

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**  
**ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN**  
**BIOESTADÍSTICA**

**TESIS:**

Evaluación del efecto de la exposición prenatal al diclorodifenildicloroetileno (DDE) sobre el neurodesarrollo infantil en niños de 12 a 30 meses de edad, mediante un enfoque Bayesiano

**PRESENTA:**

**ACTUARIA ELIZABETH RODRÍGUEZ RUÍZ**

**GENERACIÓN 2014-2016**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOESTADÍSTICA**

**COMITÉ DE TESIS:**

***DIRECTOR:***

**DR. EDUARDO GUTIÉRREZ PEÑA**

***ASESOR:***

**DRA. LUISA TORRES SÁNCHEZ**

**COORDINADOR DE LA MAESTRÍA:**

**DR. MARTÍN ROMERO MARTÍNEZ**

*Cuernavaca, Morelos, Diciembre de 2016*

## Índice

1. Introducción .....	1
1.1 Cómo entra el DDT al organismo .....	2
1.2 Cómo se mide y se expresa el DDT y sus metabolitos .....	2
1.3 Evidencias de la exposición a DDT y sus metabolitos .....	3
1.4 Exposición prenatal a DDE.....	4
1.5 Exposición a DDT/ DDE y daños a la salud.....	5
1.5.1 Evidencias acerca de la exposición al DDT/DDE y el daño al Sistema Nervioso Central (SNC) .....	5
1.5.2 Mecanismo por el cual el DDT afecta el neurodesarrollo .....	9
2. Marco Teórico.....	9
2.1. Neurodesarrollo infantil.....	9
2.2 Escalas utilizadas para evaluar el neurodesarrollo .....	10
2.3 Factores que intervienen en el proceso de neurodesarrollo .....	12
3. Planteamiento del Problema .....	16
3.1 Hipótesis .....	17
4. Justificación .....	17
4.1 Uso del DDT en México.....	17
4.2 Justificación del análisis estadístico .....	19
5. Objetivos.....	21
6. Materiales y Métodos.....	21
6.1 Tipo de estudio y población de estudio.....	21
6.2 Evaluación del neurodesarrollo infantil .....	22
6.3 Determinaciones de DDT .....	22
6.4 Población de estudio .....	23
6.5 Variables .....	24
6.6 Metodología estadística.....	25
7. Análisis y Resultados.....	31

8. Conclusiones .....	44
Bibliografía.....	46
Apéndice A .....	56

### Índice de tablas

Tabla 1. Estudios de cohorte, evaluación de la exposición prenatal al DDE y el neurodesarrollo.....	8
Tabla 2. Variables.....	24
Tabla 3. Características de la población en estudio .....	33
Tabla 4. Promedio de las puntuaciones obtenidas por los niños en los índices MDI y PDI, en cada una de las evaluaciones, y a lo largo del periodo de evaluación.....	35
Tabla 5. Coeficientes no ajustados por covariables, obtenidos bajo el enfoque clásico y Bayesiano.....	37
Tabla 6. Coeficientes ajustados por covariables, obtenidos bajo el enfoque clásico y Bayesiano. Exposición prenatal al DDE y neurodesarrollo (12 - 30 meses) .....	37
Tabla 7. Coeficientes ajustados por covariables. Modelo de efectos mixtos para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y los índices PDI y MDI. Periodo de 1 a 12 meses .	38
Tabla 8. Coeficientes ajustados por covariables. Modelo de efectos mixtos. Análisis Bayesiano con distribución inicial informativa para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y los índices PDI y MDI. Periodo de 12 a 30 meses. ....	38
Tabla 9. Coeficientes asociados a las covariables incluidas en el modelo de efectos mixtos. Análisis Bayesiano para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y las puntuaciones en el PDI. Periodo de 12 a 30 meses.....	42
Tabla 10. Coeficientes asociados a las covariables incluidas en el modelo de efectos mixtos Análisis Bayesiano para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y las puntuaciones en el MDI. Periodo de 12 a 30 meses. ....	43

### Índice de gráficas

Gráfica 1. Trayectorias de las puntuaciones obtenidas en el índice de desarrollo mental (MDI). Niños entre 12 y 30 meses de edad.....	34
Gráfica 2. Trayectorias de las puntuaciones obtenidas en el índice de desarrollo psicomotor (PDI). Niños entre 12 y 30 meses de edad.....	35
Gráfica 3. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 1° Trimestre. Inicial no informativa.....	39

Gráfica 4. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 1° Trimestre. Inicial informativa.....	39
Gráfica 5. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 2° Trimestre. Inicial no informativa.....	39
Gráfica 6. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 2° Trimestre. Inicial informativa.....	39
Gráfica 7. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 3° Trimestre. Inicial no informativa.....	40
Gráfica 8. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 3° Trimestre. Inicial informativa.....	40
Gráfica 9. Densidad final de $\beta_{DDE}$ MDI 1° Trimestre. Inicial no informativa.....	40
Gráfica 10. Densidad final de $\beta_{DDE}$ MDI 1° Trimestre. Inicial informativa.....	40
Gráfica 11. Densidad final de $\beta_{DDE}$ MDI 2° Trimestre. Inicial no informativa.....	40
Gráfica 12. Densidad final de $\beta_{DDE}$ PDI 2° Trimestre. Inicial informativa.....	40
Gráfica 13. Densidad final de $\beta_{DDE}$ MDI 3° Trimestre. Inicial no informativa.....	41
Gráfica 14. Densidad final de $\beta_{DDE}$ MDI 3° Trimestre. Inicial informativa.....	41

## Índice de figuras

Figura 1. Esquema de paso transplacentario del DDE.....	4
Figura 2. Desarrollo del cerebro al nivel celular .....	10
Figura 3. Limpieza de base de datos de la cohorte de Morelos (2001-2005), para re- evaluar la exposición prenatal a DDE y el neurodesarrollo infantil en niños de 12 a 30 meses.....	32

## 1. Introducción

El DDT (Diclorodifeniltricloroetano ó 1,1,1-tricloro-2,2-bis (4-clorofenil) etano), con fórmula química  $C_{14}H_9Cl_5$ , es un insecticida organoclorado muy estable, con alta afinidad por los lípidos pero prácticamente insoluble en agua (1); descubierto por el químico suizo Paul Müller en 1939 (2), fue ampliamente utilizado durante la II Guerra Mundial. Debido a su alta persistencia en el ambiente (la vida promedio del DDT en suelos tropicales es de 3 a 7 meses y en suelos templados aproximadamente entre 2 a 15 años) (3-5), su bajo costo de producción y su eficacia para el control de plagas en la agricultura y de las enfermedades transmitidas por vectores -como paludismo y tifus-, al finalizar la guerra el DDT se convirtió rápidamente en el plaguicida más utilizado a nivel mundial, principalmente en zonas endémicas. Se estima que para principios de los 60's a nivel mundial, se emplearon aproximadamente 400,000 toneladas anuales de DDT, de las cuales 70 a 80% se usaron en la agricultura (6).

En 1962, Rachel Carson, en su libro "*Silent Spring*", plasmó su preocupación acerca de los efectos a largo plazo, que podría tener el uso de plaguicidas sobre la fauna y potencialmente en el ser humano (especialmente el uso de DDT). En su libro documentó una disminución en la población de aves, en regiones de Estados Unidos donde previamente se había rociado DDT, para el control del paludismo. Este hecho llevó a Carson a sugerir que las sustancias químicas utilizadas contra insectos u otras plagas pueden ser ingeridas por otros organismos vivos y transferidas a través de la cadena alimenticia. Probablemente la muerte de los pájaros se debió a la ingestión de una dosis letal de DDT a través del consumo de lombrices que se habían alimentado con las hojas caídas de árboles previamente rociados con DDT (7).

Las observaciones de Carson contribuyeron para que, a partir de 1972, se prohibiera el uso de DDT en los Estados Unidos. Sin embargo, a nivel mundial, no fue sino hasta el año 2001 cuando más de 100 países firmaron el Convenio de Estocolmo (8) y se comprometieron a eliminar el uso de 12 Contaminantes Orgánicos Persistentes (POP's, por sus siglas en inglés) de mayor peligro para la salud humana, entre ellos el DDT. En la actualidad la producción y uso del DDT está restringido al control de enfermedades transmitidas por vectores, siempre y cuando no haya otras alternativas más seguras, eficaces y disponibles a nivel local (9).

## 1.1 Cómo entra el DDT al organismo

Una vez que se rocía el DDT, éste puede persistir por días adhiriéndose a las partículas de polvo suspendidas en el aire y viajar grandes distancias del lugar en donde fue utilizado originalmente, hasta depositarse en ríos, lagos y pantanos. Una vez allí, se adhiere a partículas de agua y se deposita en el sedimento, para posteriormente ser ingerido por pequeños organismos y peces, donde se metaboliza lentamente a Diclorodifenildicloroetileno (DDE), su principal metabolito (10).

El DDE al igual que el DDT es poco soluble en agua y tiene alta afinidad por los lípidos; por lo cual, tiende a acumularse en plantas y en los tejidos grasos de peces, aves y otros animales, facilitando su introducción y magnificación a través de la cadena alimenticia. El consumo de alimentos contaminados es la principal fuente de exposición no ocupacional para el ser humano (9.10). Una revisión sistemática realizada en población Española encontró que el consumo de leche, productos lácteos, pescado, frutas y verduras crudas fueron los principales determinantes de las concentraciones de DDE en muestras biológicas (suero sanguíneo, leche materna y cordón umbilical) (11).

Una vez que el DDE es ingerido a través de alimentos contaminados, éste circula en la sangre unido a los lípidos sanguíneos y posteriormente se deposita en el tejido adiposo donde se acumula. El DDE se excreta del cuerpo a través de la orina, heces fecales y leche materna (10). Una vez ingerido, el DDE puede persistir en el organismo durante mucho tiempo y se estima que la vida media en plasma es aproximadamente de 10 años (6).

## 1.2 Cómo se mide y se expresa el DDT y sus metabolitos

La exposición al DDT/DDE en el ser humano, puede ser medida a través de las concentraciones en suero sanguíneo, leche materna y tejido adiposo. En la literatura existen principalmente dos formas de expresar las concentraciones de DDE, en base húmeda y lipídica. Cuando no se hace el ajuste por cantidad de lípidos presentes, se dice que las concentraciones se reportan en base húmeda y se expresan como nanogramo de DDE por mililitro de suero sanguíneo (ng/ml); en cambio cuando se hace el ajuste por el contenido de lípido presente se expresa como nanogramo de DDE por gramo de grasa (ng/g) y se dice que está en base lipídica. Se estima que las concentraciones reportadas en base lipídicas es alrededor de 129 veces mayor que las reportadas en base húmeda (12).

