismos en el cuerpo de las gestantes. Estos estudios también presentaban referencias de otros estudios y revisiones sistemáticas que debido al tiempo con el que contábamos no fue posible revisar. Por otra parte, consideramos una gran limitación la falta de estudios en América Latina, con excepción de uno en México (41), para poder comparar con una población más similar a la nuestra.

Si bien se presentaron varias limitaciones, esta revisión también presentó varias fortalezas. El hecho de buscar los artículos tanto en inglés como en español nos permitió ampliar la búsqueda bibliográfica. El proceso de haber realizado la revisión de a pares e individualizada para calidad y sesgo nos permitió asegurar que los resultados sean válidos y confiables. Por otro lado, el hecho de contar con una cantidad de estudios medianamente reducida nos brindó la posibilidad de hacer una revisión exhaustiva, teniendo la seguridad de haber abarcado todo

el contenido de los mismos. También es importante aclarar que nuestra revisión sistemática incluye bibliografía reciente y la conjunción de esta literatura en un trabajo puede servir de hincapié inicial para la realización de trabajos futuros que son necesarios en la región, especialmente en Uruguay.

Por otra parte creemos que esta revisión contribuirá al conocimiento existente hasta ahora ya que nuestros hallazgos ofrecen una nueva perspectiva sobre el tema, la cual puede tener implicancias tanto prácticas como a la hora de la toma de decisiones.

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

En la presente revisión sistemática nuestro objetivo fue conocer cuáles eran los principales plaguicidas que influyen de forma negativa en el neurodesarrollo durante la gestación. En base a nuestra búsqueda, los plaguicidas que más se investigaron fueron los organofosforados, seguido de piretroides, organoclorados, clorpirifos, clordecona, bifenilos policlorados, carbofurantenol y p,p DDE (diclorodifenildicloroetileno). En estos, el desenlace que más se relaciono de forma negativa con la exposición a plaguicidas fue el desarrollo motor y verbal, seguido por el trastorno de espectro autista y por último el lenguaje. Dentro de estos desenlaces, en algunos estudios se observó que en la relación entre niños y niñas, dichos desenlaces predominaron en el sexo masculino, lo que podría utilizarse como punto de partida para otros estudios que se enfoquen en esta temática a futuro. Otros estudios se enfocaron en la relación de la exposición con el neurodesarrollo en general y también mostraron, en su mayoría, una relación entre la exposición y el desenlace considerado.

Que la forma de medir la exposición para cuantificar la exposición a plaguicidas se haya realizado principalmente mediante la toma de muestras biológicas durante el embarazo es un dato sumamente relevante, ya que habla de la degradación de éstos productos químicos en el cuerpo de las embarazadas expuestas, lo que le proporciona a esos estudios una validez destacable dado que este período de exposición se considera crítico para el posterior desarrollo fetal.

La evidencia encontrada en los artículos incluidos en ésta revisión propone que la exposición a diferentes plaguicidas durante el período prenatal influyen de forma negativa en el posterior desarrollo infantil pudiendo objetivarse a partir de edades tempranas. Los artículos además señalan la importancia de continuar realizando más estudios para poder seguir sumando evidencia sobre los riesgos de la exposición a plaguicidas en el neurodesarrollo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwarcz Duverges. *Obstetricia*. 6.<sup>a</sup> ed. Editorial El Ateneo; 2005. 371 p.
2. Wei H, Zhang X, Yang X, Yu Q, Deng S, Guan Q, et al. Prenatal exposure to pesticides and domain-specific neurodevelopment at age 12 and 18 months in Nanjing, China. *Environ Int*. marzo de 2023;173:107814.
3. Ramos AM, Herring AH, Villanger GD, Thomsen C, Sakhi AK, Cequier E, et al. The association of prenatal phthalates, organophosphorous pesticides, and organophosphate esters with early child language ability in Norway. *Environ Res*. 15 de mayo de 2023;225:115508.
4. Liu P, Wu C, Chang X, Qi X, Zheng M, Zhou Z. Adverse Associations of both Prenatal and Postnatal Exposure to Organophosphorous Pesticides with Infant Neurodevelopment in an Agricultural Area of Jiangsu Province, China. *Environ Health Perspect*. octubre de 2016;124(10):1637-43.
5. Curso autoaprendizaje 2023 Diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas causadas por plaguicidas. Dictado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.campusvirtualsp.org/es/curso/diagnostico-tratamiento-yprevencion-de-intoxicaciones-agudas-causadas-por-plaguicidas>
6. Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación 2019.
7. Jeddy Z, Kordas K, Allen K, Taylor EV, Northstone K, Flanders WD, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and early childhood communication development in British girls. *Neurotoxicology*. diciembre de 2018;69:121-9.
8. Ish J, Symanski E, Gimeno Ruiz de Porras D, Casas M, Delclos GL, Guxens M, et al. Maternal occupational exposure to chemicals and child cognitive function. *Pediatr Res*. octubre de 2022;92(4):1153-60.
9. Juntarawijit Y, Chaichanawirote U, Rakmeesri P, Chairattanasakda P, Pumyim V, Juntarawijit C. Chlorpyrifos and other pesticide exposure and suspected developmental delay in children aged under 5 years: a case-control study in Phitsanulok, Thailand. *F1000Research*. 2020;9:1501.
10. Engel SM, Bradman A, Wolff MS, Rauh VA, Harley KG, Yang JH, et al. Prenatal Organophosphorus Pesticide Exposure and Child Neurodevelopment at 24 Months: An Analysis of Four Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. junio de 2016;124(6):822-30.
11. Liew Z, von Ehrenstein OS, Ling C, Yuan Y, Meng Q, Cui X, et al. Ambient Exposure to Agricultural Pesticides during Pregnancy and Risk of Cerebral Palsy: A Population-Based Study in California. *Toxics*. 31 de julio de 2020;8(3).
12. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. diciembre de 2006;118(6):e1845-1859.
13. Philippat C, Barkoski J, Tancredi DJ, Elms B, Barr D, Ozonoff S, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. *Int J Hyg Environ Health*. abril de 2018;221(3):548-55.
14. Decreto N° 264/004 [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/264-2004>
15. González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Rodríguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and

- postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett.* 15 de octubre de 2014;230(2):104-21.
16. Cárcamo MI. Los Plaguicidas Altamente Peligrosos (PAP) en Uruguay.
  17. Centro de información y asesoramiento toxicológico (CIAT) [Internet]. Disponible en: [https://www.toxicologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&view=article&id=72&Itemid=75](https://www.toxicologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=72&Itemid=75)
  18. Linzalone N, Donzelli G, Morales MA, Vozzi F. Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies on the Association of Exposure to Toxic Environmental Pollutants and Left Ventricular Dysfunction. *Int J Environ Res Public Health.* 18 de junio de 2022;19(12):7482.
  19. Rayyan [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://rayyan.ai/>
  20. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies. 2017; Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
  21. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies. *Case Control Stud.* 2017;
  22. Christian MA, Samms-Vaughan M, Lee M, Bressler J, Hessabi M, Grove ML, et al. Maternal Exposures Associated with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children. *J Autism Dev Disord.* agosto de 2018;48(8):2766-78.
  23. Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect.* marzo de 2017;125(3):474-80.
  24. Andersen HR, Dalsager L, Jensen IK, Timmermann CAG, Olesen TS, Trecca F, et al. Prenatal exposure to pyrethroid and organophosphate insecticides and language development at age 20-36 months among children in the Odense Child Cohort. *Int J Hyg Environ Health.* junio de 2021;235:113755.
  25. Barkoski JM, Philippat C, Tancredi D, Schmidt RJ, Ozonoff S, Barr DB, et al. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environ Res.* marzo de 2021;194:110495.
  26. Bliznashka L, Roy A, Christiani DC, Calafat AM, Ospina M, Diao N, et al. Pregnancy pesticide exposure and child development in low- and middle-income countries: A prospective analysis of a birth cohort in rural Bangladesh and meta-analysis. *PloS One.* 2023;18(6):e0287089.
  27. Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *NeuroToxicology.* 1 de marzo de 2013;35:162-8.
  28. Chen S, Xiao X, Qi Z, Chen L, Chen Y, Xu L, et al. Effects of prenatal and infant daily exposure to pyrethroid pesticides on the language development of 2-year-old toddlers: A prospective cohort study in rural Yunnan, China. *Neurotoxicology.* septiembre de 2022;92:180-90.
  29. Chiu. Prenatal chlorpyrifos exposure in association with PPARγ H3K4me3 and DNA methylation levels and child development. *Environ Pollut.* 1 de abril de 2021;274:116511.
  30. Donauer S, Altaye M, Xu Y, Sucharew H, Succop P, Calafat AM, et al. An Observational Study to Evaluate Associations Between Low-Level Gestational Exposure to Organophosphate Pesticides and Cognition During Early Childhood. *Am J Epidemiol.* 1 de septiembre de 2016;184(5):410-8.

31. Eskenazi B, An S, Rauch SA, Coker ES, Maphula A, Obida M, et al. Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: The VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ Health Perspect.* 6 de abril de 2018;126(4):047004.
32. Guo J, Zhang J, Wu C, Lv S, Lu D, Qi X, et al. Associations of prenatal and childhood chlorpyrifos exposure with Neurodevelopment of 3-year-old children. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. agosto de 2019;251:538-46.
33. Zhang J, Li Z, Dai Y, Guo J, Qi X, Liu P, et al. Urinary para-nitrophenol levels of pregnant women and cognitive and motor function of their children aged 2 years: Evidence from the SMBCS (China). *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 de octubre de 2022;244:114051.
34. Zhang J, Guo J, Wu C, Qi X, Jiang S, Lu D, et al. Exposure to carbamate and neurodevelopment in children: Evidence from the SMBCS cohort in China. *Environ Res.* 1 de octubre de 2019;177:108590.
35. Joyce EE, Chavarro JE, Rando J, Song AY, Croen LA, Fallin MD, et al. Prenatal exposure to pesticide residues in the diet in association with child autism-related traits: Results from the EARLI study. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* mayo de 2022;15(5):957-70.
36. Kim S, Eom S, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, et al. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Sci Total Environ.* 15 de mayo de 2018;624:377-84.
37. Kishi R, Araki A, Minatoya M, Hanaoka T, Miyashita C, Itoh S, et al. The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile—updated 2017. *Environ Health Prev Med.* 2017;22:46.
38. Yamazaki K, Araki A, Nakajima S, Miyashita C, Ikeno T, Itoh S, et al. Association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and the mental and psychomotor development of infants at ages 6 and 18 months: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *NeuroToxicology.* 1 de diciembre de 2018;69:201-8.
39. Kongtip P, Techasaensiri B, Nankongnab N, Adams J, Phamonphon A, Surach A, et al. The Impact of Prenatal Organophosphate Pesticide Exposures on Thai Infant Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. junio de 2017 [citado 8 de noviembre de 2023];14(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486256/>
40. Ntantu Nkinsa P, Muckle G, Ayotte P, Lanphear BP, Arbuckle TE, Fraser WD, et al. Organophosphate pesticides exposure during fetal development and IQ scores in 3 and 4-year old Canadian children. *Environ Res.* 1 de noviembre de 2020;190:110023.
41. Osorio-Valencia E, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L, Cebrián ME, Rothenberg SJ, Hernández Chávez M del C, et al. Prenatal p,p'-DDE exposure and establishment of lateralization and spatial orientation in Mexican preschooler. *Neurotoxicology.* marzo de 2015;47:1-7.
42. Silver MK, Shao J, Zhu B, Chen M, Xia Y, Kaciroti N, et al. Prenatal naled and chlorpyrifos exposure is associated with deficits in infant motor function in a cohort of Chinese infants. *Environ Int.* septiembre de 2017;106:248-56.
43. Wang Y, Zhang Y, Ji L, Zhou Y, Shi R, Kamijima M, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides, maternal paraoxonase 1 genotype, and childhood neurodevelopment at 24 months of age in Shandong, China. *Environ Sci Pollut Res.* 1 de enero de 2020;27(2):1969-77.
44. Wang Y, Zhang Y, Ji L, Hu Y, Zhang J, Wang C, et al. Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China. *Environ*

