

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

Maestría en Ciencias en Salud Ambiental
Generación 2013-2015

**Consumo dietético de ácidos grasos poliinsaturados
durante el embarazo y modificación de la asociación
entre la exposición prenatal a p,p'-DDE y el
neurodesarrollo de niños entre 42 y 60 meses de edad**

Artículo

**Para obtener el grado de Maestro en Ciencias en
Salud Ambiental**

Presenta

L.N. Rafael Eduardo Ogaz González

Comité asesor:

Directora: Dra. Lizbeth Teresita López Carrillo

Asesora: Dra. Luisa Elvira Torres Sánchez

Cuernavaca, Morelos.

Enero/2016

**UNO DE LOS SECRETOS PROFUNDOS DE LA VIDA ES QUE TODO LO QUE REALMENTE VALE LA
PENA DE HACER, ES AQUELLO QUE HACEMOS POR LOS DEMÁS.**

LEWIS CARROLL

GRACIAS A MIS MAESTROS Y GUÍAS

**AGRADEZCO PROFUNDAMENTE A MI FAMILIA ENTERA Y A TODOS QUIENES ESTUVIERON PRESENTES EN MIS
TIEMPOS DE ALEGRÍA, CONCENTRACIÓN Y DIFICULTAD. GRACIAS PAPÁ, MAMÁ, MARCOS, ALEX Y ANDRE.**

DEDICO ESTE TRABAJO AL BENEFICIO DE LOS NIÑOS.

Consumo dietético de ácidos grasos poliinsaturados durante el embarazo y modificación de la asociación entre la exposición prenatal a p,p'-DDE y el neurodesarrollo de niños entre 42 y 60 meses de edad

Ogaz RE; Torres-Sánchez L; Schnaas L; Hernández Alcaráz C; Cebrián García ME; López-Carrillo L.

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados, escala de McCarthy, neurodesarrollo, exposición prenatal a DDT.

Autor de correspondencia: Lizbeth López-Carrillo, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad No. 655, col. Santa María Ahuacatlán, CP 62100, Cuernavaca, Morelos, México. Tel: 777-3293000 Ext. 2501. Email: lizbeth@insp.mx.

Resumen

Antecedentes: la evidencia tanto de estudios de intervención y cohortes prospectivas, sugiere que la ingestión de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), favorece el neurodesarrollo infantil; no obstante se desconoce si este beneficio permanece en poblaciones expuestas a neurotóxicos como el bis[p-clorofenil]-1,1,1-tricloroetano (DDT).

Objetivo: evaluar si el consumo dietético materno de AGPI durante el embarazo modifica la asociación negativa de la exposición prenatal a DDT y el neurodesarrollo infantil observado entre los 42 a 60 meses de edad.

Métodos: se analizó la información de 202 niños integrantes de una cohorte perinatal prospectiva realizada en el estado de Morelos, México entre el 2001 y 2009; en quienes se evaluó previamente la asociación entre los niveles séricos maternos prenatales a 2,2-bis(p-clorofenil)-1,1dicloroetileno (DDE), principal metabolito del DDT, y el neurodesarrollo infantil medido a través de la escala de McCarthy. La ingestión materna de AGPI se estimó a partir de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos aplicado al primer y tercer trimestre del embarazo.

Resultados: sólo entre los niños cuyas madres tuvieron una menor ingestión de DHA en el primer trimestre del embarazo se mantuvo el decremento en el desarrollo perceptual β -1.32 (IC-95% -2.45, -0.20; $p_{\text{interacción}} = 0.04$) y motor β -1.73 (IC-95% -3.15, -0.32; $p_{\text{interacción}} = 0.01$) asociados con la exposición prenatal a DDE.

Conclusiones: este es el primer reporte de una interacción significativa DDE x AGPI en el neurodesarrollo infantil. En espera de que estos resultados sean confirmados, evidencian

la posibilidad de que algunos AGPI podrían mitigar el daño en el neurodesarrollo producido por neurotóxicos.

Introducción

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) son nutrimentos esenciales que participan en la modulación de los impulsos nerviosos y constituyen cerca del 20 al 25% del total de los ácidos grasos presentes en el cerebro (1, 2). Durante el embarazo los AGPI participan en la neurogénesis, neurotransmisión y protección contra el estrés oxidativo (3).

El ácido α -linolénico (ALA) y el linoleico (LA) son respectivamente los ácidos grasos n-3 y n-6 más comunes de la dieta, cuyos metabolitos de cadenas más largas, incluyen a los ácidos: eicosapentaenoico (EPA), docosapentaenoico (DPA) y docosahexaenoico (DHA) y araquidónico (ARA) (2). La principal fuente dietética de los ácidos grasos n-3 es el consumo de pescado y en menor medida de algunos aceites vegetales (linaza, soya, canola y nuez). Por su parte la ingestión de carne, huevos y de aceites provenientes del maíz y de cártamo constituyen las fuentes más importante de n-6 (4, 5). El feto recibe los AGPI de la dieta materna a través de difusión placentaria (6) y durante la vida postnatal la lactancia materna constituye la fuente principal de AGPI para el recién nacido (7).

Los resultados provenientes de estudios de intervención y cohortes prospectivas, sugiere que la ingestión de los AGPI, en particular el DHA, favorece el neurodesarrollo infantil (8).

Por su parte, la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados es sugestiva pero no concluyente en cuanto al beneficio de la suplementación de AGPI durante el embarazo y/o la lactancia, en el neurodesarrollo infantil (9).

Nuestro grupo de investigación reportó que la concentración sérica materna de 2,2-bis(p-clorofenil)-1,1dicloroetileno (DDE) que es el principal metabolito del bis[p-clorofenil]-1,1,1-tricloroetano (DDT), produjo una reducción significativa en el índice cognitivo

general (IGC), así como en los componentes numérico, verbal y de memoria de la escala McCarthy de habilidades infantiles (MCSA por sus siglas en inglés) entre los 42 y 60 meses de edad (10). El objetivo del presente estudio fue evaluar si el consumo dietético materno de AGPI durante el embarazo modifica la asociación negativa de la exposición prenatal a DDE durante y el neurodesarrollo infantil entre los 42 a 60 meses de edad.

Materiales y Métodos

Entre enero del 2001 y junio del 2009, se condujo un estudio de cohorte prospectiva perinatal con el objetivo de evaluar la asociación entre la concentración sérica materna prenatal de DDE y el neurodesarrollo infantil. La información detallada sobre el ensamblaje y seguimiento de la cohorte fue publicada previamente (10-12). De forma breve, se identificaron 1,585 mujeres durante las pláticas prenupciales requeridas para llevar a cabo el matrimonio civil en cuatro municipios del estado Morelos, México. Los criterios de elegibilidad incluyeron: mujeres sin antecedentes de enfermedades crónicas y que no estuvieran recibiendo tratamiento con anticonvulsivos. A las mujeres que aceptaron participar (n=996) se les realizó una entrevista acerca de sus características sociodemográficas, reproductivas y dietéticas, y fueron contactadas cada 8 semanas con el fin de detectar tempranamente un embarazo. De esta forma, 517 mujeres resultaron embarazadas y se siguieron trimestralmente a lo largo del embarazo, con la finalidad de conocer la evolución del mismo, las características de su dieta y tomar muestras de sangre para la determinación de DDT. Al final del embarazo, 442 mujeres permanecieron en la cohorte (75 pérdidas en el seguimiento = 14.5%). Del total de nacimientos, 401 niños se consideraron elegibles (41 no elegibles), de acuerdo a los siguientes criterios: no

prematuros (≥ 37 semanas), peso al nacer ≥ 2 Kg, no parto gemelar, ausencia de atrofia cerebral o defectos congénitos o asfixia perinatal. Los niños fueron seguidos por 5 años para evaluar su crecimiento (peso y talla) y desarrollo neuroconductual (1, 3, 6, 12, 24, 30, 42, 48, 54 y 60 meses de edad). Al primer mes de vida se perdió el 8.7% de los niños (35/401); del 1 a 12 meses, el 8.5% (31/366); a los 24 meses el 10.7% (36/335); a los 42 meses el 7.0% (21/299); y a los 60 meses el 2.5% (7/278). De un total de 271 que permanecieron después de 5 años de seguimiento, se incluyeron para fines de este reporte (n=202) aquellos que cumplieron con los siguientes criterios: al menos una medición de DDE en suero materno durante el embarazo, al menos una evaluación de la dieta materna durante el primer o tercer trimestre del embarazo y al menos dos evaluaciones de neurodesarrollo infantil entre los 42 y 60 meses de edad.