### 1.3 Evidencias de la exposición a DDT y sus metabolitos

Las concentraciones de DDE varían de región a región dependiendo del tipo de dieta y de los antecedentes de uso de DDT. Por ejemplo, en un estudio realizado en el sur de África, donde se continúa usando el rociado intra-domiciliario de DDT para el control del paludismo, se observó que en hombres entre 18 y 40 años cuyas casas fueron rociadas, la concentración plasmática promedio de DDE fue de  $239 \pm 215 \mu\text{g/g}$ ; en contraste, en hombres cuyas casas no fueron rociadas la concentración promedio fue de  $99.5 \pm 123 \mu\text{g/g}$  (13). En una revisión sistemática en la que se reportaron las concentraciones de DDE en suero sanguíneo de mujeres embarazadas, las concentraciones más altas de DDE en suero fueron de  $8 \mu\text{g/g}$  y se observaron en Oaxaca (México), seguidas de la provincia de Anhui (China) con  $5.9 \mu\text{g/g}$  y Filadelfia (Estados Unidos) con  $5.7 \mu\text{g/g}$ . Las concentraciones más bajas se observaron en Nunavik (Canadá) con  $0.1 \mu\text{g/g}$ , Kitikmeot (Canadá) con  $0.2 \mu\text{g/g}$  y el condado de Uppsala (Suecia) con  $0.01 \mu\text{g/g}$  (9). Dicha revisión no contenía información de mujeres africanas debido a que no se contaba con información en ese momento, sin embargo en el 2014 se reportó una media de  $8.5 \mu\text{g/L}$  de DDE en plasma, en mujeres de entre 20 y 30 años de edad en la provincia de Limpopo (África)(14). Los datos anteriores muestran la alta persistencia del DDE, pues en regiones como Estados Unidos, donde el DDT dejó de usarse desde hace mucho tiempo, aún es posible encontrar concentraciones de su metabolito el DDE en suero sanguíneo de mujeres en edad reproductiva (9).

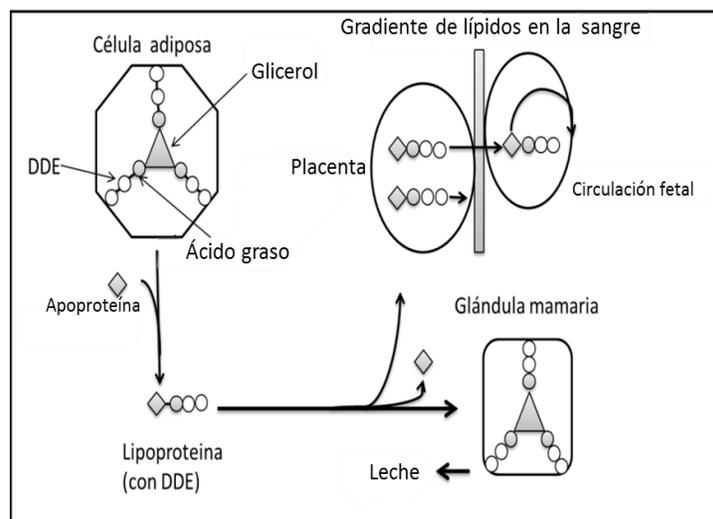
También se han documentado concentraciones de DDE en leche materna, pues se estima que las mujeres lactantes pueden eliminar del 36 al 61% de su ingesta diaria de DDE por medio de ella (15). En KwaZulu (África) donde se continúa usando el DDT, las mujeres primíparas presentaron las mayores concentraciones de DDE en leche materna ( $165.05 \pm 226.66 \mu\text{g/l}$ ), mientras que en mujeres con más de un embarazo la concentración promedio fue de  $63.83 \pm 49.54 \mu\text{g/l}$  (16). En Punjab (India), provincia dedicada a la agricultura y donde los plaguicidas se han usado indiscriminadamente, el promedio de DDE en leche materna fue de  $100.3 \text{ ng/g}$  (17). En población Filipina y Danesa la concentración promedio de DDE en leche materna, independientemente del lugar de procedencia, fue 3 veces mayor que lo reportado en placenta. Para las mujeres Finlandesas fue de  $77.26 \mu\text{g/g}$  en leche materna vs.  $22.23 \mu\text{g/g}$  en placenta; mientras que en mujeres danesas fue de  $137.01 \mu\text{g/g}$  y  $47.15 \mu\text{g/g}$ , en leche materna y placenta, respectivamente (18).

## 1.4 Exposición prenatal a DDE

Durante el desarrollo fetal, la placenta es el sitio de intercambio materno-fetal de nutrientes y desechos, además de actuar como barrera protectora para el feto. Existen evidencias de que la placenta no bloquea el paso de muchos tóxicos ambientales, entre ellos el DDT/DDE, y de acuerdo con un estudio realizado en Nicaragua se estima que cerca del 60% del DDE presente en suero materno pasa al feto (15). Por lo que se asume que durante la vida intrauterina el feto es un sujeto vulnerable a los efectos tóxicos de este compuesto y en consecuencia puede presentar repercusiones en su desarrollo y en la etapa temprana de la vida (19).

Debido a su alta afinidad por los ácidos grasos, el DDE presente en el tejido adiposo materno se encuentra unido al triacilglicerol y en el suero materno circula unido a las lipoproteínas, las cuales incrementan durante el embarazo y la lactancia. Cuando se da el intercambio entre la circulación materna y fetal, el DDE cruza la barrera placentaria, pero lo hace de manera diferencial, es decir, no todo el DDE cruza la barrera placentaria (ver Figura 1) por lo que hay mayores concentraciones en el tejido placentario que en el tejido fetal (20).

Figura 1. Esquema de paso transplacentario del DDE



Modificada de: You L, et al. Transplacental and lactational transfer of p,p-DDE in Sprague-Dawley rats. Toxicol Appl Pharmacol.(1999)

Estudios realizados en ratones han mostrado que el DDT y el DDE son neurotóxicos; la exposición prenatal y postnatal a DDT durante los periodos más sensibles del desarrollo del sistema nervioso central, provocaron en estos ratones cambios conductuales y neuroquímicos durante la edad adulta (21).

### 1.5 Exposición a DDT/ DDE y daños a la salud

Entre los principales efectos de la exposición al DDT/DDE en el ser humano se encuentran el cáncer, las alteraciones en el área reproductiva masculina y afectaciones en el neurodesarrollo.

En 1991, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), clasificó al DDT como "posiblemente carcinógeno para los humanos" (22). Los resultados obtenidos sugieren que la exposición a DDT incrementa la posibilidad de desarrollar cáncer de hígado y potencialmente otros cánceres, como mama y páncreas (6,9).

En el área reproductiva masculina la exposición no ocupacional a DDT se asocia negativamente con reducción del volumen seminal, la motilidad espermática y deformaciones en la cola del espermatozoide (13). En niños varones, elevadas concentraciones séricas de DDE materno durante el primer trimestre del embarazo (periodo donde se diferencian los órganos sexuales) se asoció con una reducción significativa en la distancia ano-genital (23). Lo anterior se debe a que el DDE es un potente anti-andrógeno (24). Otros efectos reproductivos asociados con la exposición a DDE son mayor riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo (9), así como alteraciones en el desarrollo neuroconductual (19).

#### 1.5.1 Evidencias acerca de la exposición al DDT/DDE y el daño al Sistema Nervioso Central (SNC)

El DDT es neurotóxico y afecta el Sistema Nervioso Central (SNC). Estudios realizados en animales sugieren que la exposición al DDT causa excitación del sistema nervioso central y puede producir temblores, hiper-excitabilidad y convulsiones (19). En humanos, un estudio que evaluó el desempeño cognitivo, sensorial y motor de ex-trabajadores (jubilados) del programa para control del paludismo en Costa Rica, demostró que en comparación con

ex-vigilantes o conductores jubilados de la misma edad y nivel educativo, los ex-trabajadores del programa contra el paludismo mostraron un pobre desempeño en la atención verbal y velocidad visomotora, así como mayor frecuencia de problemas neuropsicológicos y síntomas psiquiátricos. Este declive en la función neuropsicológica fue mayor conforme aumentaron los años en los que los sujetos participaron en la aplicación del DDT (25).

Debido a lo anterior, la exposición prenatal al DDT/DDE sobre el neurodesarrollo infantil ha cobrado relevancia, puesto que el feto es un organismo en desarrollo, altamente vulnerable a las exposiciones ambientales que ocurren durante el embarazo y en los primeros años de vida.

En población infantil actualmente existen 8 estudios de cohorte (4 en Estados Unidos, 2 en España, 1 en México y 1 en Bélgica), que han evaluado la asociación entre el neurodesarrollo y la exposición prenatal al DDE en diferentes edades (ver Tabla 1). Los resultados acerca de la afectación del neurodesarrollo infantil durante la etapa neonatal, son inconsistentes. En dos estudios de cohorte se ha reportado asociación negativa entre la exposición prenatal al DDE y el neurodesarrollo (26,27). En la cohorte de Carolina del Norte se observó que la exposición prenatal al DDE -medida en suero y leche materna- se asoció positivamente con mayor número de reflejos anormales e hiporeflexia durante las primeras 4 semanas de edad, en niños evaluados con la escala neonatal de Brazelton (BNBAS, ver sección 2.2) (26). La cohorte de Massachusetts observó una asociación positiva entre las concentraciones de DDE y las puntuaciones del ítem de irritabilidad de la escala BNBAS (27) a las 2 semanas de vida. En contraste, tres cohortes, dos en Nueva York (28,29) y una en California (30), no encontraron asociación entre las concentraciones prenatales de DDE y el neurodesarrollo neonatal evaluado mediante la escala BNBAS en niño con edades menores o iguales a los 2 días, 5 días y 2 meses respectivamente.

Los estudios que han evaluado el neurodesarrollo infantil más allá del mes de edad y hasta los 13 meses, sugieren que una mayor exposición prenatal al DDE se asocia con un menor desarrollo psicomotor durante el primer año de vida (31,32). Solamente la cohorte de Carolina del Norte, que reportó hiporeflexia en los niños neonatos, no observó asociación entre el DDE y el neurodesarrollo en este periodo de edad (33).