- Int. 1 de noviembre de 2017;108:119-26.
45. Llop S, Julvez J, Fernandez-Somoano A, Santa Marina L, Vizcaino E, Iñiguez C, et al. Prenatal and postnatal insecticide use and infant neuropsychological development in a multicenter birth cohort study. *Environ Int.* septiembre de 2013;59:175-82.

### **Agradecimientos**

Queremos agradecer a las bibliotecarias del Instituto de Higiene por habernos enseñado a realizar la estrategia de búsqueda, usar las bases de datos así como haber colaborado en la búsqueda bibliográfica recuperando artículos para poder llevar a cabo esta revisión sistemática.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1. Estrategia de búsqueda**

("pregnant\*" OR pregnancy[MeSH Terms] OR "pregnancy" OR "gestation\* perinatal" OR "childbirth" OR "peripartum" OR "ante-natal") AND ("child, preschool" OR "infant" OR "newborn") AND ("pesticides" OR "organophosphorus compounds" OR "agrochemicals" OR "insecticides" OR "herbicides" OR "glyphosate" OR "endosulfan" OR "colpyrifos" OR "dimethoate" OR "methomyl" OR "diuron") AND ("motor disorders" OR "language development disorders" OR "autism spectrum disorder" OR "child neurodevelopment" OR "motor performance" OR "neurodevelopment") AND ("observational study" OR "case-control" OR "cross-sectional" OR "prospective" OR "cohort" OR "longitudinal").

## Anexo 2. Tabla de extracción de datos

| ID del estudio | Identificación del estudio |        |                                          |          | Elegibilidad                                    |                                                                                                  |                                     |               |                                  |
|----------------|----------------------------|--------|------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------|----------------------------------|
|                | Autores                    | Título | Nombre del estudio (ej; Estudio Marbles) | Lenguaje | ¿La exposición es a plaguicidas en el embarazo? | ¿Se mide neurodesarrollo hasta 5 años en niños? Deficit sistema motor, habilidades verbales, TEA | ¿Presenta resultados de asociación? | ¿Es elegible? | Si excluye, Explique las razones |
|                |                            |        |                                          |          |                                                 |                                                                                                  |                                     |               |                                  |
|                |                            |        |                                          |          |                                                 |                                                                                                  |                                     |               |                                  |

| Contexto y Sitio del estudio |        |                                                  |                                                   |                                    |                                                                                                                              | Muestreo                                                                              |                                          |                        |                        |                                 |                                  |                                                                                |             |
|------------------------------|--------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Locación: País               | Ciudad | Infraestructura del estudio (Urbana, rural etc.) | Contexto de las participantes (Urban, rural etc.) | Fuente de la población del estudio | Reclutamiento de participantes (base poblacional, atención primaria, centro pediátrico especializado, obstetrico, otros, ND) | Muestra (poblacion total, aleatoria, de conveniencia, estratificada, apareada, otros) | Otros comentarios sobre el reclutamiento | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | ¿Hay criterios de apareamiento? | # de invitados / muestra inicial | # final de participantes (ej. Tasa de respuesta, pérdida de seguimiento, etc.) | Comentarios |
|                              |        |                                                  |                                                   |                                    |                                                                                                                              |                                                                                       |                                          |                        |                        |                                 |                                  |                                                                                |             |
|                              |        |                                                  |                                                   |                                    |                                                                                                                              |                                                                                       |                                          |                        |                        |                                 |                                  |                                                                                |             |

| Diseño del estudio |                |                     |                                                 |                                               | Evaluación de la exposición |                                                                                                                       |                                           |                                                      |                                                          |             |
|--------------------|----------------|---------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|
| Objetivos          | Tipo de diseño | Período del estudio | ¿Cuántos sitios se incluyeron? (multicéntricos) | Características de los sitios, si corresponde | ¿Cuál es la exposición/es?  | Forma de evaluación / medida de la exposición/es (cuestionario, muestra biológica, medida ambiental) Especificar cual | ¿Utiliza un mecanismo de medida validado? | Momento de la medición/es y tipos (edad gestacional) | ¿Es continua o dicotómica? (especifique puntos de corte) | Comentarios |
|                    |                |                     |                                                 |                                               |                             |                                                                                                                       |                                           |                                                      |                                                          |             |
|                    |                |                     |                                                 |                                               |                             |                                                                                                                       |                                           |                                                      |                                                          |             |