Este estudio contó con la aprobación por parte del Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud Pública.

Neurodesarrollo Infantil

Para evaluar el neurodesarrollo infantil entre los 42 y 60 meses, se utilizó la escala McCarthy de habilidades infantiles (MCSA por sus siglas en inglés McCarthy Scales of Children's Abilities). Este instrumento evalúa el desarrollo cognitivo y motor a través de 5 sub-escalas: perceptual, numérica, verbal, motor y memoria. A su vez al sumar las sub-escalas perceptual, verbal y numérica, se conforma el índice cognitivo general (IGC) que es equivalente al coeficiente intelectual provisto por otras pruebas. En este estudio se utilizó la versión del MCSA en español validada en España. Como referencia se considera una puntuación media de 100 ± 16 puntos para el IGC y de 50 ± 10 puntos para los demás

componentes. La prueba fue aplicada por 3 psicólogas quienes desconocían la condición de exposición prenatal a DDE y el consumo materno de ácidos grasos durante el embarazo (13, 14). Ellas obtuvieron una reproducibilidad inter-observador de 0.99 (10).

Consumo dietético de ácidos grasos omegas 3 y 6.

La ingestión dietética diaria de los ácidos grasos ALA, EPA, DPA, DHA, LA y ARA se evaluó a través de un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos validado (15), el cual, se aplicó en el 1er y 3er trimestre del embarazo. El instrumento consta de porciones predeterminadas de 92 alimentos y 7 platillos típicos con opciones de frecuencia de consumo desde nunca, hasta 6 veces por día. Para cada uno de los alimentos se obtuvo el contenido de los ácidos grasos y otros nutrimentos de interés (folato, vitamina B12, colina, hierro y zinc), reportado en las tablas de referencia de composición nutrimental de alimentos No. 20 del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés) (16). La ingestión diaria de nutrimentos se ajustó por energía mediante el método de residuales descrito previamente (17).

Determinación de 2,2-bis(p-clorofenil)-1,1dicloroetileno (DDE)

La concentración de DDE en suero materno se determinó mediante cromatografía de gases con detector de captura de electrones, con un límite de detección de 0.05 ng/mL. Los resultados se reportaron en base húmeda (ng/ml) y en base lípida (ng/g). Los procedimientos detallados, incluyendo el control de calidad, fueron descritos previamente (10).

Escala de HOME

La calidad de la estimulación que recibe el niño en el hogar, se evaluó a los 6 y 30 meses de edad del niño(a) por medio de la prueba Observación del Hogar para la Medición del Ambiente (Home Observation for Measurement of Environment, HOME). La evaluación incluye la comunicación e interacción con el niño, el tipo de juguetes disponibles, así como el desarrollo de eventos específicos que ocurren en el hogar con un puntaje máximo de 45 (18).

Coeficiente intelectual materno:

El coeficiente intelectual (IQ) materno se midió mediante la versión en español de la prueba de la prueba de inteligencia WAIS por sus siglas en inglés, (Wechsler Adult Intelligence Scale) (19).

Análisis estadístico

Se describieron las características de interés de la población de estudio con medidas de tendencia central y dispersión, y se compararon con aquellas disponibles de los no participantes por medio de Kruskal-Wallis y Chi².

Se comparó la ingestión de ácidos grasos, vitaminas y minerales entre el primer y tercer trimestre por medio de la prueba de Wilcoxon. Se estimó el porcentaje de madres con una ingestión de AGPI menor a la recomendada por el IOM por sus siglas en inglés (Institute of Medicine). Así mismo utilizando como referencia las tablas del Instituto Nacional de la Nutrición, se identificaron las madres con una ingestión menor de vitaminas y minerales. Como referencia para la razón n-6/n-3 se tomó la sugerida por la Organización Mundial de la Salud (20-22).

La asociación entre el consumo de los ácidos grasos en el primer y tercer trimestre del embarazo con cada uno de los componentes de la escala de McCarthy, se evaluó mediante modelos independientes de regresión de efectos mixtos. La parte aleatoria incluyó el intercepto de cada sujeto y la trayectoria de la escala McCarthy a través de la edad del niño (42, 48, 54 y 60 meses). La heterocedasticidad se ajustó especificando la estructura de los errores residuales dentro de los grupos del nivel más bajo del modelo y asumiendo que dichos efectos son independientes, con distribución normal, pero con una varianza distinta para cada edad en que el niño se evaluó. En la parte fija del modelo se incluyeron como covariables el consumo dietético de energía, la escala HOME, el IQ y la lactancia materna.

De la misma forma se utilizaron modelos de regresión de efectos mixtos, para determinar si la ingestión prenatal de ácidos grasos modifica la asociación previamente observada entre el DDE materno durante el tercer trimestre del embarazo y el desarrollo neuroconductual. En los mismos, se incluyó la concentración de DDE con una transformación con logaritmo base 2, de tal forma que el coeficiente de regresión respectivo se traduce como el cambio observado en cada índice del neurodesarrollo por cada doble incremento de DDE. Las covariables consideradas fueron aquellas previamente reportadas para cada componente de McCarthy en el artículo original (Torres-Sanchez et al. 2013) y son: edad y educación materna (años), IQ materno, estado civil de la pareja a la edad de 4 años del niño (unidas si/no), escala HOME (a los 6 meses de edad), tipo de nacimiento (cesárea o parto natural), edad gestacional (semanas), sexo, peso (kg) y talla al nacer (cm) o al momento de la evaluación del niño, lactancia (no, ≤ 12 semanas y > 12

semanas) y asistencia a guardería (si/no). Adicionalmente en este reporte, se evaluaron como potenciales confusores la ingestión dietética de vitamina B12 (μg), folato (μg), colina (mg), hierro (mg) y zinc (mg), al primer y tercer trimestre del embarazo, los cuales fueron añadidos individualmente a modelos basales para cada componente de McCarthy, ajustados solo por el consumo energético total (Kcal) y la edad del niño al momento de la evaluación, de la misma forma, en este reporte se evaluó como potencial confusor la talla estandarizada del niño de acuerdo a la edad al momento de la prueba del neurodesarrollo (23). Aquellas variables que modificaron en más del 10% los estimadores basales respectivos en cualquiera de los trimestres, se sumaron a las covariables incluidas en los modelos correspondientes del estudio original. Finalmente, los modelos incluyeron un término multiplicativo de interacción DDE x ácido graso (categorizado por encima y debajo de la mediana), se consideró como punto de corte de significancia una $p < 0.05$

El diagnóstico del modelo incluyó la evaluación del supuesto de normalidad en la distribución de los residuales en forma gráfica y mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los valores predichos de los modelos fueron graficados contra los residuales estandarizados para evaluar la heterocedasticidad y linealidad de las estimaciones. Durante la etapa de diagnóstico, se identificaron dos valores fuera de rango, los cuales afectaron sólo el ajuste del modelo del componente motor, estos folios se excluyeron y se corrió un modelo final sin ellos.

Se realizó un re-muestreo a 100 replicaciones de los datos a partir de la técnica de bootstrap. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata/IC 13.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) para Windows.