En niños entre 1 y 2½ años de edad, sólo el estudio de la cohorte del Valle de Salinas en California observó una reducción de 2.44 puntos en el índice de desarrollo mental (MDI, por sus siglas en inglés) de la escala de desarrollo infantil Bayley, a los 24 meses de edad, por cada incremento de 10 veces en las concentraciones de DDE en suero materno (34). Las cohortes Española, Carolina del Norte y Mexicana (35-37) no observaron esta asociación a pesar de que todas las cohortes utilizaron la escala de Bayley para evaluar el neurodesarrollo. Sin embargo, los resultados en la cohorte Mexicana a edades posteriores (~ 3.5-5 años) son consistentes con lo reportado en la cohorte del Valle de Salinas. Por cada doble incremento en la concentración de DDE en suero materno se observó una disminución de 1.37 puntos en el índice cognitivo general y de 0.88, 0.84 y 0.80 en los componentes cuantitativos, cualitativos, verbal y de memoria, respectivamente de la escala McCarthy (38). Por otro lado, el estudio Español (39) que evaluó a niños de 4 años de edad en la cohorte de Ribera d'Ebre y de Monarca, no encontró asociación entre las puntuaciones de la escala McCarthy y los niveles de DDE prenatales pero sí encontró asociación entre las concentraciones de DDT.

En niños con mayores edades, la cohorte Belga reportó asociación entre las concentraciones DDE prenatales e hiperactividad, pero sólo en niñas de entre 7 y 8 años (40), mientras que la cohorte del Valle de Salinas reportó una disminución de 3.1 y 4.2 puntos en el índice de comprensión verbal y velocidad de procesamiento de la escala Wechsler, respectivamente, así como una disminución de 4.4 puntos en el coeficiente intelectual de niñas a los 7 años, por cada incremento de 10 veces en las concentraciones de DDE prenatal (41). Pero como se observa en la Tabla 1, estos estudios no son consistentes con lo reportado por la cohorte de Carolina del Norte (42), por la cohorte conformada por 12 centros hospitalarios en los Estados Unidos (43) ni con la cohorte de Massachusetts (44). Estas discrepancias podrían deberse a que estas últimas cohortes usaron diferentes instrumentos para evaluar el neurodesarrollo en los niños.

Tabla 1. Estudios de cohorte, evaluación de la exposición prenatal al DDE y el neurodesarrollo

Referencia	Autor, país, año	Momento en qué se tomó la muestra	Exposición	Media de concentración de DDE	Edad	Tamaño de muestra	Escala de medición del neurodesarrollo	Resultados
28	Stewart P., Estados Unidos, 1999	1991-1994	Cordón umbilical	0.10 ng/g	≤ 2 días	293	Escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS)	No asociación
29	Engel SMA., Estados Unidos, 2007	1998- 2002	Suero de sangre materna	0.6 µg/L (600 ng/g)	antes del alta hospitalaria (<a 5 días)	194	Escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS)	No asociación
27	Sagiv K., Estados Unidos, 2008	1993-1998	Cordón umbilical	0.30 ng/g	2 semanas	788	Escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS)	Asociación positiva con las concentraciones de DDE en el cordón umbilical y irritabilidad
26	Rogan WJ., Estados Unidos, 1986	1978 - 1982	Cordón umbilical Piel Leche materna Sangre materna	3.95 ppb (3.95ng/g) 6.77ppb (6.77ng/g) 2.51ppb (2.51 ng/g) 12.60ppb (12.60 ng/g)	< 4 semanas	912	Escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS)	Hyporeflexia
30	Fenster L., Estados Unidos, 2007	1999- 2000	Suero de sangre materna	3.07 pg/g (0.00307 ng/g)	≤ 2 meses	303	Escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS)	No asociación
31	Torres-Sánchez L, México, 2007	2001 - 2005	Suero de sangre materna	1° trimestre = 2.8 ng/ml 2° trimestre = 2.4 ng/ml 3° trimestre = 2.8 ng/ml	1 - 12 meses	244	Escala del desarrollo infantil Bayley	Por cada doble incremento de DDE prenatal se asoció con ↓ 0.32 en PDI. No asociación con MDI
32	Ribas-Fito, España, 2003	1997 - 1999	Cordón umbilical	0.85 ng/ml	13 meses	92	Escala del desarrollo infantil Bayley y Griffiths	Por cada doble incremento de DDE prenatal se asoció con ↓ 3.50 puntos en el MDI y ↓ 4.01 puntos en el PDI de la Escala Bayley. Los niveles de DDE en el cordón umbilical se asociaron también negativamente con las escalas de Griffiths: locomotora, personal-social y las áreas de desempeño
33	Gladen et al., Estados Unidos, 1988	1978 - 1982	Cordón umbilical Piel Leche materna Sangre materna	3.95 ppb (3.95ng/g) 6.77ppb (6.77ng/g) 2.51ppb (2.51 ng/g) 12.60ppb (12.60 ng/g)	6-12 meses	802	Escala del desarrollo infantil Bayley	A los 6 meses por cada incremento de 1ppm de concentración de DDE en placenta ↑ 0.65 en el PDI, pero desapareció a los 12 meses. No asociación con el PDI
34	Eskenazi B., Estados Unidos, 2006	1999- 2000	Suero de sangre materna	1436.9 ng/g	6-24 meses	360	Escala del desarrollo infantil Bayley	A los 6 meses por cada 10 veces el incremento de DDE en el suero de la sangre materna, ↓ 2.14 punto el PDI. A los 24 por cada 10 veces el incremento de DDE en el suero de la sangre materna, ↓ 2.44 punto el MDI.
35	Joan Fornis, España, 2012	2003 - 2008	Suero materno	119.06 ng/g	14 mese	1391	Escala del desarrollo infantil Bayley	No asociación
36	Rogan et al., Estados Unidos, 1991	1978 - 1982	Cordón umbilical Piel Leche materna Sangre materna	3.95 ppb (3.95ng/g) 6.77ppb (6.77ng/g) 2.51ppb (2.51 ng/g) 12.60ppb (12.60 ng/g)	18-24 mese	676 niños a los 18 mese 670 niños a los 24 meses	Escala del desarrollo infantil Bayley	No asociación
37	Luisa Torres Sánchez, México, 2009	2001 - 2005	Suero de sangre materna	1° trimestre = 2.8 ng/ml 2° trimestre = 2.4 ng/ml 3° trimestre = 2.8 ng/ml	12 - 30 mese	270	Escala del desarrollo infantil Bayley	No asociación
38	Luisa Torres Sánchez, México, 2013	2001-2005	Suero de sangre materna	1° trimestre = 2.8 ng/ml 2° trimestre = 2.4 ng/ml 3° trimestre = 2.8 ng/ml	3.5 - 5 años	203	Escala McCarthy de Aptitudes para niños (MCSA)	Se observó que por cada doble incremento de DDE prenatal, durante el tercer trimestre del embarazo, se asoció con una ↓ de -1.37, -0.84 y -0.80 puntos del índice cognitivo general, componentes cuantitativos, verbal y memoria de escala McCarthy.
39	Ribas-Fito, España, 2006	1997 - 1999	Cordón umbilical	8.6 ng/ml en Ribera d'Ebre 1.63ng/ml en Menorca	4 años	475	Escala McCarthy de Aptitudes para niños (MCSA)	No asociación
42	Gladen BC, Estados Unidos, 1991	1978 - 1982	Cordón umbilical Piel Leche materna Sangre materna	3.95 ppb (3.95ng/g) 6.77ppb (6.77ng/g) 2.51ppb (2.51 ng/g) 12.60ppb (12.60 ng/g)	5 1/2 - 10 1/2 años	712	Escala McCarthy de Aptitudes para niños (MCSA)	No asociación
43	Todd A. Jusko, Estados Unidos, 2012	1959 -1965	Suero de sangre materna	24.5 µg/L ( 24.5 ng/g)	7 años	1100	Escala Bayley del desarrollo infantil se aplico a los 8 meses y la escala de inteligencia para niños Wechsler a los 7 años	No asociación
40	Isabelle Sioen, Bélgica, 2013	2002 - 2003	Cordón umbilical	124 ng/g	7 - 8 años	270	Cuestionario de fortalezas y dificultades (SDQ) por sus siglas en inglés	Hiperactividad solo en niñas.
41	Gaspar et al., Estados Unidos, 2015	1999-2000	CHAM1- Sangre materna en el embarazo CHAM2- Sangre materna después del embarazo	CHAM1 (604.5 ng/g) CHAM2 (609.6 ng/g)	7-10.5 años	CHAM1 (n=302) CHAM2 (n=293)	Escala completa de coeficiente intelectual (IQ) y cuatro sub-test de percepción, comprensión verbal y la velocidad de procesamiento de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC).	Se encontró asociación negativa entre los niveles prenatales de DDE y la comprensión verbal, velocidad de procesamiento y la escala completa del IQ a los 7 años solamente en niñas (por cada 10 veces el incremento en las concentraciones de DDE en suero materno hay una disminución de 3.1, 4.2 y 4.4, en el puntaje de comprensión verbal, velocidad de procesamiento y la escala completa de IQ, respectivamente).
44	C. Orenstein Sara, Estados Unidos, 2014	1993 - 1998	Cordón umbilical	0.5 ng/g	7 - 11 años	393	Amplia Gama de Evaluación de la Memoria y el Aprendizaje (WRAMT) por sus siglas en inglés	No asociación

### 1.5.2 Mecanismo por el cual el DDT afecta el neurodesarrollo

Estudios experimentales con ratas y primates expuestos a DDT sugieren que su efecto neurotóxico probablemente ocurre a través de la interrupción en el movimiento de iones a través de las membranas neuronales, lo cual, junto con una disminución en los niveles de fosfolípidos cerebrales, puede provocar alteraciones en la liberación de neurotransmisores y en la conducción de las señales neuronales (45).

Otra posible vía es a través de un mecanismo como disruptor endócrino, en el que el DDT puede alterar la producción y la acción de las hormonas tiroideas particularmente la T4. El DDE tiene similitudes moleculares con las hormonas tiroideas (triyodotironina (T3) y tiroxina (T4)) y compite con ellas para unirse a las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas como son la tiroxina globulina (TBG) y transtiretina (TTR). El DDE, al desplazar a las hormonas tiroideas de las proteínas transportadoras, reduce la disponibilidad tisular de estas hormonas y aumenta su excreción por la orina. Por lo tanto, si la T4 es escasa esto podría traducirse en defectos estructurales y funcionales en el desarrollo del cerebro (46).