| Medición de desenlaces     |                                                                                           |                                           |                                                   |                                                          |             | Resultados                                           |                                      |                                    |                                                                                    |                                                                       |                                                |                                                   |                     |             |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| ¿Cuál es el desenlace /es? | Forma de evaluación / medida del desenlace (escala, diagnóstico clínico) Especificar cual | ¿Utiliza un mecanismo de medida validado? | Momento de la medición/es y tipos (edad del niño) | ¿Es continua o dicotómica? (especifique puntos de corte) | Comentarios | ¿Se reporta asociación entre exposición y desenlace? | Prevalencia / media de la exposición | Prevalencia d/ media del desenlace | Datos crudos que permiten establecer asociación (tabla donde se encuentra la info) | Método de cálculo de la asociación (regresión lineal, logística, etc) | Asociación ajustada (estimación , IC, p valor) | Asociación no ajustada (estimación , IC, p valor) | Variables de ajuste | Comentarios |
|                            |                                                                                           |                                           |                                                   |                                                          |             |                                                      |                                      |                                    |                                                                                    |                                                                       |                                                |                                                   |                     |             |
|                            |                                                                                           |                                           |                                                   |                                                          |             |                                                      |                                      |                                    |                                                                                    |                                                                       |                                                |                                                   |                     |             |

| Revisión de los datos |                     | Ética                                                                |                                             |                                |
|-----------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| Revisor 1 Iniciales   | Fecha<br>(DD-MM-YY) | ¿Cómo se abordó<br>la ética?<br>(consentimiento,<br>comité de ética) | Se reportan los<br>conflictos de<br>interés | ¿Quién financió<br>el estudio? |
|                       |                     |                                                                      |                                             |                                |
|                       |                     |                                                                      |                                             |                                |

### Anexo 3. Tabla de sesgos

| Autores | ¿Los dos grupos eran similares y reclutados de la misma población? (si, no, no claro, no aplica) | ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos? | ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable? | Se identificaron factores confusores? | Se mencionaron las estrategias para abordar los factores de confusión? | Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)? | ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable? | Se informó sobre el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que ocurrieran los resultados ? | Se completó el seguimiento y, en caso contrario, se describieron y exploraron las razones de la pérdida de seguimiento? | Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento o incompleto ? | Se utilizó un análisis estadístico apropiado? | Comentarios | Revisor | Fecha |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|---------|-------|
|         |                                                                                                  |                                                                                                                    |                                                       |                                       |                                                                        |                                                                                                                   |                                                           |                                                                                                 |                                                                                                                         |                                                                      |                                               |             |         |       |
|         |                                                                                                  |                                                                                                                    |                                                       |                                       |                                                                        |                                                                                                                   |                                                           |                                                                                                 |                                                                                                                         |                                                                      |                                               |             |         |       |

#### Anexo 4. Tabla de características y principales resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Los estudios que provenían del mismo estudio son presentados según el estudio principal.

| Autor, año, estudio                                   | País (región)         | Población de estudio (n)                                                                                                                                                                                                                      | Tipo de plaguicida             | Período y medida del plaguicida     | Desenlace                                                            | Período e instrumento de medición del desenlace                                 | Principales resultados/conclusiones                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estudios de cohorte</b>                            |                       |                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                     |                                                                      |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Andersen y col., 2021<br>(Cohorte de niños de Odense) | Dinamarca<br>(urbana) | Mujeres gestantes de la municipalidad de Odense antes de las 16 semanas, y para este estudio se excluyeron gemelos o niños de madres no nacidas en el país (n=755).                                                                           | Organofosforados y piretroides | 28 sg en orina                      | Alteraciones o retraso del desarrollo en el desarrollo del lenguaje. | 20 y 36 meses, puntuaciones de vocabulario y complejidad de MacArthur-Bates-CDI | No encontraron ninguna asociación entre la exposición gestacional de bajo nivel a insecticidas piretroides y organofosforados, cuando variables continuas, y el desarrollo deficiente del lenguaje en niños de 20 a 36 meses de edad.                                     |
| Barkoski y col., 2021<br>(MARBLEs)                    | USA (urbana)          | Mujeres embarazadas o planeando un embarazo o biológicamente capaz de quedar embarazada que tenían por lo menos un hijo biológico con diagnóstico de TEA, con 18 años o más, viviendo a menos de 2 horas del centro de investigación (n=203). | Piretroides                    | Segundo y tercer trimestre en orina | TEA, desarrollo típico y no típico                                   | 3 años. Escalas ADOS y MSEL                                                     | Se encontró que concentraciones mayores de 3-PBA se asociaron con un aumento modesto (50%) en el riesgo de TEA a los 3 años, en relación con su riesgo de desarrollo típico.                                                                                              |
| Philippat y col., 2018<br>(MARBLEs)                   |                       |                                                                                                                                                                                                                                               | Organofosforados               |                                     |                                                                      |                                                                                 | No se encontró asociación entre concentraciones de organofosforados con un mayor riesgo de TEA o desarrollo no típico. El análisis estratificado por sexo sugirió una asociación entre la concentración de DMTP y el riesgo de TEA entre las niñas, pero no en los niños. |
| Bliznashka y col., 2023                               | Bangladesh<br>(rural) | Ser mayor a 18 años, embarazo único, estar con <16 sg, la principal fuente de agua potable fuera un pozo, no tuvieran planes de mudarse antes del parto y tuvieran previsto dar a luz en un centro de salud o en casa (n=284).                | Piretroides y organofosforados | <16 sg en orina                     | Desarrollo cognitivo, lenguaje y motor                               | 20-40 meses, BSID-III                                                           | Se encontraron asociaciones inversas entre concentraciones de IMPY con desarrollo motor y de TCPY con desarrollo cognitivo. Para 4-nitrofenol y 3-PBA no se encontró asociación con el desarrollo del niño.                                                               |