Resultados

Los niños incluidos en este análisis fueron hijos de padres jóvenes, con escolaridad promedio aproximada de 10 años y cuyas madres tuvieron un coeficiente intelectual promedio de 87.1. El antecedente de lactancia mayor o igual a 12 semanas fue reportado para el 72.8% de los niños y cerca del 36% de ellos asistían a la guardería a los 48 meses de edad. En cuanto a las características del hogar, el 46.5% de las familias tuvieron una organización nuclear y el 11.9% de los niños tenían una calidad del ambiente en el hogar considerada como baja de acuerdo a la puntuación en la escala HOME. La mediana de DDE en suero materno del tercer trimestre de embarazo fue de 9.2 ng/mL que correlacionó significativamente con los dos trimestres anteriores tanto en base lípida como en base húmeda (Cuadro 1).

Durante el primer trimestre, la mayoría de las mujeres reportó una ingestión por debajo de la RDA de hierro, zinc, folato y colina. El cambio en la ingestión de ácidos grasos, vitaminas y minerales entre el primer y tercer trimestre fue estadísticamente significativo, excepto para el DPA (Cuadro 2).

Se identificaron asociaciones positivas, significativas entre el consumo dietético de DPA y DHA del primer trimestre y algunos componentes del neurodesarrollo en contraste con las asociaciones negativas con la razón n-6/n-3 (Cuadro 3).

La magnitud, dirección y significancia de las asociaciones entre las concentraciones séricas maternas de DDE y el neurodesarrollo entre los 42 y 60 meses de edad, se mantuvieron al ajustar por los ácidos grasos significativamente asociados con el neurodesarrollo. Solo se identificó una interacción antagónica entre el consumo dietético de DHA y la exposición

prenatal a DDE de tal forma que, entre los niños cuyas madres tuvieron una menor ingestión de DHA en el primer trimestre del embarazo se mantuvo el decremento en el desarrollo perceptual β -1.32 (IC-95% -2.45, -0.20; $p_{\text{interacción}} = 0.04$) y motor β -1.73 (IC-95% -3.15, -0.32; $p_{\text{interacción}} = 0.01$) asociados con la exposición prenatal a DDE (Cuadro 4, Figura 1).

Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue que el consumo dietético de DHA durante el primer trimestre del embarazo, podría mitigar el daño en el neurodesarrollo infantil entre los 42 y 60 meses de edad, asociado a la exposición prenatal a DDT.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la interacción entre la ingestión dietética de ácidos grasos y la exposición prenatal a DDT sobre el neurodesarrollo infantil. No obstante, nuestros resultados son consistentes con los encontrados en una cohorte de 1,265 binomios madre-hijo, donde se evaluó la exposición prenatal a metil-mercurio (HgMe) y la ingestión a AGPI durante el embarazo. En la misma, se identificó una reducción en el desarrollo motor a los 20 meses de edad por la exposición HgMe, la cual no se mantuvo en los niños de madres con una mayor ingesta de n-3 totales y una menor razón n-6/n-3 (24). Esto evidencia por una parte la escasa información disponible sobre las interacciones AGPI x neurotóxicos y por la otra, la necesidad de que los resultados de los estudios previamente descritos sean confirmados en otras poblaciones.

En el presente estudio también se observó que el DDE confundió la mayoría de las asociaciones entre los AGPI y diversos componentes de las MCSA, ya que al comparar el

estimador crudo correspondiente vs. el ajustado por DDE, hubo un cambio mayor al 10% (información no incluida). Lo anterior sugiere una correlación entre las fuentes de exposición a los AGPI y al DDT en nuestra población de estudio.

El DDT es un compuesto lipofílico, con alta persistencia en el ambiente, una vida media de ~10 años (25) que fue ampliamente utilizado en México hasta 1997 (26), en particular en la zona donde se realizó este estudio, donde el paludismo es endémico (27). Debido a su alta lipofilidad, se acumula en compartimientos grasos incluyendo la capa lipídica neuronal. Prenatalmente la exposición al DDT ocurre a través de la placenta, mientras que la leche materna constituye la principal fuente de exposición infantil postnatal. Además de la vía inhalatoria y dérmica, el consumo de alimentos con contenido de grasa es una fuente de exposición no solo al DDT sino también a AGPI (28). En un estudio previo realizado en mujeres embarazadas en la misma zona de estudio se detectó que las principales fuentes dietéticas de DHA son: el consumo de pollo, huevo, pescado fresco y atún enlatado (5) y algunos de ellos también son fuente de exposición a DDT (29).

Adicionalmente en nuestro estudio, al ajustar por DDE, se identificaron asociaciones positivas no significativas entre la ingestión de varios AGPIs y los componentes general, motor y de memoria de McCarthy (información no incluida). Lo cual es consistente con los resultados del desarrollo mental y motor evaluados con la misma escala, en hijos de mujeres españolas expuestas a DDT, con un consumo de pescado > 2-3 veces por semana (30). Es posible que a este respecto, la falta de significancia de nuestros resultados sea explicada por un menor tamaño muestral (aproximadamente 400 niños cohorte española vs. 200 niños cohorte mexicana).

A nivel neuronal, el DHA y el DDT confluyen en las vías de inflamación y el estrés oxidativo. El DDT reduce los niveles de fosfolípidos en la capa de mielina (31) lo cual incrementa el estrés oxidativo. Mientras que el DHA funciona como sustrato para la formación de agonistas antiinflamatorios y neuroprotectores (resolvinas y protectinas de la serie D), participa en la inhibición de la transcripción de mediadores de inflamación como el factor Nk-B y reduce la formación de carbonilos proteicos y especies reactivas de oxígeno (32). Adicionalmente, el déficit de DHA durante la gestación reduce la expresión del factor de crecimiento nervioso, el tamaño y la arborización neuronal (33). Durante la etapa fetal el DHA se acumula en la corteza cerebral y los ganglios basales (34) y tiene un papel crucial en la modulación del voltaje, mediado por el intercambio de iones en la membrana neuronal a nivel de la corteza cerebral y del cerebelo (35). En contraste, el DDT disminuye la tasa de clausura en los canales de sodio, lo cual hiper-excita a las células nerviosas y puede desencadenar la liberación de neurotransmisores (28) como GABA (36) que a su vez tiene un papel fundamental en el control de la proliferación celular, la migración de neuroblastos y maduración de las dendritas (37).

Existen algunas consideraciones metodológicas para interpretar nuestros resultados. Tanto las mujeres participantes en el estudio como las que se perdieron en el seguimiento, tuvieron niveles de consumo muy por debajo de 250 mg/día de DHA, que algunos autores señalan como saludable (38). Si bien podríamos tener una subestimación del consumo de DHA por una insuficiente sensibilidad de nuestro cuestionario de frecuencia de consumo, nuestros resultados son similares a los reportados en un estudio previo también realizado en mujeres embarazadas en la misma zona de estudio (5).

Adicionalmente, en México según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006, el 99% de la población adulta presenta un consumo por debajo de las recomendaciones para el total de ácidos grasos n-3 (39), lo que concuerda con lo observado en las mujeres participantes, y reduce la probabilidad de haber tenido una muestra atípica bajo estudio. Así mismo, es importante considerar que nuestros resultados pueden estar subestimados por el error aleatorio inherente a la utilización de cuestionarios de frecuencia de consumo. No obstante, debido a que las psicólogas participantes en el estudio, desconocieron el estado nutricional de las madres participantes en el embarazo, es prácticamente nula la probabilidad de que nuestros resultados estuvieran distorsionados en cualquier dirección por un error diferencial. Pese a que nuestros resultados fueron controlados por diversos factores confusores, una limitación importante es la ausencia de información sobre la ingestión dietética por parte de los niños. Finalmente, debido al reducido tamaño muestral, no es posible descartar que además del DHA existan otras interacciones de DDT x AGPI.