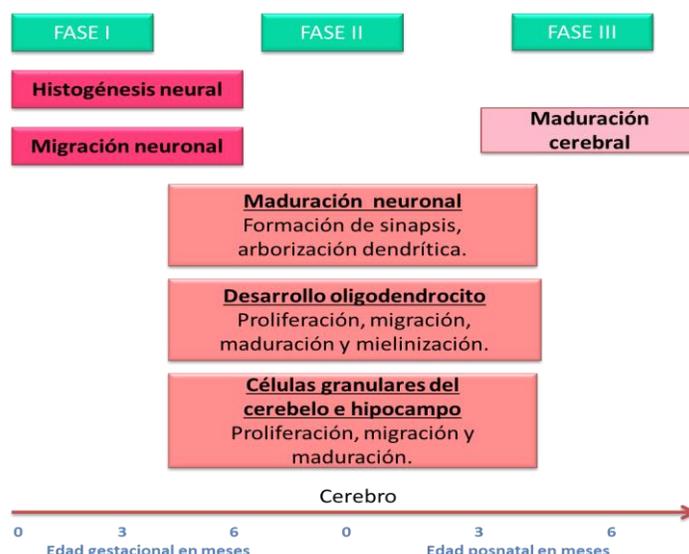
## 2. Marco Teórico

### 2.1. Neurodesarrollo infantil

El desarrollo del ser humano se lleva a cabo en diferentes fases, de las cuales la formación del Sistema Nervioso (SN) es un proceso complejo, dinámico y en constante cambio. Cada etapa de este proceso requiere de una extremada precisión y una correcta ejecución; cualquier alteración directa o indirecta a este proceso de desarrollo se traduce en una deficiencia neurológica (47).

El desarrollo del SN inicia durante la 3<sup>o</sup> semana de gestación y continúa durante la vida posnatal hasta los 20 años de edad (48); consta de tres fases (Figura 2). La primera fase corresponde a la histogénesis o proliferación neuronal (formación del tubo neuronal y la corteza cerebral) y a la migración neuronal. La segunda etapa corresponde al desarrollo del cerebro y, aunque hay proliferación celular, los procesos principales son los de diferenciación y maduración neuronal; en contraste, en la fase 3 se lleva a cabo básicamente el proceso de maduración del cerebro (47, 49).

Figura 2. Desarrollo del cerebro al nivel celular



Adaptado de Anderson GW et al. Thyroid.2003; 13:1039-1055

La migración consiste en la movilización de las neuronas inmaduras y de las células gliales desde el tubo neural hasta su destino final en diversas partes del cerebro, donde se lleva a cabo la maduración y diferenciación de las neuronas, así como la formación de conexiones celulares y la formación de sinapsis. Cuando los axones terminan su periodo de crecimiento y consolidan sus conexiones, comienza el proceso de mielinización, cuya función será aumentar la velocidad de conducción de las señales neuronales a través del axón. La mielinización, a diferencia de la proliferación y la migración de las neuronas, continúa hasta después del nacimiento permitiendo el aislamiento de circuitos y mejorando la velocidad de la conducción nerviosa (50-52). Cualquier perturbación durante la migración o maduración neuronal, puede resultar en algún tipo de trastorno neurológico cuya gravedad dependerá de la intensidad del daño y de la etapa del embarazo en la que ocurre (53,54).

## 2.2 Escalas utilizadas para evaluar el neurodesarrollo

Para evaluar el neurodesarrollo existen varias escalas y dependiendo de los elementos incluidos en la evaluación pueden ser aplicadas a diferentes edades a lo largo de la infancia. Entre las más usadas se encuentran la Escala de Brazelton, la Escala de Bayley y la Escala de McCarthy.

**Escala para la evaluación del comportamiento neonatal Brazelton (NBAS, por sus siglas en inglés):** Este instrumento de uso clínico, es útil para evaluar las habilidades del recién nacido, así como su capacidad para responder a su medio ambiente. La prueba evalúa la capacidad de orientación y de habituación a estímulos perturbadores como la luz o los sonidos y también sirve para evaluar la capacidad del niño para regular su sueño, el estado de alerta y el llanto. De acuerdo con los criterios de puntuación establecidos una puntuación más alta indica mejor rendimiento (55).

**Escala de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID-II, por sus siglas en inglés):** Es una prueba que se realiza de manera individual y con la que se evalúan las funciones cognitivas y motoras del niño entre 1 y 42 meses de edad (56). La escala se divide en dos índices: el índice motor y el índice mental, el promedio del tiempo total de aplicación es de 45 minutos.

El índice de desarrollo mental (MDI, por sus siglas en inglés), contiene 178 reactivos. Evalúa las áreas relacionadas con la memoria, la habituación, la resolución de problemas, el concepto temprano de los números, la generalización, la clasificación, la vocalización, el lenguaje y la habilidad social. Por su parte, el índice de desarrollo psicomotor (PDI, por sus siglas en inglés), contiene 111 reactivos dirigidos específicamente a valorar los comportamientos relacionados con la destreza y coordinación psicomotora. Entre los aspectos que evalúa se encuentran: el control de los grupos musculares gruesos y finos, movimientos como: rodar, arrastrarse o trepar, sentarse, pararse, caminar, correr y saltar e incluye también manipulaciones motoras finas implicadas en la prensión, el uso adaptativo a los útiles de escritura e imitaciones de los movimientos de la mano.

El número de reactivos que se aplican dependerá de la edad del niño al momento de la evaluación y la clasificación será "P" (pasa), "F" (falla), "O" (omisión) y "MA (la madre informa que el niño pasa el reactivo pero no ha podido observarse). La puntuación directa será el número total de elementos que el niño ha superado. Ambos índices toman valores de 50 a 150 y se consideran como indicadores de alteraciones aquellos índices menores a 69 (56).

**Escala de aptitudes y psicomotricidad infantil de McCarthy.** Se aplica entre los 2.5 y los 6.5 años. Esta prueba ayuda a facilitar la evaluación del nivel intelectual general del niño y el desarrollo de algunas capacidades específicas a través de 6 sub-escalas que evalúan las áreas de desarrollo: verbal, perceptivo-manipulativo, numérica, general cognitivo, memoria y motricidad (57).

Otras pruebas que están relacionadas con el neurodesarrollo infantil, incluyen la **Escala de observación del entorno y ambiente familiar (HOME)**, la cual mide la calidad y el grado de estimulación que recibe un niño en el hogar. Durante las visitas al hogar, los evaluadores hacen observaciones cuando el niño está despierto y desarrollando actividades típicas para ese momento del día. También evalúa la interacción del niño con sus padres y con las características del entorno físico a través de una entrevista que se le realiza a uno de los padres o al tutor del niño. Las puntuaciones altas indican un ambiente en el hogar más enriquecido y más favorable para el neurodesarrollo infantil. La prueba se puede aplicar desde el nacimiento hasta los 10 años y se compone de 45 reactivos y 6 sub-escalas: 1. **La responsabilidad** de los padres hacia el niño; 2. **La aceptación por parte de los padres** de conductas sub-óptimas y el uso de restricciones y castigo; 3. **Organización:** incluye la regularidad y predictibilidad del medio ambiente; 4. **Disponibilidad de Materiales de aprendizaje:** provisión de juegos y materiales de aprendizaje, apropiados; 5. **Involucramiento** de los padres con el niño; y finalmente, 6) **Variabilidad** en la estimulación diaria (58).

### 2.3 Factores que intervienen en el proceso de neurodesarrollo

Además de la exposición materna a contaminantes ambientales como mercurio, plomo, arsénico, bifenilos policlorados (PCB) y el DDT o sus metabolitos durante el embarazo, existen condiciones del desarrollo del feto, del momento del parto y características maternas que se relacionan con el desarrollo intrauterino del sistema nervioso central y en consecuencia con el neurodesarrollo infantil, tanto en la etapa prenatal como en la etapa postnatal.

Entre las características del recién nacido o del niño, se encuentran:

**Bajo peso al nacer:** El bajo peso al nacer independientemente de la edad gestacional, es por sí solo un factor de riesgo para el desarrollo neurológico del niño. Los niños con bajo peso al nacer presentan frecuentemente dificultades emocionales o alteraciones de la personalidad (59). Un meta- análisis realizado en 2008 encontró una asociación entre el muy bajo peso al nacer y problemas de atención e inteligencia (rendimiento académico) durante la infancia (60).

**Prematuro:** El parto prematuro (nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) afecta el desarrollo cerebral. Las alteraciones incluyen disminución de volúmenes de las diferentes estructuras cerebrales y reducción de la sustancia gris cortical, como consecuencia de un retraso en la mielinización, además de disrupción de la diferenciación neuronal debido a la prematuridad (61).

**Pequeños para la edad gestacional:** En comparación con los niños que tuvieron un peso al nacimiento acorde para su edad gestacional, los niños cuyo peso al nacimiento fue menor al percentil 10 para su edad gestacional, presentan menores puntuaciones de coeficiente intelectual (IQ, por sus siglas en inglés) entre los 3 y los 7 años (62) y pueden también presentar problemas conductuales(63).

**Tipo de Parto:** El parto por cesárea se asocia con mayor número de complicaciones que los partos vaginales. Estudios realizado en Canadá y Francia mostraron que el número de complicaciones graves y muertes fueron aproximadamente 3 veces mayores en los partos por cesárea que en los vaginales. También se ha documentado que el riesgo de problemas respiratorios en niños nacidos por parto vaginal es menor al 1%, mientras que en niños nacidos por cesárea este riesgo se encuentra entre el 1 y el 4% (64).

**Orden de nacimiento:** Existe evidencia que sugiere una asociación negativa entre el orden de nacimiento y el coeficiente intelectual (65). Probablemente debido a que, en promedio, el primer hijo recibe de parte de sus padres entre 20 a 30 minutos más tiempo de calidad al día que el segundo hijo (66). Así mismo las madres son menos propensas a tomar vitaminas prenatales, a recibir atención prenatal y a amamantar a su segundo hijo en comparación con el primero (67).

**Sexo:** Se ha observado existen diferencia en el desarrollo neuroconductual entre niños y niñas. Los niños tienen un desempeño significativamente mejor que las niñas en el área de locomoción, manipulación de objetos y en la motricidad gruesa. En contraste, la motricidad fina es mejor en las niñas que en los niños (68). En relación con los eventos que ocurren alrededor del parto se distinguen los siguientes factores:

**Asfixia perinatal (APN):** La agresión producida al feto o al recién nacido por la falta de oxígeno in útero o al momento del parto puede producir múltiples alteraciones en las funciones neurológicas del recién nacido, generando deficiencias neurológicas severas como: parálisis cerebral, retraso mental, epilepsia, alteraciones sensoriales y trastornos del aprendizaje, entre otras (69). La asfixia durante el trabajo de parto y posparto inmediato pueden ser consecuencia de: la interrupción de la circulación umbilical por nudos en el cordón umbilical o prolapso del mismo, alteración en el intercambio de gases en la placenta, alteraciones de la circulación placentaria, deterioro de la oxigenación materna, inmadurez del aparato respiratorio del recién nacido y transición sin éxito de la circulación fetal a la cardiopulmonar. En caso de los embarazos múltiples se incrementan las posibilidades de complicaciones y el riesgo de APN (70).