|                                                              |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                              |                                                                                                   |                       |                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Boucher y col., 2013<br>(Estudio Timoun)                     | Francia<br>(urbana)         | Gestantes en el 2do semestre que planeaban dar a luz en el Hospital de Grande-Terre y Base-Terre, se excluyeron mujeres con historia de diabetes y diabetes gestacional, hipertensión, epilepsia, VIH y terapia con corticoide (n=141).                                                                                                                                                                                                                       | Organoclorado                | Al nacimiento en sangre del cordón umbilical | Áreas del desarrollo motor fino y grueso, comunicación, personal-social, resolución de problemas. | 18 meses, ASQ         | Las mayores concentraciones de clordecona se asociaron con peores puntuaciones de motricidad fina. En análisis estratificado por sexo, este efecto fue encontrado solo en niños.                                              |
| Chen y col., 2022                                            | China (rural)               | Mujeres embarazadas en el tercer trimestre sin antecedentes de exposición productiva a pesticidas, familiares con discapacidad auditiva o intelectual, enfermedades gestacionales graves. Se excluyeron recién nacidos prematuros o de bajo peso, nacidos con enfermedades congénitas, o aquellos que se les administraban medicamentos que pudieran causar problemas de audición (n=327).                                                                    | Piretroides                  | 32-35 sg en orina                            | Desarrollo del lenguaje.                                                                          | 2 años, BSID-III      | No se encontraron asociaciones entre las concentraciones de piretroides en el embarazo y puntuaciones de desarrollo del lenguaje a los dos años, y tampoco fueron encontradas cuando se estratifico por sexo.                 |
| Chiu y col., 2021<br>(Estudio Panel de nacimiento de Taiwan) | Taiwan<br>(urbana)          | Todas las madres embarazadas que dieron a luz durante el período de reclutamiento (n=425).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Organofosforado              | Al nacimiento en sangre del cordón umbilical | Déficit en el lenguaje y dominio cognitivo                                                        | 2 años, CDIIT         | Fue encontrada asociación entre la exposición a clorpirifos en el embarazo y el rendimiento deficiente en los dominios cognitivo y del lenguaje a los 2 años, particularmente para niños.                                     |
| Donauer y col., 2016<br>(Estudio HOME)                       | USA<br>(suburbana y urbana) | Mujeres embarazadas tenían que haber sido vivir en una vivienda construida antes de 1978, <19 semanas de gestación al momento de la inscripción; vivir en los condados de Brown, Butler, Clermont, Hamilton o Warren en Ohio; intención de continuar con la atención prenatal y dar a luz en prácticas obstétricas calificadas en colaboración; VIH negativo; y no recibir medicamentos para las convulsiones, la tiroides o quimioterapia/radiación (n=327). | Organofosforados             | 16 (ds=1,8) sg y 26 (ds=1,9) sg en orina     | Desarrollo cognitivo y del lenguaje                                                               | 1,2 y 3 años, BSID-II | No se encontraron asociaciones significativas entre las concentraciones de DAP, DMP y DEP (media de las medidas) con el índice de BSID-II al 1, 2 o 3 años en los análisis ajustados.                                         |
| Engel y col., 2016                                           | USA (urbana y rural)        | Análisis agrupado de los estudios: CHAMACOS, HOME, Mount Sinai y Columbia (n=936)*.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Organofosforados             | Segundo y tercer trimestre en orina          | Desarrollo psicomotor                                                                             | 2 años, BSID-II       | No se encontraron asociación significativas entre los metabolitos organofosforados (DAP, DEP y DMP) y el índice de desarrollo psicomotor a los 2 años.                                                                        |
| Eskenazi y col., 2019<br>(Estudio VHEMBE)                    | Sudáfrica<br>(rural)        | Mujeres ≥ 18 años de edad que hablasen tshi Venda como lengua principal en casa, vivieran en un radio de 20 km del hospital y planearán permanecer en la zona del estudio, sin                                                                                                                                                                                                                                                                                | Organoclorados y piretroides | Antes del momento del parto en suero y orina | Alteraciones en diferentes áreas del neurodesarrollo                                              | 1 y 2 años, BSID-III  | No se encontraron asociaciones estadísticamente entre concentraciones séricas de DDT o DDE con ninguna de las subescalas de BSID-III al año o los dos años. Las puntuaciones de motricidad fina en la visita de 2 años fueron |