En espera de que estos resultados sean confirmados, evidencian la posibilidad de que algunos AGPI puedan mitigar el daño en el neurodesarrollo producido por neurotóxicos.

Referencias bibliográficas

1. Belkind-Gerson J, Carreón-Rodríguez A, Contreras-Ochoa C, Estrada-Mondaca S, Parra-Cabrera M. Fatty acids and neurodevelopment. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2008;47:S7-S9.
2. Jumpsen J, Clandinin MT. Brain Development: Relationship to dietary Lipid and Lipid Metabolism: AOCS; 1995. 117 p.
3. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* 2007;137(4):855-9.
4. Molendi-Coste O, Legry V, Leclercq IA. Why and how meet n-3 PUFA dietary recommendations? *Gastroenterology Research and Practice.* 2011;2011:11.
5. Parra-Cabrera S, Stein AD, Wang M, Martorell R, Rivera J, Ramakrishnan U. Dietary intakes of polyunsaturated fatty acids among pregnant Mexican women. *Matern Child Nutr.* 2011;7(2):140-7.
6. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *Journal Perinat Med.* 2007;35(S1):S5-S11.
7. Fleith M, Clandinin M. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci.* 2005;45(3):205-29.
8. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem Jr N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostag Leukotr Ess.* 2010;82(4):305-14.
9. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Brit J Nutr.* 2012;107(S2):S85-S106.
10. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrián ME, Osorio-Valencia E, del Carmen Hernández M, et al. Prenatal p, p-DDE Exposure and Neurodevelopment among Children 3.5–5 Years of Age. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):263.

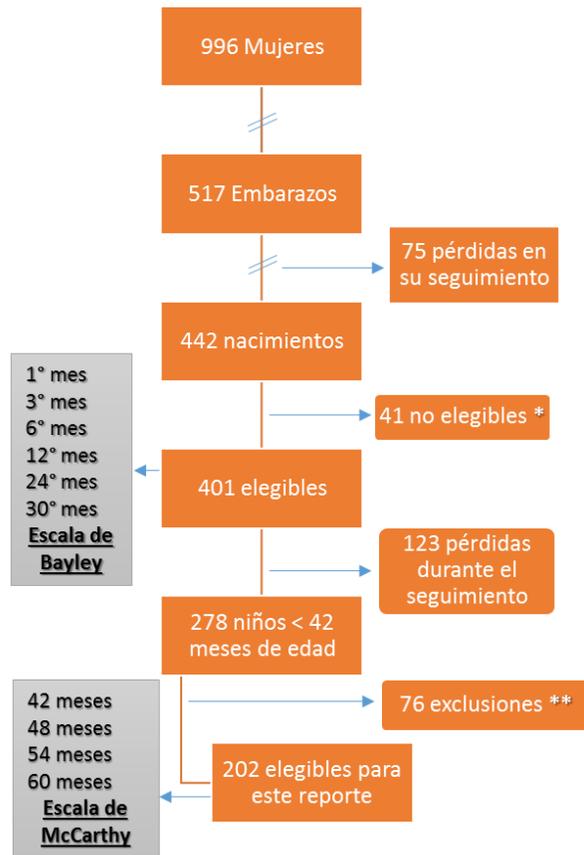
11. Torres-Sánchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrián ME, Osorio E, del Carmen Hernández M, et al. In utero p, p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect.* 2007:435-9.
12. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Cebrián M, Hernández MdC, Valencia E, García Hernández R. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology.* 2009(30):1162-5.
13. McCarthy D. Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para Niños. 8 ed. Madrid: TEA Ediciones, S.A.; 2006. 275 p.
14. Goldstein G, Hersen M. Handbook of psychological assessment. NewYork: Pergamon; 1984.
15. Galván-Portillo M, Torres-Sánchez L, Hernández-Ramírez RU, Anaya-Loyola MA. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to estimate folate intake in a Mexican population. *Salud Pública México.* 2011;53(3):237-46.
16. USDA. Food and Nutrient Database for Dietary Studies 2011-2012. 2011; Available from: http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400530/pdf/fndds/fndds_2011_2012.pdf; <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=12068>.
17. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(4):1220-8.
18. Totsika V, Sylva K. The home observation for measurement of the environment revisited. *Child and Adolescent Mental Health.* 2004;9(1):25-35.
19. Wechsler D. WAIS-Español. Escala de Inteligencia para Adultos. México, D.F.: El Manual Moderno, S.A.; 1981.

20. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients): The National Academies Press (NAP); 2005.
21. FAO/WHO (Food and Agricultural Organization/World Health Organization). General conclusions and recommendations of the consultation. In: Fats and Oils in Human Nutrition. FAO. 1995:3-7.
22. R. HB, Casanueva E, Rosado JL, Aguilar-Salinas CA, Kaufer-Horwitz M. Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. Bases fisiológicas. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. México Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.; 2008. 664 p.
23. WHO (World Health Organization). WHO Anthro para computadoras personales. Ginebra: WHO; 2009.
24. Strain J, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 months of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):530-7.
25. Wolff MS, Anderson HA, Britton JA, Rothman N. Pharmacokinetic variability and modern epidemiology—the example of dichlorodiphenyltrichloroethane, body mass index, and birth cohort. *Cancer Epidem Biomar.* 2007;16(10):1925-30.
26. CCA (Comisión para la Cooperación Ambiental de América del Norte). Historia del DDT en América del Norte a 1997 y presentación del secretario salud de México, 1996. Montreal (Quebec): CCA; 2001. p. 1-9.
27. CDC. Malaria Worldwide. Atlanta, GA: CDC; 2012 [cited 2014 06/Abr]; Available from: http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/index.html.

28. ATSDR. Toxicological profile for DDT, DDE, DDD. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.; 2002 [16/02/2014]; Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=81&tid=20>.
29. Torres-Arreola L, López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Cebrián M, Rueda C, Reyes R, et al. Levels of dichloro-dyphenyl-trichloroethane (DDT) metabolites in maternal milk and their determinant factors. *Arch Environ Health*. 1999;54(2):124-9.
30. Mendez MA, Torrent M, Julvez J, Ribas-Fitó N, Kogevinas M, Sunyer J. Maternal fish and other seafood intakes during pregnancy and child neurodevelopment at age 4 years. *Public Health Nutr*. 2009;12(10):1702-10.
31. Sanyal S, Agarwal N, Subrahmanyam D. Effect of acute sublethal and chronic administration of DDT (chlorophenotane) on brain lipid metabolism of rhesus monkeys. *Toxicol Lett*. 1986;34(1):47-54.
32. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotram*. 2004;21(10):1457-67.
33. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*. 2003;143(4):1-8.
34. Diau G-Y, Hsieh AT, Sarkadi-Nagy EA, Wijendran V, Nathanielsz PW, Brenna JT. The influence of long chain polyunsaturate supplementation on docosahexaenoic acid and arachidonic acid in baboon neonate central nervous system. *BMC Med*. 2005;3(1):11.
35. Boland LM, Drzewiecki MM. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels. *Cell Biochem Biophys*. 2008;52(2):59-84.
36. Nicholson RA, Wilson RG, Potter C, Black M. *Pesticide chemistry: human welfare and the environment*: Pergamon Press; 2013. 569 p.

37. Represa A, Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends Neurosci.* 2005;28(6):278-83.
38. Campoy C, Cabero L, Sanjurjo P, Serra-Majem L, Anadón A, Morán J, et al. Actualización, recomendaciones y consenso sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la gestación, lactancia y primer año de vida. *Med Clin.* 2010;135(2):75–82.
39. Ramírez-Silva I, Villalpando S, E Moreno-Saracho J, Bernal-Medina D. Fatty acids intake in the Mexican population. Results of the National Nutrition Survey 2006. *Nutr Metab.* 2011;8(33).