**Lactancia materna:** La lactancia materna es la principal fuente de nutrientes durante la etapa posnatal y se asocia con el neurodesarrollo infantil. Un meta-análisis reciente, que evaluó la relación entre la lactancia materna y el rendimiento en las pruebas de inteligencia de los lactantes, observó que los niños que recibieron lactancia materna lograron mayores puntuaciones en las pruebas de inteligencia en comparación con los niños que no la recibieron. La diferencia promedio reportada fue de 3.44 puntos más, y aumentó conforme incrementó la duración de la lactancia (71). Los niños alimentados exclusivamente con leche materna durante al menos 3 meses tienen 2.1 puntos más de cociente intelectual que los niños que recibieron lactancia mixta; aumentó a 2.6 si la duración de la lactancia exclusiva fue entre 4 y 6 meses y a 3.8 si fue mayor a 6 meses (72).

Entre las variables maternas, se encuentran: La edad de la madre, principalmente las edades extremas (muy joven o muy avanzada). Las mujeres mayores de 35 años pueden tener más complicaciones como pre-eclampsia, diabetes gestacional y restricción en el crecimiento intrauterino; también niños prematuros, con bajo peso al nacer y con

enfermedades como el síndrome de Down (73); las cuales pueden afectar el neurodesarrollo infantil.

**Índice de masa corporal (IMC):** El índice de masa corporal se usa como un indicador de composición corporal y se ha observado que en comparación con los niños de madres con IMC normal, los niños nacidos de madres con IMC bajo (menor a 18.5) o muy alto IMC (mayor a 35) presentan un mayor riesgo de desarrollo mental alterado (OR=1.38) medido mediante la escala de Bayley (74).

**Enfermedades maternas:** Los desórdenes metabólicos maternos o condiciones crónicas como la hipertensión u otro tipo de enfermedades maternas, pueden influir en el desarrollo del feto y producir complicaciones en el recién nacido. Por ejemplo, la diabetes preexistente o la diabetes gestacional pueden producir condiciones que favorecen la hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia en el recién nacido; así como asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, macrosomía y malformaciones congénitas (75). Las alteraciones tiroideas también pueden afectar el neurodesarrollo infantil, debido a que los niveles maternos de T4 contribuyen a la maduración normal del feto y en particular del SNC durante las primeras 10 semanas de gestación (76). Las hormonas tiroideas regulan los procesos dendríticos, el crecimiento axonal, la sinaptogénesis, la migración neuronal y la mielinización (77). El consumo durante el embarazo de medicamentos antiepilépticos bloquea la disponibilidad de ácido fólico e incrementa el riesgo de malformaciones y trastornos del neurodesarrollo (pobre desarrollo cognitivo) (78).

**Nutrición materna:** La deficiencia de ácido fólico, de las vitaminas B6, B12 y E, así como del ácido pantoténico, está relacionada con los defectos del cierre del tubo neural (79) y alteraciones en el desarrollo mental (80). La deficiencia de yodo (DY) durante la etapa intrauterina produce retraso en el neurodesarrollo y causa hipotiroidismo congénito (79).

**Coefficiente intelectual (IQ):** La inteligencia materna se asocia positivamente con desarrollo mental medido a través de la escala de Bayley a los 14 meses de edad (81). Otros estudios también han observado que, además del IQ, materno, la interacción madre e hijo, la calidad de la estimulación en el hogar, el nivel socioeconómico y una mayor educación materna favorecen un mejor desarrollo infantil (82-84).

**Otras características maternas** como son el consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo, pueden causar alteraciones en el neurodesarrollo. Una ingesta ligera de alcohol de 1.2 bebidas al día durante el embarazo podría causar diversas alteraciones en el feto, incluyendo anomalías estructurales graves como la disminución del tamaño del cerebro (microcefalia) y la reducción o ausencia del cuerpo calloso. Otra consecuencia asociada con el consumo de alcohol es el bajo peso al nacer, el cual, como ya se describió, puede interferir con el desarrollo neurológico (85). El consumo de tabaco durante el embarazo, se asocia con un mayor riesgo de tener bebés prematuros y pequeños para la edad gestacional; también se asocia con bajas puntuaciones en el índice del desarrollo motor y cognitivo de la escala Bayley (86) así como, con una reducción en las habilidades cognitivas y logros académicos (87).

### 3. Planteamiento del Problema

El ser humano se encuentra altamente expuesto al DDE durante la vida uterina y posteriormente por medio de la leche materna. El feto es un organismo que se encuentra en desarrollo, vulnerable a las exposiciones ambientales que ocurren durante todo el embarazo y cuyo proceso de formación continúa posterior al nacimiento. Esto ha provocado que se realicen varios estudios epidemiológicos que evalúan la exposición prenatal y el neurodesarrollo infantil. En México, se han evaluado los efectos de la exposición prenatal al DDE en el neurodesarrollo infantil a diferentes edades, en un estudio de cohorte realizado en cuatro municipios del estado de Morelos. La primera evaluación se realizó durante el primer año de vida, observando una reducción significativa en el desarrollo psicomotor de los niños (medido a través de la prueba del desarrollo infantil de Bayley) (31). La segunda evaluación se hizo de los 12 a los 30 meses de edad y no se observó asociación entre la exposición prenatal al DDE y el neurodesarrollo infantil (utilizando la prueba Bayley) (37); sin embargo, durante la última evaluación realizada entre los 3.5 y 5 años de edad se observó nuevamente una asociación negativa entre el nivel de la exposición prenatal al DDE y los componentes cuantitativos, cualitativos, verbal y de memorias de la escala McCarthy, así como una disminución en las puntuaciones del índice cognitivo general (38). Lo anterior sugiere que la exposición prenatal al DDE se asocia con la existencia de un daño permanente en el neurodesarrollo infantil. No obstante, debido a la falta de consistencia de los hallazgos obtenidos en la evaluación de 12 a 30 meses de edad, además el hecho de haber observado una asociación negativa entre la exposición prenatal y el

neurodesarrollo durante el primer año de vida y posteriormente a los 3.5 años, se plantea volver a analizar el neurodesarrollo entre los 12 y 30 meses pero usando otro enfoque estadístico que, debido a sus características, podría mejorar la precisión en la estimación.

### 3.1 Hipótesis

Existen evidencias de que la exposición prenatal a DDE se asocia con una alteración en el neurodesarrollo infantil durante el primer año de vida y posteriormente entre los 3.5 y los 5 años de edad. La falta de asociación observada entre los 12 y 30 meses de edad podría ser explicada por diversos factores por ejemplo, la posible falta de sensibilidad de la prueba o la posibilidad de que el efecto durante ese periodo de edad sea de menor magnitud. Por lo tanto, si el efecto es de menor magnitud, un análisis estadístico tradicional que no toma en cuenta la información *a priori* para ciertos factores o variables relevantes, probablemente cuente con menor poder para detectar esa asociación.

**Hipótesis:** Un análisis Bayesiano que tome en cuenta la información adicional disponible puede producir inferencias más precisas sobre la asociación entre la exposición prenatal al DDE y el neurodesarrollo infantil.

## 4. Justificación

### 4.1 Uso del DDT en México

México es el segundo país de Latinoamérica con mayor uso de plaguicidas (88). El uso del DDT inició en 1945, en la región arrocera del estado de Morelos (Temixco y Santa Inés), con el fin de combatir el paludismo. Los resultados observados en estas regiones fueron muy positivos por lo que se extendió su aplicación a todo el estado de Morelos, al norte del estado de Veracruz, Baja California y principalmente a Tabasco, posteriormente se aplicó en otros estados del país (2).

Debido a su eficacia para combatir el paludismo y controlar las enfermedades transmitidas por vectores y las plagas en la agricultura (principalmente en cultivos de algodón), el DDT se convirtió rápidamente en el principal insecticida usado en el país. Al inicio de la campaña nacional para la erradicación del paludismo (CNEP), la intensidad del rociamiento fue alta: entre 1957 y 1960 el promedio de casas rociadas semestralmente fue de 2,861,517, es decir 5,723,034 rociamientos anuales; disminuyendo su uso en el periodo 1961-1980 a

3,342,750 rociamientos anuales. Dicha tendencia continuó a la baja en los siguientes años: para el periodo de 1981-1989 el promedio fue de 828, 910 rociamientos anuales (89).

Debido a los efectos negativos documentados en relación al uso del DDT en la naturaleza y luego en los seres humanos, el 23 de mayo del 2001 México firmó el convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs) y el 10 de febrero de 2003 ratificó su compromiso, siendo el primer país de América Latina en hacerlo (90). Actualmente el uso de DDT está permitido sólo en aquellas zonas donde el paludismo representa un problema endémico. En el estado de Morelos se prohibió el uso del DDT en 1999 (31).

En México existen algunos estudios donde se han evaluado las concentraciones de DDE en suero y tejido adiposo de mujeres en edad reproductiva, así como en leche materna. Las concentraciones séricas más altas se han reportado en mujeres embarazadas en Chiapas (4800 ng/g) y la más baja en San Luis (2 ng/g). En tejido adiposo abdominal, las mujeres veracruzanas presentaron las concentraciones más altas (4360 ng/g) y las más bajas se observaron en mujeres del centro de México (400 ng/g). También se ha evaluado la leche materna, las concentraciones más altas se han encontrado en la zona rural de Morelos (13320 ng/g) seguido de Coahuila (10360 ng/g) y las concentraciones más bajas se han encontrado en la ciudad de México D.F. (594 ng/g) (91).

En el municipio de Emiliano Zapata (Morelos) en marzo de 1999 se realizó un estudio piloto donde se evaluaron las concentraciones de DDE y DDT en suero sanguíneo materno en mujeres no embarazadas, entre 21 y 36 años y con al menos un año viviendo en la zona. Las medias de los niveles de DDE y DDT en suero materno fueron de  $21.81 \text{ ng/g} \pm 2.58$  y  $2.93 \pm 2.84 \text{ ng/g}$ , respectivamente. Las concentraciones de DDE y DDT en suero materno fueron mayores en aquellas mujeres que reportaron una historia de lactancia menor a 12 meses y se estimó que eran necesarios de 1.5 a 2 años de lactancia para alcanzar una reducción del 50% en la dosis inicial (92).

En México se han documentado los efectos adversos de la exposición a DDT/DDE. Mayores concentraciones de DDE en plasma sanguíneo se han asociado con la calidad del semen, así como disminución en las concentraciones de testosterona (93,94). En niños, la

exposición prenatal a DDE se ha asociado con reducción en la distancia ano-genital y también sus efectos en el neurodesarrollo infantil.