|                                       |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                       |                                            |                                                                                                           |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                 | diagnosticó paludismo durante el embarazo, y dieron a luz a un único niño vivo (n=705).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                       |                                            |                                                                                                           |                                           | significativamente más bajas en la asociación con DDT en niñas.<br>Los niveles de cis-DCCA urinarios se asociaron con menores puntuaciones compuesta de lenguaje y comunicación expresiva a los 2 años. Los niveles de trans-DCCA, 3-PBA y cis-DCCA presentaron asociaciones estadísticamente signifantivas con las puntuaciones compuesta motor (fina y gruesa), con puntuaciones mayores para niños y menores para niñas a los 2 años.                                                                                                                                                                                         |
| Guo y col., 2019<br>(Estudio SMBCS)   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Organofosforados                                      |                                            |                                                                                                           |                                           | No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre concentraciones de TCPy maternas y neurodesarrollo del niño a los 3 años, tampoco se encontraron cuando se estratifico por sexo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zhang y col., 2019<br>(Estudio SMBCS) |                 | Mujeres embarazadas que residieron en el condado de Sheyang y dieran a luz en el hospital maternidad local, se excluyeron mujeres con enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, enfermedad de tiroide, renal o hígado o quienes desarrollaran una complicación gestacional sería que pudiera afectar el crecimiento y desarrollo fetal. Exclusiones para los análisis: multiparidad, niños con defectos congénitos, niños cuya madre padeció alguna condición médica durante el embarazo (n=377). | Carbamato                                             |                                            |                                                                                                           |                                           | Se encontraron asociaciones negativas significativas estadísticamente entre los niveles de carbamatos y los cociente de desarrollo adaptativo, social y el total, pero no para lenguaje ni motor a los 3 años.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                       | China (rural)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                       | Antes del parto en orina                   | Alteraciones en el neurodesarrollo (áreas motora, adaptativa, de lenguaje y social)                       | 2 y 3 años, GDS                           | Se encontró una tendencia negativa de los niveles de 4-nitrofenol (PNP) con las puntuaciones de coeficiente de desarrollo del área motora a los 2 años. También para el promedio de las puntuaciones del coeficiente de desarrollo de función motora y cognitivo, aquellos en el tercer cuartil de los niveles de PNP tenían una mayor puntuación que aquellos en el primer cuartil. En el análisis estratificado por sexo, solo se encontró una tendencia significante negativa en los niños entre 4-nitrofenoll y el área motora y el promedio de las puntuaciones del coeficiente de desarrollo de función motora y cognitivo |
| Zhang y col., 2022<br>(Estudio SMBCS) |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Organofosforados                                      |                                            |                                                                                                           |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ish y col., 2022 (INMA)               | España (urbana) | Mujeres embarazadas con ≥16 años, embarazo único, entre 0 y 13 sg, concepción no asistida, intención de parto en el hospital de referencia y sin alteración de la comunicación (n=1058).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Plaguicidas en general (exposición ocupacional y uso) | Segundo y tercer trimestre en cuestionario | Función cognitiva (habilidades verbal, razonamiento cuantitativo, memoria y motor y desempeño perceptivo) | 5 años, MSCA                              | La exposición a plaguicidas relacionados al trabajo presentó asociaciones positivas con desarrollo motor y negativas con el índice cognitivo general, pero ambas no significativas estadísticamente e imprecisas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Llop y col., 2013 (INMA)              |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                       |                                            | Desarrollo mental y psicomotor                                                                            | Alrededor de los 14 meses de edad, BSID-I | El uso de plaguicidas en spray estaba asociado con una disminución en el desarrollo psicomotor, en forma estadísticamente significativa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                        |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                              |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Joyce y col., 2021 (EARLI)             | USA (Urbana)               | Mujeres quienes ya tuvieron un niño con diagnóstico confirmado de desorden del espectro autista, debían tener 18 años o más, menos de 29 sg, hablar inglés o español y vivir a no más de 2 h de los sitios de reclutamiento. Se excluyeron los gemelos (n=154).                                                                                                             | Plaguicidas en general (dietario) | 20-36 sg en cuestionario                     | Rasgos relacionado con TEA              | 3 años, MSEL, escala de capacidad de respuesta social | No se encontraron asociaciones significativas estadísticamente que muestran un aumento de probabilidad de rasgos relacionados a TEA con las puntuaciones de residuos de plaguicidas basados en la dieta.                                                                      |
| Kim y col., 2018 (CHECK)               | Corea (urbana y rural)     | Mujeres embarazadas de cinco universidades coreanas hospitales (n=140).                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Organoclorados                    | Al término de la gestación en suero          | Desarrollo mental y psicomotor          | 13 y 24 meses, BSID-II                                | No fueron detectados en el nivel suficiente para buscar asociaciones                                                                                                                                                                                                          |
| Kishi y col., 2017 (Hokkaido Study)    | Japón (urbana)             | Cohortes: Sapporo y Hokkaido. <sup>s</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Organoclorados                    | Cohorte de Sapporo en 23-35 sg en suero      | Desarrollo mental y psicomotor          | 6 y 18 meses, BSID-II                                 | A los 6 meses, no se encontró asociación significativa entre las concentraciones de los organoclorados y la puntuación BSID-II. A los 18 meses se encontró una asociación negativa entre la exposición a cis-HCE y el desarrollo mental y ninguna con desarrollo psicomotor.  |
| Yamazaki y col., 2018 (Hokkaido Study) |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                              |                                         |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kongtip y col., 2017                   | Tailandia (urbana y rural) | Mujeres embarazadas de 20 - 35 años con más las 28 sg si habían informado su intención de amamantar a sus bebés y de permanecer en el área después del nacimiento de sus bebés, niños nacidos a término con trabajo de parto normal y mujeres sin problema de salud o tratadas con algún medicamento que afectase negativamente el embarazo o el resultado del niño (n=50). | Organofosforados                  | 28 sg en orina                               | Neurodesarrollo cognitivo y psicomotor  | 5 meses, BSID-III                                     | No se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de DMP y las puntuaciones de compuesta cognitiva y motora. Los niveles más altos de DEP total y DAP total se asociaron significativamente con una reducción de las puntuaciones compuesta cognitiva y motora. |
| Ntantu y col., 2020 (MIREC)            | Canadá (urbana)            | Mujeres con capacidad de dar consentimiento y comunicarse en inglés o francés, edad ≥18 años, planear dar a luz en hospitales que participaron en el estudio, no tener antecedentes médicos adversos ni para la madre ni para el feto (n=607).                                                                                                                              | Organofosforados                  | Tercer trimestre en orina                    | Habilidades cognitivas                  | 3 - 4 años, WPPSI-III                                 | Se encontró una asociación negativa significativa entre los niveles de DEAP y las puntuaciones de coeficiente intelectual verbal. Para DMAP y DAP no se encontraron asociaciones significativas.                                                                              |
| Osorio-Valencia y col., 2015           | México (urbana)            | Mujeres en edad reproductiva sin antecedentes de enfermedades crónicas, que no recibían tratamiento con anticonvulsivos y que residían en uno de los cuatro municipios del estado de Morelos (n=167)                                                                                                                                                                        | Organoclorados                    | Primer, segundo y tercer trimestres en suero | Orientación espacial y lateralización   | 5 años, MSCA                                          | Un aumento de dos veces en las concentraciones de p,p'-DDE estaban asociadas con una reducción en el índice de orientación espacial en el segundo trimestre, pero no significativa.                                                                                           |
| Ramos y col., 2023 (MoBa).             | Noruega (urbana)           | Mujeres gestantes en alrededor de la 17 sg atendidas en sistema de salud de Noruega y tener una muestra de orina materna durante el embarazo y que las madres estuvieran embarazadas en 2003 o después (n=956).                                                                                                                                                             | Organofosforados                  | Alrededor de las 17 sg en orina              | Habilidades del lenguaje y comunicación | 18 meses, 3.5 años, ASQ y CDI                         | Los niveles de metabolitos organofosforados mostraron una asociación negativa significativa con la habilidad del lenguaje (comunicación) a los 18 meses.                                                                                                                      |