Cohorte perinatal Morelos 2001-2009.



* Gemelos, atrofia cerebral, prematuros, muerte neonatal, hipotiroidismo congénito, asfixia perinatal o peso al nacer <2 kg.
 ** < 2 evaluaciones McCarthy

Cuadro 1. Características seleccionadas de la población de estudio (n=202)

Característica		
Materna		
Edad (años)	Media ± DE	21.9 ± 3.9
Escolaridad (años)	Media ± DE	10.6 ± 3.1
Trabajo remunerado (Si)	%	47.5
Coficiente intelectual	Media ± DE	87.1 ± 11.2
Paterna		
Edad (años)	Media ± DE	24.8 ± 5.1
Escolaridad (años)	Media ± DE	10.8 ± 3.2
Infantil		
Edad gestacional (semanas)	Media ± DE	39.3 ± 1.4
Cesárea	%	55.0
Varones	%	57.9
Peso al nacer (g)	Media ± DE	3,300.0 ± 500.0
Talla al nacer (cm)	Media ± DE	50.3 ± 2.3
Lactancia materna	%	
Nunca		7.4
≤ 12 semanas		19.8
≥ 12 semanas		72.8
Talla/Edad (Z-score < 2 DE) ^a	%	
42 meses		1.5
48 meses		2.4
54 meses		1.1
60 meses		1.2
Guardería (Si) ^b	%	35.6
Familiares		
Familia nuclear	%	46.5
HOME	Media ± DE	30.4 ± 4.5
< 25 puntos	%	11.9
DDE ^c		
	P ₅₀ (P ₁₀ -P ₉₀)	
1 ^{er} trimestre		
ng/mL		7.6 (1.8-23.1)
ng/g		1,255.5 (259.3-4,964.2)
2 ^{do} trimestre		
ng/mL		8.3 (1.3-23.4)
ng/g		1,145.1 (154.4-2,857.1)
3 ^{er} trimestre		
ng/mL		9.2 (1.7-29.2)
ng/g		815.5 (153.2-2,919.0)

^a 42 meses n=138, 48 meses n=169, 54 meses n=176, 60 meses n=162

^b A los 48 meses de la evaluación.

^c 1^{er} trimestre n = 176, 2^{do} trimestre n = 122, 3^{er} trimestre n = 143.

P<0.05 Spearman DDE (ng/mL): 1er vs. 2do = 0.58; 1er vs. 3er = 0.47; 2do vs. 3er = 0.67.

P<0.05 Spearman DDE (ng/g): 1er vs. 2do = 0.59; 1er vs. 3er = 0.53; 2do vs. 3er = 0.65.

Cuadro 2. Consumo dietético diario de ácidos grasos poliinsaturados y nutrientes seleccionados durante el embarazo ^a

Nutrientes	Trimestre			
	Primero		Tercero	
	Mediana (P ₁₀ - P ₉₀)		< RDA (%)	
Ácidos grasos				
<i>Omega 6 ^b</i>				
Linoleico (gr)	17.3 (7.1 - 33.1)	26.1 (17.8 - 35.9)*	36.0	0.0
Araquidónico (mg)	80.2 (27.2 - 179.7)	85.7 (36.9 - 141.7)*	N.I. ^c	N.I. ^c
<i>Omega 3 ^b</i>				
α-linolénico (gr)	1.1 (0.4 - 3.0)	2.3 (1.5 - 3.3)*	56.5	4.5
Eicosapentaenoico (mg)	9.4 (1.8 - 22.5)	8.8 (1.9 - 21.3)*	N.I. ^c	N.I. ^c
Docosapentaenoico (mg)	4.2 (1.1 - 10.1)	4.3 (1.2 - 10.0)	N.I. ^c	N.I. ^c
Docosahexaenoico (mg)	35.1 (8.2 - 75.9)	31.2 (8.8 - 65.2)*	N.I. ^c	N.I. ^c
<i>n-6/n-3 ^d</i>	12.6/1 (8.5/1 - 24.0/1)	11.0/1 (9.2/1 - 14.4/1)*	62.0	49.8
Vitaminas ^e				
Folato (μg)	291.9 (150.8 - 472.4)	445.1 (268.7 - 736.1)*	84.0	39.2
Vitamina B12 (μg)	3.6 (1.3 - 8.4)	4.7 (2.4 - 9.9)*	23.5	6.5
Colina (mg)	256.3 (138.5 - 446.6)	323.8 (220.7 - 480.9)*	91.0	83.9
Minerales ^e				
Hierro (mg)	11.0 (5.6 - 18.3)	15.9 (10.5 - 24.8)*	98.0	96.0
Zinc (mg)	8.8 (4.2 - 15.1)	12.5 (7.9 - 17.7)*	86.5	64.8
Energía (kilocalorías)	1,799.8 (934.4 - 2,842.4)	2,625.6 (1,780.2 - 3,604.9)*	N.A ^f	N.A ^f

^a Primer trimestre n=200; tercer trimestre n=199.

^b Recomendaciones dietéticas diarias (RDA) del IOM (Institute of Medicine): Linoleico 13 gr, α-linolénico 1.4 gr.

^c N.I. No información

^d Ácido linoleico / ácido α-linolénico; RDA de la Organización Mundial de la Salud: de 5/1 a 10/1; el 62.0 y el 49.8% respectivamente tuvieron una razón n-6/n-3 > 10/1

^e RDA del Instituto Nacional de la Nutrición: Folato 400.0 μg, Vitamina B12 2.0 μg, Colina 450.0 mg, Hierro 28.0 mg, Zinc 14.0 mg.

^f No aplica

* 1^{er} trimestre Vs 3^{er} trimestre P < 0.05

Cuadro 3. Consumo dietético de ácidos grasos poliinsaturados durante el primer y tercer trimestre del embarazo y neurodesarrollo entre los 42 y 60 meses (McCarthy).