A partir de enero de 2001 y hasta junio de 2005, se conformó una cohorte perinatal en tres municipios del estado de Morelos con la finalidad de evaluar la asociación entre la exposición prenatal al DDE y el neurodesarrollo infantil. Las madres se identificaron durante las pláticas prematrimoniales requeridas por ley para poder llevar a cabo el matrimonio civil dentro del estado. Una vez incluidas en el estudio, las mujeres fueron seguidas hasta el momento en que se embarazaron y posteriormente durante cada uno de los trimestres del embarazo; se tomaron muestras sanguíneas para determinar las concentraciones de DDE en suero materno. A los niños se les realizaron evaluaciones neuroconductuales mediante la prueba de Bayley desde el primer mes de vida hasta los cinco años de edad, observando una reducción significativa en el desarrollo motor durante el primer año de vida asociado a la exposición prenatal a DDE durante el primer trimestre del embarazo (31). Una evaluación posterior usando la escala de McCarthy mostró una reducción en el puntaje del índice cognitivo general, en los componentes cuantitativos, verbales y de memoria entre 3.5 y 5 años, asociado a la exposición prenatal a DDE durante el tercer trimestre del embarazo (38). Durante el periodo de 12 a 30 meses, en el cual, también se usó la escala de Bayley, no se observó ninguna asociación entre el DDE y el Neurodesarrollo infantil (37). Como posibles explicaciones para esta falta de asociación podemos plantear que el efecto neurotóxico del DDE durante esta etapa pudiera ser muy sutil y la prueba tuviera una baja sensibilidad para detectar el efecto; o podría ser que la forma en que se analizó la información no permita detectar la asociación.

#### 4.2 Justificación del análisis estadístico

La asociación entre el neurodesarrollo infantil y la exposición al DDE durante el embarazo, se evaluó a través de modelos de regresión de efectos mixtos para datos longitudinales. Para cada índice de la escala Bayley y para los datos de exposición al DDE en cada trimestre del embarazo, se ajustó un modelo distinto.

Los diseños longitudinales tienen un papel importante en la investigación epidemiológica, ya que permiten tomar en cuenta las medidas basales de cada individuo y medirlo repetidas veces en el tiempo, con el fin de determinar si hay cambios en el curso de tiempo. Lo anterior permite evaluar a largo plazo los efectos de algún tratamiento o intervención. Los modelos

de regresión de efectos mixtos asumen que la variable dependiente puede describirse mediante un patrón de evaluación poblacional (efecto fijo) y un patrón individualizado (efecto aleatorio). Este tipo de modelos es robusto y puede tener un alto poder estadístico al considerar medidas repetidas del mismo sujeto (95).

Una de las desventajas de las evaluaciones realizadas en la cohorte de Morelos es que el neurodesarrollo se evaluó por separado en tres periodos diferentes (1 a 12 meses, 12 a 30 meses y 3.5 a 5 años) y, en las dos últimas evaluaciones, no se tomó en cuenta la información de los periodos previos. Debido a que se encontró asociación en el primer y tercer estudio de la cohorte mexicana, pero no en el segundo (12-30 meses), bien vale la pena reexaminar este periodo en el que no se observó asociación. En este trabajo, esto se hace utilizando un enfoque Bayesiano.

El enfoque Bayesiano enfatiza el hecho de que un análisis siempre parte del conocimiento inicial sobre el valor del parámetro de interés, por lo que puede tomar en cuenta las opiniones de los expertos en el tema así como información obtenida de otras fuentes sobre los posibles valores de dicho parámetro. Toda esta información se describe a través de una distribución de probabilidad (inicial o *a priori*). El análisis Bayesiano se centra en estudiar cómo cambian estos juicios iniciales sobre el valor del parámetro de interés dada la información obtenida de los datos. Esto se hace por medio de la regla de Bayes. La distribución resultante (final o *a posteriori*) es la base de cualquier inferencia que se desee hacer sobre la cantidad de interés. El enfoque Bayesiano se puede ver como una formalización del proceso de aprender de la experiencia, que es una característica fundamental de toda investigación científica.

## 5. Objetivos

**Objetivo:** Reevaluar la asociación entre la exposición prenatal a DDE y el neurodesarrollo infantil, para el periodo de 12 a 30 meses de edad, usando un enfoque Bayesiano.

### Objetivo específico

- Recopilar y analizar la información proveniente de estudios previos donde se haya evaluado la exposición prenatal a DDE y el neurodesarrollo infantil utilizando la escala Bayley.
- Evaluar la asociación entre la exposición prenatal a DDE y el neurodesarrollo infantil entre los 12 y 30 meses de vida, mediante un abordaje Bayesiano que tome en cuenta el conocimiento generado por estudios previos así como la información del periodo 1-12 meses de edad (cohorte de Morelos).

## 6. Materiales y Métodos

### 6.1 Tipo de estudio y población de estudio

De enero de 2001 a junio de 2005 se conformó una cohorte de mujeres residentes en cuatro municipios de Morelos (Cuautla, Puente de Ixtla, Emiliano Zapata y Cuernavaca). Durante las pláticas prenupciales que por ley exige el estado para el matrimonio civil, se identificaron e invitaron a 1,585 mujeres sin antecedentes de enfermedades de tiroides, corazón, hígado, riñón o gastrointestinales. Las mujeres que reportaron estar bajo tratamiento con anticonvulsivantes o estar lactando al momento de la invitación, fueron excluidas del estudio.

Del total de mujeres elegibles, 996 aceptaron participar (tasa de respuesta de 62.8%). Al momento del ingreso al estudio y mediante un cuestionario estructurado se les preguntó acerca de sus características sociodemográfica, antecedentes ginecobstétricos, consumo de alcohol y tabaco, así como también su ocupación y antecedentes de uso de plaguicidas.

Posterior a la visita basal, y con la finalidad de identificar un embarazo, las mujeres se visitaron o se contactaron vía telefónica cada 8 semanas. Una vez que se confirmó el embarazo, se planearon visitas trimestrales en las cuales se les realizó una entrevista estructurada y se obtuvo información acerca de la evaluación de su embarazo y de sus

hábitos dietéticos; también se realizaron mediciones antropométricas y se les tomó una muestra de sangre para medir las concentraciones séricas de DDE. En el primer trimestre se tuvo una pérdida del seguimiento de 6.6%, de 10.5% para el segundo trimestre y de 6% para el último.

El seguimiento posnatal se hizo a los 1, 3 y 6 meses de edad, y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años de edad. En la primera visita se recolectó información acerca de las condiciones al momento del parto, peso y talla al momento del nacimiento e inicio de la lactancia. Las evaluaciones posteriores incluyeron medidas antropométricas, tipo de lactancia, ablactación y también información acerca del estado de salud del niño.

## 6.2 Evaluación del neurodesarrollo infantil

Para evaluar el neurodesarrollo durante los dos primeros años y medio de vida se usó la versión en español de la escala del desarrollo infantil (BSID-II, por sus siglas en inglés). Esta prueba fue aplicada por dos psicólogas entrenadas, las cuales desconocían las concentraciones maternas de DDE durante el embarazo. La concordancia inter-observador fue de 0.96 para el MDI y 0.98 para la PDI.

Como pruebas adicionales, a los 6 meses de edad se valoró la estimulación en el hogar con la escala de medición HOME, y en algún momento durante el seguimiento se evaluó el coeficiente intelectual de la madre mediante la aplicación de la versión en español de la prueba *Wechsler Adult Intelligence Coefficient* (IQ).

## 6.3 Determinaciones de DDT

Cada muestra materna fue centrifugada y el suero obtenido se almacenó a una temperatura de -70°C en viales de vidrio (prelavados con hexano grado plaguicida) cubiertos con una tapa de teflón. Las concentraciones de DDE y DDT en suero materno se determinaron en el CINVESTAV por medio de cromatografía de gases con detector de captura de electrones (modelo 3400; Varian, Inc., Palo Alto, CA, EE.UU.), de acuerdo con las recomendaciones del protocolo de la Agencia de Protección Ambiental (1980). Cada una de las muestras recolectadas fue fortificada con Aldrin y la recuperación fue de  $98.15 \pm 8.8\%$ ; asimismo, por cada 10 muestras se realizó un análisis por duplicado. Para el control de calidad externo, un subgrupo de las muestras fue analizado en el laboratorio de la Dra. M. Wolff en la División de Medicina Ambiental y Ocupacional de la Escuela de Medicina Monte Sinaí

(Estados Unidos). La correlación interlaboratorio (coeficiente de correlación de Bland-Altman) fue de 0.98.

#### 6.4 Población de estudio

Durante 8.5 años de seguimiento, se identificaron un total de 517 embarazos y ocurrieron 442 nacimientos vivos. Para este re-análisis se incluyeron 270 niños con peso al nacer  $\geq 2$  kg, sin malformaciones congénitas, producto de un embarazo simple sin complicaciones perinatales, cuyas madres contaban con una edad mayor a 15 años, de los cuales se tenían al menos dos evaluaciones neuroconductuales entre los 12 y los 30 meses de edad, así como reporte de concentraciones de DDE en suero materno para al menos un trimestre del embarazo. Las pérdidas en el seguimiento postnatal fueron de ~30% y las principales razones fueron la falta de interés de los padres y los cambios de domicilio.

## 6.5 Variables

Tabla 2. Variables

Nombre de las variables	Escala de medición	Periodo de medición
Índice de desarrollo motor (PDI)	Escala del neurodesarrollo infantil Bayley II	12, 18, 24 y 30 meses
Índice de desarrollo mental (MDI)		
<b>Variables maternas</b>		
Concentración de DDE en suero materno	Base húmeda (ng/ml). Se transformó la variable usando $\log_2$	En cada trimestre del embarazo
Edad	Años	Al inicio del estudio
Escolaridad	Años de escolaridad alcanzada	Al inicio del estudio
IQ materno	Versión en español de la escala de inteligencia del adulto Wechsler (1981)	Al inicio del estudio
Índice de Masa Corporal (IMC)	Kilogramos por metro cuadrado	Al inicio del estudio
Consumo de alcohol	Cuestionario basal	Al inicio del estudio
Consumo de tabaco		
Antecedentes ginecobstétrico		
Uso de pesticidas		
Dieta	Cuestionario	En cada visita trimestral durante el embarazo
Preeclampsia	Sí/No	Durante el embarazo
Tipo de parto	Vaginal/ Cesárea	Al nacimiento del niño
<b>Variables del niño</b>		
Sexo	Femenino/Masculino	Al nacimiento
Peso al nacer	Gramos	Al nacimiento
Lactancia	Sí/No	Se evaluó al 1°, 3°, 6° y 12 meses
Ambiente del hogar	Escala HOME	A los 6 meses de edad

## 6.6 Metodología estadística

Como se mencionó anteriormente, para reevaluar la asociación entre la exposición al DDE y los índices del desarrollo motor y mental de la escala Bayley, se utilizó un modelo de efectos mixtos pero con un enfoque Bayesiano.