|                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                              |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Silver y col., 2017                                             | China (urbana)      | Mujeres con embarazos únicos, saludables y sin complicaciones entre 37-42 sg (n=237)                                                                                                                                                                                                                   | Organofosforados                             | Al nacimiento en sangre del cordón umbilical                          | Alteraciones del desarrollo motor grueso y fino                                 | Entre 6 semanas y 9 meses, PDMS-2                                                                 | La exposición a clorpirifos está asociada a una disminución de la función motora a los 9 meses, las mostraron ser más sensibles a la exposición que los niños.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Wang y col., 2019 (LWBC)                                        | China (urbana)      | Mujeres embarazadas de $\geq 18$ años de edad; residencia en la zona durante $\geq 3$ años; embarazo único y ningún informe sobre uso de drogas ilícitas, reproducción asistida, infección por VIH o SIDA, diabetes preexistente o gestacional, o hipertensión crónica o asociada al embarazo (n=172). | Organofosforados                             | Al momento del parto y en el tercer trimestre en sangre y orina       | Capacidad de lenguaje, social, motricidad fina, motricidad gruesa y adaptativo. | 12 y 24 meses, GDS                                                                                | Los genotipos del gen PON1 materno modifican el efecto entre los metabolitos organofosforados y las puntuaciones de GDS a los 24 meses. Los hijos de madres con PON1-108CC presentaron un aumento diez veces mayor en los niveles de DM que se asociaron con una disminución en las puntuaciones de cociente de desarrollo del dominio social. Los hijos de madres con PON1192QQ mostraron un aumento de diez veces en los niveles de DM y DAP que se asociaron con una disminución en las puntuaciones de cociente de desarrollo de motricidad gruesa. |
| Wang y col., 2023 (LWBC)                                        |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                              |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                   | La exposición a DE y DAP se asoció negativamente con puntuaciones de cociente de desarrollo en el dominio social a los 24 meses, cuando se estratificó por sexo, esto se mantuvo en niños pero no niñas. Para DM, DE y DAP no se encontraron asociaciones significativas con las puntuaciones del cociente de desarrollo a los 12 meses de edad.                                                                                                                                                                                                        |
| Wei y col., 2023                                                | China (urbana)      | Mujeres gestantes con $\geq 18$ años, entre 13 y 26 sg, con intención de someterse a seguimiento, planeaban dar a luz en el hospital correspondiente y no tenían ningún impedimento para la comunicación, sin complicaciones en el embarazo (12 meses n=172 y 18 meses n=138).                         | Organofosforados, organoclorados y triazinas | 13-26 sg en suero                                                     | Desarrollo motor y comunicacional                                               | 12 y 18 meses, ASQ-III                                                                            | Se encontraron asociaciones inversas entre la exposición a clorpirifos, mirex, atrazina, dimetipina y el desarrollo de la comunicación, la motricidad gruesa y fina para los 12 y 18 meses. Para los plaguicidas analizados no se encontraron asociaciones con otros dominios de ASQ-III.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Estudios caso-control</b>                                    |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                              |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Christian y col., 2018 (ERAJ y ERAJ-2)                          | USA (urbana)        | Los caso de TEA y control fueron pareados por sexo y edad. Los casos eran de la base de datos de niños diagnosticados con TEA de todo Jamaica. Los controles eran de las escuelas locales y de clínicas cercanas a Kingston (n=298).                                                                   | Organoclorados                               | Desde los 3 meses antes del embarazo hasta la lactancia, cuestionario | TEA versus no TEA.                                                              | Entre 2-8 años, diagnóstico clínico de TEA y cuestionario de comunicación social en grupo control | La exposición materna a plaguicidas mostró tener una probabilidad mayor significativa estadísticamente de desarrollo de TEA en niños.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Jeddy y col., 2018 (ALSPAC) (caso-control anidado a la cohorte) | Inglaterra (urbana) | Pares de madres e hijas del estudio ALSPAC, con niñas con prematura menstruación su prematura menstruación), analizados como cohorte y ponderado en los análisis (n=400).                                                                                                                              | Organoclorados                               | 15 sg en suero                                                        | Desarrollo de habilidades comunicativas                                         | Entre 15 y 38 meses, MCDI                                                                         | Las concentraciones de plaguicidas se asociaron en forma inversa con las puntuaciones de desarrollo comunicativo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                           |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |                                     |                                   |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Juntarawijit y col., 2021 | Tailandia (urbana y rural) | Los niños eran menores de 5 años y participaron del Programa Nacional de Detección del Desarrollo Infantil. Los casos son con retraso sospechado del desarrollo. Los controles fueron niños que asistieron al mismo hospital para el programa y con desarrollo normal. Se excluyeron aquellos con anomalías congénitas o traumatismo craneoencefálico (n=413 casos, n=442 controles).  | Plaguicidas en general | Durante el embarazo en cuestionario | Retraso sospechado del desarrollo | A los 9, 18, 30 y 42 meses, DSPM                                         | Ningún de los tipos de plaguicidas (insecticidas, fungicida etc, butachlor, glifosato, etc) presentaron una probabilidad mayor significante estadísticamente de desarrollar retraso en el desarrollo, aunque mostraron una asociación positiva. |
| Lyall y col., 2013(EMA)   | USA (urbana)               | Se incluyeron las parejas madre-hijo con prenatal de la madre y del recién nacido, sangre prenatales y neonatales. Se constituyeron tres grupos: niños con TEA, discapacidad intelectual y población general usada para los controles pareados por sexo, mes y año de nacimiento con los casos con TEA. Los casos con TEA se clasificaron con y sin discapacidad intelectual (n=1144). | Organoclorados         | Entre 15-19 sg en suero             | TEA y discapacidad intelectual    | Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales, 4.ª edición | La exposición a p,p'-DDE y trans-nonaclor no presentó una mayor probabilidad estadísticamente significativa de desarrollo de TEA, aunque se encontró un aumento no-monótono en el riesgo de discapacidad intelectual con p,p'-DDE.              |