McCarthy		Alfa linolénico (ALA)	Linoleico (LA)	Eicosapentaenoico	Docosapentaenoico	Docosahexaenoico	Araquidónico	LA/ALA
		g/día	g/día	mg/día	mg/día	mg/día	mg/día	
		β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)
1er Trimestre (n=199)	General	0.97 (-0.49, 2.43)	0.06 (-0.12, 0.23)	0.07 (-0.07, 0.20)	0.31 (0.00, 0.62)*	0.03 (-0.02, 0.08)	-0.01 (-0.03, 0.02)	-0.23 (-0.47, 0.02)
	Perceptual	0.81 (-0.08, 1.70)	0.06 (-0.05, 0.17)	0.04 (-0.05, 0.12)	0.14 (-0.05, 0.33)	0.01 (-0.02, 0.04)	-0.01 (-0.02, 0.01)	-0.16 (-0.31, -0.02)*
	Númérico	0.47 (-0.52, 1.46)	0.04 (-0.08, 0.15)	0.05 (-0.04, 0.14)	0.17 (-0.04, 0.38)	0.03 (0.00, 0.06)*	0.00 (-0.01, 0.02)	-0.09 (-0.26, 0.07)
	Verbal	0.48 (-0.44, 1.39)	0.02 (-0.08, 0.13)	0.05 (-0.03, 0.14)	0.20 (0.01, 0.40)*	0.02 (-0.01, 0.05)	0.00 (-0.01, 0.01)	-0.13 (-0.28, 0.03)
	Memoria	0.33 (-0.54, 1.19)	0.01 (-0.10, 0.11)	0.05 (-0.03, 0.13)	0.18 (0.00, 0.36)*	0.02 (0.00, 0.05)*	0.00 (-0.01, 0.01)	-0.10 (-0.25, 0.04)
	Motor	0.85 (-0.13, 1.83)	0.03 (-0.08, 0.15)	-0.06 (-0.15, 0.03)	-0.06 (-0.27, 0.15)	-0.02 (-0.05, 0.01)	-0.01 (-0.03, 0.00)	-0.18 (-0.34, -0.01)*
3er Trimestre (n=198)	General	-1.19 (-3.66, 1.28)	-0.03 (-0.34, 0.27)	0.03 (-0.09, 0.15)	0.16 (-0.16, 0.47)	0.01 (-0.04, 0.06)	-0.03 (-0.07, 0.01)	0.53 (-0.21, 1.27)
	Perceptual	-0.4 (-1.9, 1.11)	0.02 (-0.17, 0.2)	0.04 (-0.04, 0.11)	0.12 (-0.07, 0.31)	0.01 (-0.02, 0.04)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.29 (-0.16, 0.74)
	Númérico	-1.04 (-2.7, 0.62)	-0.05 (-0.26, 0.15)	0.01 (-0.07, 0.09)	0.06 (-0.15, 0.27)	0 (-0.03, 0.04)	-0.02 (-0.04, 0.01)	0.41 (-0.09, 0.91)
	Verbal	-0.89 (-2.43, 0.66)	-0.05 (-0.24, 0.14)	0.04 (-0.04, 0.11)	0.13 (-0.06, 0.33)	0.01 (-0.02, 0.04)	-0.02 (-0.05, 0)	0.29 (-0.18, 0.75)
	Memoria	-0.85 (-2.28, 0.59)	-0.04 (-0.22, 0.14)	0.01 (-0.05, 0.08)	0.04 (-0.14, 0.21)	0.01 (-0.02, 0.03)	-0.01 (-0.03, 0.01)	0.25 (-0.18, 0.68)
	Motor	0.44 (-1.23, 2.11)	0.1 (-0.11, 0.3)	-0.05 (-0.13, 0.03)	-0.06 (-0.27, 0.15)	-0.02 (-0.06, 0.01)	-0.03 (-0.05, 0)	0.01 (-0.5, 0.50)

a Ajustados por: edad al momento de la evaluación, energía, HOME, IQ y lactancia materna

* P < 0.05

Cuadro 4. Concentración sérica materna de DDE (ng/mL) y neurodesarrollo entre los 42 y 60 meses (McCarthy) ajustados por el consumo dietético prenatal de ácidos grasos seleccionados (mg/día).

McCarthy	DDE β^b (IC 95%)	1er Trimestre (n=142) ^a			3er Trimestre (n=143) ^a		
		Ajustado por:			Ajustado por:		
		Docosapentaenoico β^b (IC 95%)	Docosahexaenoico β^b (IC 95%)	Razón n-6/n-3 β^b (IC 95%)	Docosapentaenoico β^b (IC 95%)	Docosahexaenoico β^b (IC 95%)	Razón n-6/n-3 β^b (IC 95%)
General	-1.37 (-2.56, -0.19) ^{c*}	-1.53 (-2.72, -0.33) ^{i*}	-1.53 (-2.74, -0.31) ^{i*}	-1.57 (-2.78, -0.36) ^{i*}	-1.54 (-2.68, -0.40) ^{j*}	-1.57 (-2.73, -0.41) ^{j*}	-1.57 (-2.73, -0.41) ^{j*}
Perceptual	-0.41 (-1.18, 0.36) ^d	-0.46 (-1.20, 0.29) ⁱ	-0.45 (-1.20, 0.30) ^{i†}	-0.47 (-1.21, 0.28) ⁱ	-0.54 (-1.26, 0.17) ^j	-0.56 (-1.28, 0.16) ^j	-0.56 (-1.28, 0.16) ^j
Numérico	-0.88 (-1.67, -0.10) ^{e*}	-0.92 (-1.73, -0.11) ^{k*}	-0.93 (-1.75, -0.11) ^{k*}	-0.95 (-1.77, -0.13) ^{k*}	-0.99 (-1.74, -0.24) ^{k*}	-1.01 (-1.76, -0.25) ^{k*}	-1.02 (-1.77, -0.26) ^{k*}
Verbal	-0.84 (-1.63, -0.05) ^{f*}	-0.90 (-1.69, -0.11) ^{l*}	-0.91 (-1.71, -0.12) ^{l*}	-0.92 (-1.71, -0.12) ^{l*}	-1.02 (-1.76, -0.29) ^{l*}	-1.04 (-1.79, -0.29) ^{l*}	-1.03 (-1.78, -0.28) ^{l*}
Memoria	-0.80 (-1.52, -0.08) ^{g*}	-0.81 (-1.54, -0.09) ^{m*}	-0.82 (-1.54, -0.09) ^{m*}	-0.83 (-1.55, -0.11) ^{m*}	-0.87 (-1.56, -0.18) ^{m*}	-0.87 (-1.56, -0.18) ^{m*}	-0.87 (-1.57, -0.18) ^{m*}
Motor	-0.03 (-0.87, 0.80) ^h	-0.06 (-0.94, 0.82) ⁿ	-0.10 (-0.98, 0.77) ^{n‡}	-0.08 (-0.96, 0.80) ⁿ	-0.27 (-1.06, 0.53) ⁿ	-0.29 (-1.09, 0.51) ⁿ	-0.26 (-1.07, 0.55) ⁿ

a: La n en estos modelos puede variar con respecto a la muestra total por valores perdidos en las covariables.

b: Cambio por cada doble incremento de DDE durante el tercer trimestre del embarazo.

c: Ajustado por: edad y sexo del niño, guardería, IQ, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

d: Ajustado por: edad y sexo del niño, guardería, talla al nacer y peso al momento de la evaluación, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

e: Ajustado por: edad y peso al nacer del niño, IQ, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

f: Ajustado por: edad, peso al nacer y talla del niño al momento de la evaluación, guardería, IQ, edad materna, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

g: Ajustado por: edad y peso al nacer del niño, guardería, IQ, edad materna, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

h: Ajustado por: edad gestacional, guardería, edad del niño, paridad, tipo de parto, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

i: Ajustado por: covariables del inciso c, energía, vitamina B12, colina y el ácido en el título de la columna correspondiente.

j: Ajustado por: covariables del inciso d, energía, vitamina B12, colina y el ácido en el título de la columna correspondiente.

k: Ajustado por: covariables del inciso e, energía, vitamina B12, colina, zinc y el ácido en el título de la columna correspondiente.

l: Ajustado por: covariables del inciso f, energía, vitamina B12, colina, zinc y el ácido en el título de la columna correspondiente.

m: Ajustado por: covariables del inciso g, energía, vitamina B12, colina y el ácido en el título de la columna correspondiente.