Los modelos de efectos mixtos son útiles cuando se tienen datos longitudinales (medidas repetidas de la misma variable en el mismo individuo), en los que existe independencia entre individuos de la muestra pero no entre las medidas repetidas de la misma variable en el mismo individuo. Este tipo de modelos tiene dos componentes: uno fijo y el otro aleatorio. Los efectos fijos definen los valores esperados de las observaciones y los efectos aleatorios definen la varianza y covarianza de las observaciones. El modelo básico se escribe como:

$$Y_{ij} = X'_{ij}\beta + Z'_{ij}b_i + \varepsilon_{ij} ,$$

$$b_i \sim NMV(0; D) \qquad \varepsilon_{ij} = NMV(0; R_i)$$

En nuestro caso, para una muestra de  $n$  individuos,  $Y_{ij}$  representa la observación  $j$  en el sujeto  $i$  (corresponde a las variables dependientes, es decir, el índice de desarrollo motor o mental);  $\beta$  es un vector de efectos fijos,  $b_i$  un vector de efectos aleatorios; por lo tanto,  $Z_{ij}$  denota a las variables con efectos aleatorios y  $X_{ij}$  denota a las variables independientes con efectos fijos (96). Este modelo supone que  $b_i$  y  $\varepsilon_{ij}$  son independientes y tienen distribución normal multivariada, donde  $D$  es la matriz de varianzas y covarianzas de  $b_i$  y  $R_i$  es la matriz de varianzas y covarianzas de los errores, luego  $Var(Y) = R + ZDZ'$  (97).

Para ilustrar las ideas principales, a continuación se describirá el modelo más simple: el modelo con intercepto aleatorio

$$y_{ij} = X'_{ij}\beta + b_i + \varepsilon_{ij}; \quad (1)$$

$$b_i | \tau_b \sim N(0, 1/\tau_b) \quad indep. \quad \varepsilon_{ij} | \tau \sim N(0, 1/\tau), \quad i = \overline{1, a} \text{ y } j = \overline{1, n} .$$

En este modelo, las variables con efectos aleatorios toman el valor  $Z_{ij} = 1$  y  $X'_{ij}\beta$  incluye sólo un intercepto, siendo  $y_{ij}$  la variable respuesta y  $X_{ij}$  el vector de covariables del individuo

$i$  en el tiempo  $j$ . Aquí,  $1/\tau_b = \sigma_b^2$  (varianza de los efectos aleatorios), mientras que  $1/\tau = \sigma^2$  (varianzas de los errores) y la estructura de la covarianza tiene la siguiente forma:

$$Cov(y_{ij}, y_{i'j'}) = \begin{cases} \sigma^2 + \sigma_b^2 & \text{si } (i, j) = (i', j') \\ \sigma_b^2 & \text{si } i = i' \text{ y } j \neq j' \\ 0 & \text{si } i \neq i' \end{cases}$$

Por lo tanto, la covarianza será igual a la suma de las varianzas si se trata del mismo individuo en el mismo tiempo; en el caso de que sea el mismo individuo pero en diferente tiempo o periodo la covarianza será igual a la varianza de los efectos aleatorios y para el caso en el que sean diferentes individuos, la covarianza será cero. Lo anterior es conocido como un sistema compuesto o estructura intra-clase. (96).

La correlación entre las diferentes medidas tomadas dentro de la misma unidad es positiva, esto es:

$$\rho \equiv Corr(y_{ij}, y_{i'j'}) = \frac{\sigma_b^2}{\sigma^2 + \sigma_b^2} \quad (i = i'; j \neq j').$$

Debido a que las observaciones de diferentes sujetos se asumen independientes, la estructura de la  $Var(Y)$  se refiere al patrón de covarianzas de las mediciones sobre el mismo sujeto. Las medidas realizadas en el mismo sujeto pero en diferentes tiempos siempre estarán correlacionadas; si las mediciones son muy cercanas, estarán más altamente correlacionados que mediciones tomadas muy separadas en el tiempo. Existen varias estructuras para modelar la matriz de covarianzas, como las que se mencionan a continuación:

- **Independencia:** permite que cada efecto aleatorio tenga una varianza distinta y supone que todas las covarianzas son cero. La estructura de esta matriz no es realista para datos con mediciones repetidas, pues especifica que las observaciones sobre el mismo sujeto son independientes.
- **Identidad:** todas las varianzas son iguales y todas las covarianzas son cero.
- **Intercambiable:** los efectos aleatorios tienen una varianza común y una covarianza común por parejas.

- **No estructurada:** permite que todas las varianzas y covarianzas sean distintas. Si el modelo contiene  $p$  efectos aleatorios, entonces la matriz de covarianza no estructurada tendrá  $p(p+1)/2$  parámetros únicos. No requiere que las observaciones estén igualmente espaciadas.

La matriz de covarianzas no estructurada fue la que se usó para reevaluar la asociación entre el neurodesarrollo infantil y el DDE en el modelo de efectos mixtos (97). Lo anterior se debió a que esta estructura es la más flexible, y fue la que se utilizó en el artículo previo en el cual se basa esta tesis (37).

Debe señalarse que, a pesar de ser el mismo modelo y utilizar la misma estructura de matriz de varianzas y covarianzas, el enfoque es distinto. La diferencia entre el enfoque frecuentista clásico y el enfoque Bayesiano es que el segundo toma en cuenta el conocimiento previo que se tiene sobre los parámetros del modelo. Dicho conocimiento se describe a través de distribución de probabilidad (distribuciones iniciales) las cuales pueden ser informativas o no-informativa.

Se pueden considerar distribuciones informativas para los parámetros del modelo cuando se tiene algún tipo de información inicial sobre ellos. En el caso específico de Ciencias de la Salud, esta información adicional sobre el valor del parámetro (p. ej., eficacia de un medicamento o tratamiento) se puede obtener a través de revisiones sistemáticas de la literatura o a través de un meta-análisis. Las distribuciones no informativas se asignan a aquellos parámetros sobre los que sólo se tiene un conocimiento inicial vago o débil. A manera de ilustración, se pueden asignar las siguientes distribuciones iniciales a los parámetros del Modelo 1.

$$\begin{aligned}\beta &\sim \text{dnorm}(0, 0.001) \\ \tau_b &\sim \text{dgamma}(0.001, 0.001) \\ \tau &\sim \text{gamma}(0.001, 0.001)\end{aligned}$$

Las herramientas computacionales que se usaron para ajustar el modelo de efectos mixtos con enfoque Bayesiano fueron el sistema y lenguaje estadístico R (98), el sistema JAGS (99) y la interfaz RStudio (100).

El paquete *rjags* proporciona una interfaz de RStudio a la biblioteca de JAGS para realizar análisis de datos Bayesiano. JAGS es un sistema que permite especificar los modelos de regresión requeridos y automáticamente genera una sucesión de muestras de la distribución *a posteriori* de los parámetros por medio de técnicas de Monte Carlo con Cadenas de Markov (MCMC) (101). JAGS utiliza el lenguaje BUGS (102), el cual no está diseñado para ejecutarse línea por línea, sino para especificar relaciones entre variables aleatorias. Con la finalidad de ilustrar lo anterior, a continuación se presenta una muestra del código de JAGS correspondiente al Modelo 1.

Sea N=el tamaño de muestra, Y= la variable dependiente, X =covariable y T= tiempo

```
#####
## Modelos en Jags ##
#####
cat ("var X[N], mu[N,T], Y[N,T], b[N], beta[2], mes[T]
      # mu = media
      #b = pendiente aleatoria

model
{ for (i in 1:N) {
  for (j in 1:T){
    Y[i,j] ~ dnorm(mu[i,j],tau)
    mu[i,j] <- beta[1] + beta[2]*X[i] + b[i]
  }
}
#Distribución inicial
b[i] ~ dnorm(medb, varb)
}

tau ~ dgamma(0.001, 0.001)
beta[1] ~ dnorm(0,0.001)
beta[2] ~ dnorm(0,0.001)
medb ~ dnorm(0, 0.0001)
varb ~ dgamma(0.001, 0.001)
}";
fill=TRUE, file="ModeloMotor1.jags")
```

Existen varios algoritmos de MCMC, entre ellos el muestreo de Gibbs, que es el que utiliza JAGS y que se describe a continuación.

El muestreo de Gibbs es un método para construir cadenas de Markov, el cual es extremadamente útil cuando el análisis del modelo involucra observaciones faltantes. El proceso consiste en la obtención sucesiva de muestras de la distribución condicional de cada uno de los parámetros o cantidades de interés, incluyendo observaciones faltantes. Para ilustrar la idea anterior consideremos tres sub-vectores del vector de parámetros  $\theta =$

$(\beta, b, \tau, \tau_b)$ , es decir  $\theta^k = (\theta_1^k, \theta_2^k, \theta_3^k)$ ; la dimensión de cada sub-vector es arbitraria. A partir de dichos sub-vectores se construye una cadena de Markov cuya distribución de equilibrio es la distribución *a posteriori*  $p(\theta) = p(\theta_1, \theta_2, \theta_3)$ . El muestreo de Gibbs consiste en muestrear, de manera sucesiva, las distribuciones condicionales completas determinada por la distribución *a posteriori*, es decir  $p(\theta_1|\theta_2, \theta_3)$ ,  $p(\theta_2|\theta_1, \theta_3)$  y  $p(\theta_3|\theta_1, \theta_2)$ .