Abreviaturas= n= tamaño de muestra estudiado; MARBLES= Markers of Autism risk in Babies – Learning Early Signs; ERAJ= Investigación epidemiológica sobre el autismo en Jamaica; HOME estudio= ; CHAMACOS estudio= ; SMBCS= Sheyang Mini Birth Cohort Study; INMA= Infancia y medio ambiente proyecto; ALSPAC= Estudio longitudinal Avon de Padres e Hijos; EARLI= ; CHECK= ; EMA= Early markers for autism; MIREC= Maternal infant research on environmental chemicals; MoBa= Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study; LWBC= Laizhou Wan Birth Cohort; TEA= Trastorno del espectro autista; sg= semana gestacional; ADOS= Autism Diagnostic Observation Scale; MSEL= Mullen Scales of Early Learning; BSID= Bayley Scales of Infant and Toddler Development, I-first edition, II-second edition, III-third edition; CDIT= Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers; GDS= Gesell Developmental Schedules; MSCA= McCarthy's Scales of Children Abilities; MacArthur-Bates-CDI= MacArthur-Bates Communicative Development Inventories; WPPSI-III= Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence- III; ASQ= Ages and Stages Questionnaire; PDMS-2= Peabody Developmental Motor. Ed edición; MCDI= Inventario de Desarrollo Comunicativo de MacArthur; DSPM= Developmental and Surveillance and Promotion Manual; TCPy= 3,5,6-tricloro-2-piridinol; IMPY= 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina; 3-PBA=3-fenoxibenzoico ácido; DMTP= dimetilfosfato; DM= tres-dimetil-fosfato; DAP= diacilfosfatos; DMP= dimetilfosfatos; DEP= dietilfosfatos; DDT=Diclorodifeniltricloroetano; DDE=diclorodifenildicloroetileno; HCB= hexachlorobenzene.

\*Población de estudio. Estudio CHAMACOS: las mujeres elegibles tenían <20 semanas de gestación en el momento de la inscripción, eran elegibles para Medi-Cal, tenían ≥ 18 años de edad, hablaban inglés o español y planeaban dar a luz en el Centro Médico, debían no tener diabetes gestacional o preexistente, hipertensión, partos gemelares, mortinatos y recién nacido con muy bajo peso al nacer (< 500 g) (n=377). Estudio Columbia: mujeres no fumadoras de entre 18 y 35 años que se identificaron como de raza afroamericana o de etnia dominicana y que habían residido en el norte de Manhattan o el sur del Bronx durante > 1 año antes del embarazo, sin reporte consumo de drogas ilícitas; diabetes, hipertensión o VIH conocido; o que no tuvieron su primera visita prenatal antes de la semana 20 de gestación. (n=60). Estudio Mount Sinai: primíparas con embarazos únicos que hablarán inglés o español y su primera visita de atención prenatal < 26 semanas gestación, sin diabetes o hipertensión o enfermedad de la tiroides o desarrolló de una complicación grave del embarazo que podría afectar el crecimiento y desarrollo fetal; y que no consumieran más de dos bebidas alcohólicas al día o drogas ilegales (n=234).

<sup>5</sup> La cohorte de Sapporo eran mujeres embarazadas entre 23 y 35 sg que planeaban dar a luz en el Hospital Toho de la ciudad de Sapporo de 2002 a 2005 (n=514). La cohorte de Hokkaido incluye mujeres embarazadas antes de las 13 sg que visitaron uno de los hospitales o clínicas asociadas de tres hospitales universitarios en la prefectura de Hokkaido de 2003 a 2012 (n=20.805).