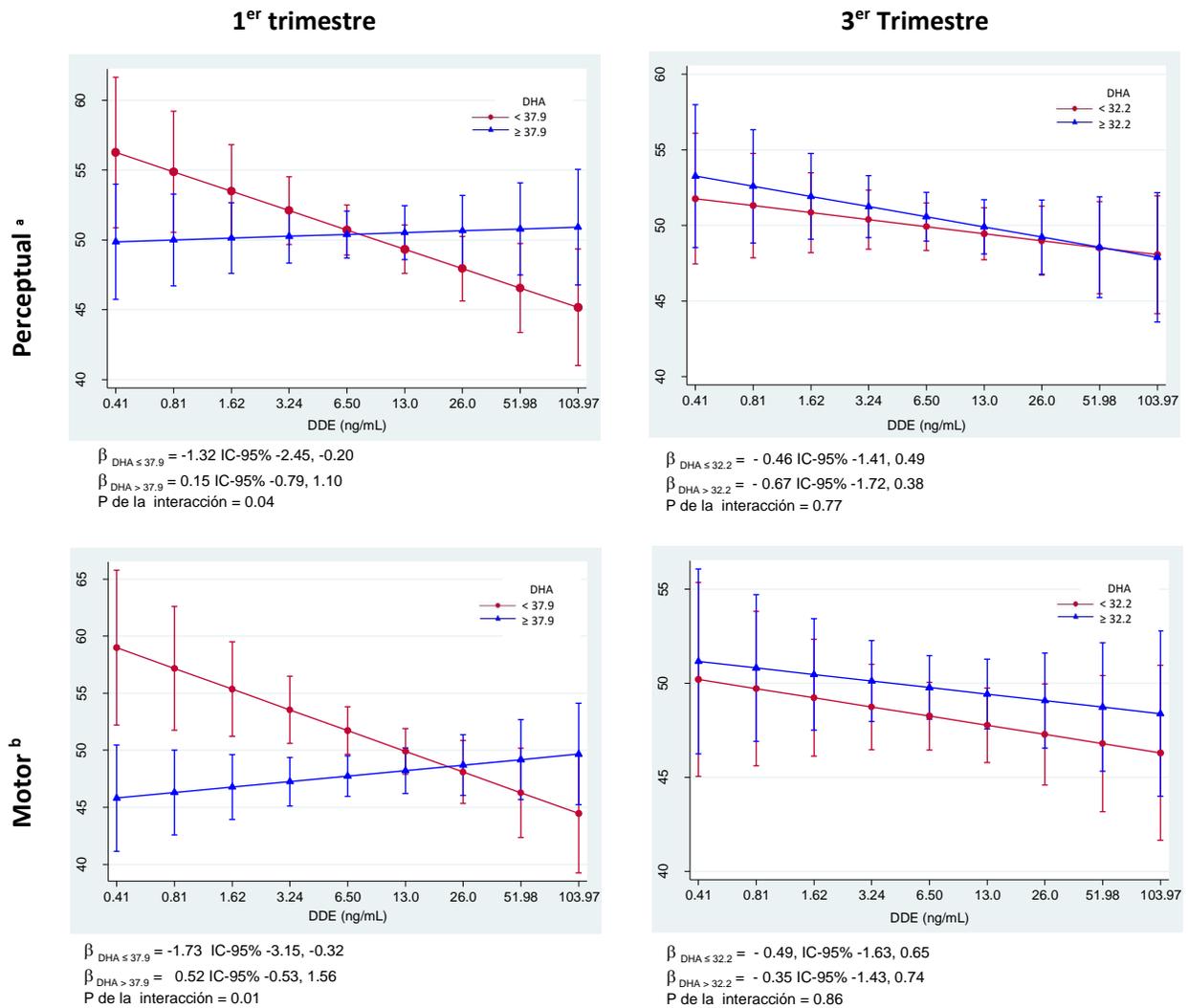
n: Ajustado por: covariables del inciso h, energía, vitamina B12, colina, zinc, folato, lactancia, talla para la edad y el ácido en el título de la columna correspondiente.

* P < 0.05

† P de interacción entre DDE y DHA p < 0.05

‡ P de interacción entre DDE y DHA p < 0.05

Figura 1. Concentración sérica materna de DDE (ng/mL) y neurodesarrollo infantil (42 - 60 meses, McCarthy): interacción con el consumo dietético prenatal de DHA (mg/día).



a: Ajustado por: edad y sexo del niño, guardería, talla al nacer y peso al momento de la evaluación, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME, energía, vitamina B12 y colina.

b: Ajustado por: edad gestacional, edad del niño, guardería, paridad, tipo de parto, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME, energía, vitamina B12, colina, zinc, folato, lactancia y talla para la edad.

Tablas suplementarias

Suplementaria 1. Consumo dietético de ácidos grasos poliinsaturados durante el primer y tercer trimestre del embarazo y neurodesarrollo entre los 42 y 60 meses (McCarthy).

McCarthy	Alfa linolénico (ALA)	Linoleico (LA)	Eicosapentaenoico	Docosapentaenoico	Docosahexaenoico	Araquidónico	LA/ALA	
	g/día β^a (IC 95%)	g/día β^a (IC 95%)	mg/día β^a (IC 95%)	mg/día β^a (IC 95%)	mg/día β^a (IC 95%)	mg/día β^a (IC 95%)	β^a (IC 95%)	
1er Trimestre (n=199)	General	0.81 (-0.95, 2.57)	0.02 (-0.18, 0.23)	0.05 (-0.10, 0.20)	0.27 (-0.09, 0.62)	0.02 (-0.03, 0.08)	-0.01 (-0.04, 0.02)	-0.28 (-0.61, 0.04)
	Perceptual	0.67 (-0.36, 1.71)	0.04 (-0.08, 0.16)	0.01 (-0.07, 0.10)	0.07 (-0.14, 0.28)	0.01 (-0.02, 0.04)	0 (-0.02, 0.01)	-0.16 (-0.35, 0.03)
	Numérico	0.46 (-0.70, 1.62)	0.02 (-0.11, 0.16)	0.05 (-0.04, 0.15)	0.17 (-0.06, 0.41)	0.02 (-0.02, 0.06)	-0.01 (-0.03, 0.01)	-0.18 (-0.39, 0.03)
	Verbal	0.41 (-0.69, 1.52)	0.02 (-0.11, 0.15)	0.06 (-0.04, 0.15)	0.21 (-0.01, 0.44)	0.03 (-0.01, 0.06)	0 (-0.02, 0.02)	-0.15 (-0.35, 0.06)
	Memoria	0.34 (-0.67, 1.36)	0 (-0.11, 0.12)	0.04 (-0.04, 0.13)	0.14 (-0.07, 0.34)	0.02 (-0.01, 0.06)	0 (-0.02, 0.01)	-0.13 (-0.32, 0.05)
	Motor	1.02 (-0.16, 2.20)	0.06 (-0.08, 0.20)	-0.08 (-0.18, 0.02)	-0.14 (-0.38, 0.1)	-0.03 (-0.06, 0.01)	-0.01 (-0.03, 0.01)	-0.2 (-0.41, 0.02)
3er Trimestre (n=198)	General	-0.43 (-3.49, 2.63)	0.09 (-0.26, 0.45)	0.01 (-0.12, 0.14)	0.09 (-0.26, 0.43)	0 (-0.05, 0.05)	-0.03 (-0.09, 0.02)	0.57 (-0.31, 1.45)
	Perceptual	-0.35 (-2.16, 1.45)	0.04 (-0.17, 0.25)	0.04 (-0.04, 0.11)	0.11 (-0.09, 0.31)	0.01 (-0.02, 0.04)	0 (-0.03, 0.03)	0.37 (-0.15, 0.89)
	Numérico	-0.8 (-2.78, 1.17)	0.05 (-0.18, 0.29)	-0.01 (-0.09, 0.07)	0.01 (-0.21, 0.22)	0 (-0.03, 0.03)	-0.01 (-0.05, 0.02)	0.55 (-0.02, 1.11)
	Verbal	-0.12 (-2.05, 1.81)	0.05 (-0.17, 0.28)	0.02 (-0.06, 0.1)	0.07 (-0.14, 0.29)	0 (-0.03, 0.04)	-0.03 (-0.07, 0)	0.26 (-0.3, 0.82)
	Memoria	0.02 (-1.73, 1.78)	0.06 (-0.14, 0.27)	0 (-0.07, 0.07)	-0.01 (-0.2, 0.18)	0 (-0.03, 0.03)	-0.02 (-0.05, 0.01)	0.18 (-0.33, 0.68)
	Motor	0.48 (-1.58, 2.53)	0.09 (-0.15, 0.33)	-0.04 (-0.13, 0.04)	-0.02 (-0.25, 0.21)	-0.02 (-0.05, 0.01)	-0.02 (-0.06, 0.01)	-0.02 (-0.62, 0.57)

^a Ajustados por: edad al momento de la evaluación, energía, HOME, IQ, lactancia materna y DDE.

* P < 0.05

Suplementaria 2. Asociación entre la exposición prenatal a DDE de acuerdo a la mediana de consumo dietético de ácidos grasos poliinsaturados durante el embarazo y los componentes de McCarthy

McCarthy	DDE ng/mL β* (IC 95%)	1 ^{er} Trimestre del embarazo ^a (n=200)						Razón LA/ALA β [†] (IC 95%)
		LA β ^{***} (IC 95%)	ALA β ^{***} (IC 95%)	EPA β ^{***} (IC 95%)	DPA β ^{***} (IC 95%)	DHA β ^{***} (IC 95%)		
General	-1.37 (-2.56, -0.19) ^{b**}	-2.51 (-4.23, -0.80) ^h	-2.56 (-4.49, -0.63) ^h	-1.57 (-3.39, 0.26) ^h	-1.20 (-2.91, 0.51) ^h	-2.07 (-3.99, -0.14) ^h	-1.60 (-3.68, 0.48) ^h	
Perceptual	-0.41 (-1.18, 0.36) ^c	-0.91 (-1.94, 0.13) ⁱ	-1.14 (-2.31, 0.04) ⁱ	-0.93 (-2.01, 0.15) ⁱ	-0.52 (-1.57, 0.53) ⁱ	-1.32 (-2.45, -0.20)[‡]	-1.10 (-2.35, 0.15) ⁱ	
Númérico	-0.88 (-1.67, -0.10) ^{d**}	-1.71 (-2.85, -0.56) ^j	-1.94 (-3.23, -0.64) ^j	-0.60 (-1.81, 0.62) ^j	-0.33 (-1.47, 0.81) ^j	-0.69 (-1.97, 0.59) ^j	-1.16 (-2.55, 0.23) ^j	
Verbal	-0.84 (-1.63, -0.56) ^{e**}	-1.39 (-2.51, -0.26) ^k	-1.14 (-2.39, 0.10) ^k	-0.57 (-1.75, 0.60) ^k	-0.43 (-1.53, 0.68) ^k	-0.86 (-2.09, 0.37) ^k	-0.97 (-2.32, 0.38) ^k	
Memoria	-0.80 (-1.52, -0.08) ^{f**}	-1.16 (-2.19, -0.14) ^l	-1.16 (-2.31, -0.01) ^l	-0.43 (-1.52, 0.65) ^l	-0.33 (-1.35, 0.69) ^l	-0.83 (-1.97, 0.31) ^l	-0.92 (-2.16, 0.33) ^l	
Motor	-0.03 (-0.87, 0.80) ^g	-0.27 (-1.49, 0.96) ^m	-0.56 (-1.92, 0.80) ^m	-0.25 (-1.57, 1.08) ^m	0.10 (-1.14, 1.34) ^m	-1.73 (-3.15, -0.32)^{m‡}	0.14 (-1.31, 1.59) ^m	
		0.13 (-1.02, 1.27) ^m	0.24 (-0.82, 1.30) ^m	0.07 (-1.01, 1.15) ^m	-0.19 (-1.31, 0.93) ^m	0.52 (-0.53, 1.56)^{m‡}	-0.37 (-1.42, 0.69) ^m	
3 ^{er} Trimestre del embarazo ^a (n=199)								
General	-1.37 (-2.56, -0.19) ^{b**}	-1.51 (-3.29, 0.27) ^h	-1.93 (-3.75, -0.12) ^h	-1.51 (-3.05, 0.04) ^h	-1.48 (-2.98, 0.01) ^h	-1.41 (-2.98, 0.16) ^h	-1.93 (-4.72, 0.87) ^h	
Perceptual	-0.41 (-1.18, 0.36) ^c	-0.51 (-1.60, 0.58) ⁱ	-0.89 (-2, 0.22) ⁱ	-0.53 (-1.47, 0.41) ⁱ	-0.50 (-1.41, 0.40) ⁱ	-0.46 (-1.41, 0.49) ⁱ	-0.97 (-2.71, 0.77) ⁱ	
Númérico	-0.88 (-1.67, -0.10) ^{d**}	-0.98 (-2.12, 0.16) ^j	-1.22 (-2.38, -0.06) ^j	-0.72 (-1.73, 0.28) ^j	-0.53 (-1.50, 0.45) ^j	-0.69 (-1.71, 0.33) ^j	-1.55 (-3.35, 0.24) ^j	
Verbal	-0.84 (-1.63, -0.56) ^{e**}	-0.75 (-1.90, 0.39) ^k	-1.02 (-2.19, 0.14) ^k	-0.98 (-1.97, 0.01) ^k	-1.10 (-2.05, -0.14) ^k	-0.92 (-1.92, 0.09) ^k	-1.19 (-2.97, 0.58) ^k	
Memoria	-0.80 (-1.52, -0.08) ^{f**}	-0.43 (-1.48, 0.61) ^l	-0.71 (-1.77, 0.36) ^l	-0.89 (-1.81, 0.03) ^l	-0.82 (-1.72, 0.08) ^l	-0.83 (-1.76, 0.11) ^l	-1.38 (-3.04, 0.27) ^l	
Motor	-0.03 (-0.87, 0.80) ^g	-0.22 (-1.42, 0.98) ^m	-0.77 (-1.98, 0.44) ^m	-0.11 (-1.19, 0.98) ^m	-0.26 (-1.31, 0.80) ^m	-0.49 (-1.63, 0.65) ^m	0.10 (-1.77, 1.96) ^m	
		-0.34 (-1.37, 0.70) ^m	-0.02 (-1.03, 0.98) ^m	-0.45 (-1.54, 0.64) ^m	-0.28 (-1.41, 0.85) ^m	-0.35 (-1.43, 0.74) ^m	-0.49 (-1.38, 0.39) ^m	

* Cambio por cada doble incremento de DDE en suero materno durante el tercer trimestre del embarazo; ** p < 0.05; *** Mediana 1^{er} trimestre = LA: 17.30 g; ALA: 1.08 g; EPA: 9.66 mg; DPA: 4.32 mg; DHA: 37.97 mg.

Mediana 3er trimestre = LA: 26.14 g; ALA: 2.30 g; EPA: 8.38 mg; DPA: 4.44 mg; DHA: 32.23 mg. † Razón LA/ALA: < 10/1; ≥ 10/1

a: La n en estos modelos puede variar con respecto a la muestra total por valores perdidos en las covariables.

b: Ajustado por: edad y sexo del niño, guardería, IQ, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

c: Ajustado por: edad y sexo del niño, guardería, talla al nacer y peso al momento de la evaluación, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

d: Ajustado por: edad y peso al nacer del niño, IQ, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

e: Ajustado por: edad, peso al nacer y talla del niño al momento de la evaluación, guardería, IQ, edad materna, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

f: Ajustado por: edad y peso al nacer del niño, guardería, IQ, edad materna, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

g: Ajustado por: edad gestacional, guardería, edad del niño, paridad, tipo de parto, escolaridad y estado civil materno a los 4 años de edad del niño y HOME.

h: Ajustado por: covariables del inciso c, energía, vitamina B12, colina y el ácido en el título de la columna correspondiente.

i: Ajustado por: covariables del inciso d, energía, vitamina B12, colina y el ácido en el título de la columna correspondiente.

j: Ajustado por: covariables del inciso e, energía, vitamina B12, colina, zinc y el ácido en el título de la columna correspondiente.

k: Ajustado por: covariables del inciso f, energía, vitamina B12, colina, zinc y el ácido en el título de la columna correspondiente.

l: Ajustado por: covariables del inciso g, energía, vitamina B12, colina y el ácido en el título de la columna correspondiente.

m: Ajustado por: covariables del inciso h, energía, vitamina B12, colina, zinc, folato, lactancia, talla para la edad y el ácido en el título de la columna correspondiente.

‡ p de interacción entre DDE y DHA < 0.05