Específicamente, el proceso comienza con un valor inicial de la cadena,  $\theta^1 = (\theta_1^1, \theta_2^1, \theta_3^1)$ , que puede elegirse de manera arbitraria o bien generarse de alguna distribución  $q(\theta)$ , por ejemplo la distribución inicial:

$$\theta_1^1 \sim q_1(\theta_1), \quad \theta_2^1 \sim q_2(\theta_2), \quad \theta_3^1 \sim q_3(\theta_3)$$

En el muestreo de Gibbs las probabilidades de transición se definen en términos de las distribuciones condicionales completas. El segundo elemento de la cadena  $\theta^2$ , se define en tres fases. Primero se genera

$$\theta_1^2 \sim p_{1|23}(\theta_1|\theta_2^1, \theta_3^1),$$

luego se genera

$$\theta_2^2 \sim p_{2|13}(\theta_2|\theta_1^2, \theta_3^1),$$

y finalmente se genera

$$\theta_3^2 \sim p_{3|12}(\theta_3|\theta_1^2, \theta_2^2).$$

En el caso general, el muestreo de  $\theta^k = (\theta_1^k, \theta_2^k, \theta_3^k)$  se realiza de la siguiente manera:

$$\theta_1^k \sim p_{1|23}(\theta_1|\theta_2^{k-1}, \theta_3^{k-1})$$

$$\theta_2^k \sim p_{2|13}(\theta_2|\theta_1^k, \theta_3^{k-1})$$

$$\theta_3^k \sim p_{3|12}(\theta_3|\theta_1^k, \theta_2^k).$$

Cuando se tienen observaciones faltantes, el procedimiento resultante se puede considerar como una versión Bayesiana de la técnica de imputaciones múltiples. A manera de ilustración, consideremos el caso de un modelo con intercepto aleatorio. Supongamos que  $Y$  es una matriz de datos parcialmente observados, es decir,  $Y = (Y_{obs}, Y_{no\ obs})$ . El problema consiste en hacer inferencias con base en la distribución final  $(\beta, b, \tau, \tau_b | Y_{obs})$ . Las

“imputaciones” para  $Y_{no\ obs}$  se obtendrán a partir de su distribución condicional dados los valores de  $Y_{obs}$ ,  $\beta$ ,  $b$ ,  $\tau$  y  $\tau_b$ .

Utilizando el algoritmo del muestreo de Gibbs, sea  $k=1,2,\dots,n$  y  $\beta^0, b^0, \tau^0$  y  $\tau_b^0$  valores iniciales arbitrarios. Entonces se simula primero de la distribución condicional

$$P(\beta^k | b^{k-1}, \tau^{k-1}, \tau_b^{k-1}, Y_{obs}^{k-1}, Y_{no\ obs});$$

posteriormente se simula de

$$P(b^k | \beta^k, \tau^{k-1}, \tau_b^{k-1}, Y_{no\ obs}^{k-1}, Y_{obs})$$

$$P(\tau^k | \beta^k, b^k, \tau_b^{k-1}, Y_{no\ obs}^{k-1}, Y_{obs})$$

$$P(\tau_b^{k-1} | \beta^k, b^k, \tau^k, Y_{no\ obs}^{k-1}, Y_{obs});$$

y finalmente de

$$P(Y_{no\ obs}^k | \beta^k, b^k, \tau^k, \tau_b^k, Y_{obs}).$$

Notemos que las observaciones faltantes se simulan como si fueran un parámetro más del modelo. El procedimiento anterior permite generar una muestra de Monte Carlo de la distribución final de todas las cantidades desconocidas en el modelo. A partir de esta muestra es posible entonces hacer inferencias sobre las cantidades o parámetros de interés (96).

Este procedimiento se puede utilizar, de manera similar, en el caso de covariables con datos faltantes. En este caso se introduce un modelo de regresión auxiliar, en el que la covariable con datos faltantes se convierte en la variable respuesta y se toman como variables explicativas algunas de las covariables incluidas en el modelo principal. Estas covariables no deben tener datos faltantes y deben ser tales que permitan predecir los valores faltantes. Con fines ilustrativos, consideremos el siguiente modelo de intercepto aleatorio con 5 covariables, donde la segunda covariable tienen datos faltantes.

*Modelo principal*

$$y_{ij} = X_{ij_{cov.1}}\beta_1 + X_{i_{cov\ falt}}\beta_2 + X_{i_{cov.3}}\beta_3 + X_{i_{cov.4}}\beta_4 + X_{i_{cov.5}}\beta_5 + b_i + \varepsilon_{ij};$$

*Modelo auxiliar*

$$X_{i_{cov\ falt}} = X_{i_{cov.3}}\gamma_3 + X_{i_{cov.4}}\gamma_4 + \varepsilon_i^*.$$

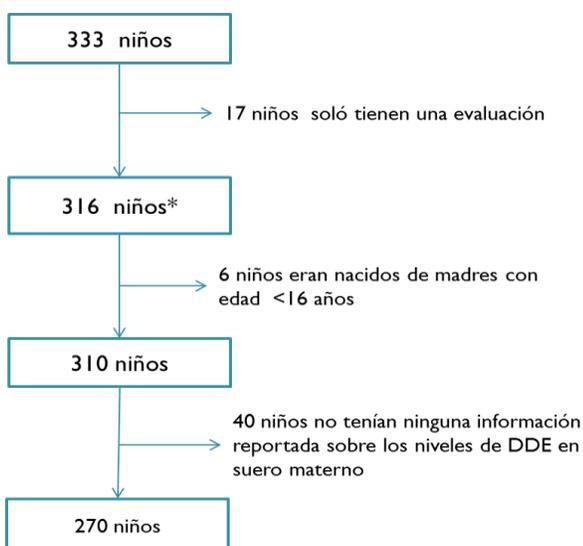
## 7. Análisis y Resultados

Para realizar el re-análisis de la cohorte en el periodo de 12 a 30 meses, se utilizó la base de datos con la que se elaboró el artículo publicado en el 2009 (37). La base de datos contenía información de 333 niños nacidos de embarazos simples sin complicaciones. Ninguna de las madres incluidas en este estudio reportó tener enfermedades crónicas (tiroides, corazón, hígado, riñón y/o gastrointestinal) o estar bajo tratamientos anticonvulsivos.

Para fines de este estudio, sólo se tomaron en cuenta aquellos niños que tenían al menos dos de las cuatro evaluaciones del neurodesarrollo, realizadas con la escala Bayley y cuyas madres eran mayores de 16 años de edad. En la Figura 3 se detalla el tamaño de la población incluida en este re-análisis (270 niños) y los motivos de exclusión.

Solamente las variables que contenían la información de las concentraciones prenatales de DDE (detectadas trimestralmente durante el embarazo) se transformaron usando  $\log_2$ ; las demás variables se usaron en su forma original.

Figura 3. Limpieza de base de datos de la cohorte de Morelos (2001-2005), para re-evaluar la exposición prenatal a DDE y el neurodesarrollo infantil en niños de 12 a 30 meses.



\*161 (60%) niños tuvieron todas las evaluaciones del neurodesarrollo (12, 18, 24 y 30 meses), 74 (27%) y 35 (13%) niños tenían tres y dos evaluaciones respectivamente.

Las características, tanto de las madres como de los niños incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 3. En relación a las madres, el 52.59% se dedicaban a actividades en el hogar y el 26% obtuvieron una puntuación de IQ menor o igual a 79. La mediana de escolaridad materna e Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 11 años y de 23.39kg/cm<sup>2</sup> respectivamente. En cuanto a los niveles de DDE detectados trimestralmente durante el embarazo, éstos incrementaron 3.18% en el segundo trimestre respecto al primero y 21.5% en el tercer trimestre respecto al segundo trimestre.

Tabla 3. Características de la población en estudio

VARIABLES	N	Min.	Max.	Media	Desv
<b><u>MATERNAS</u></b>					
Edad	270	16.00	40.00	22.07	4.11
Escolaridad (años)	270	1.00	20.00	10.83	3.16
IMC (kg) <sup>a</sup>	268	15.43	35.45	23.39	3.84
Coeficiente intelectual					
Bajo (<=79)	70	57.00	79.00	72.41	5.38
Normal(>79)	200	80.00	123.00	92.93	8.70
Hipert. en el embarazo (%)	28 (10.4%)				
Cesárea (%)	153 (56.7%)				
Trabajan (%)	128 (47%)				
Paridad (%)					
1er hijo	216 (80%)				
más de un hijo	54(20%)				
<b><u>NIÑOS</u></b>					
<u>Lactancia</u>					
No lactó	19 (7%)				
<12 meses	55 (20%)				
≥12 meses	196 (73%)				
Sexo					
Varón (%)	159 (59%)				
Peso al nacer (kg)	270	2.00	4.77	3.25	0.43
Escala HOME					
Bajo (<=26)	53 (20.4 %)	17.00	26.00	24.11	2.23
Alto (>=27)	207 (80.37%)	27.00	40.00	32.00	3.56
Niveles de DDE (ng/ml) <sup>b</sup>					
1er trimestre	244	0.30	151.48	6.30	3.10
2do trimestre	153	0.38	115.70	6.50	3.00
3er trimestre	160	0.42	100.00	7.90	2.80

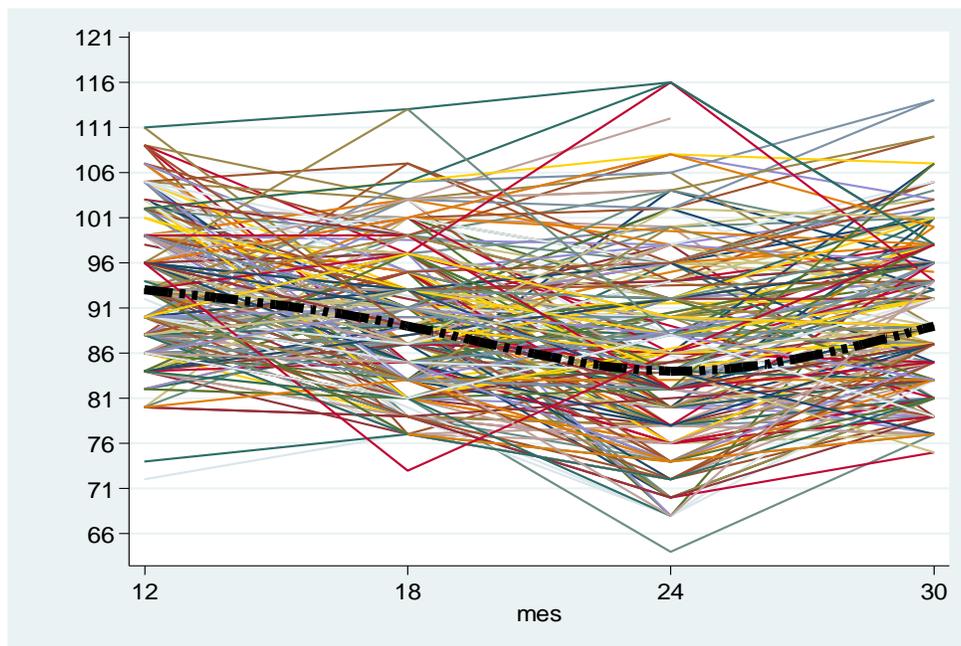
<sup>a</sup> El IMC corresponde al primer trimestre del embarazo

<sup>b</sup> Las concentraciones de DDE fueron transformadas usando log<sub>2</sub>

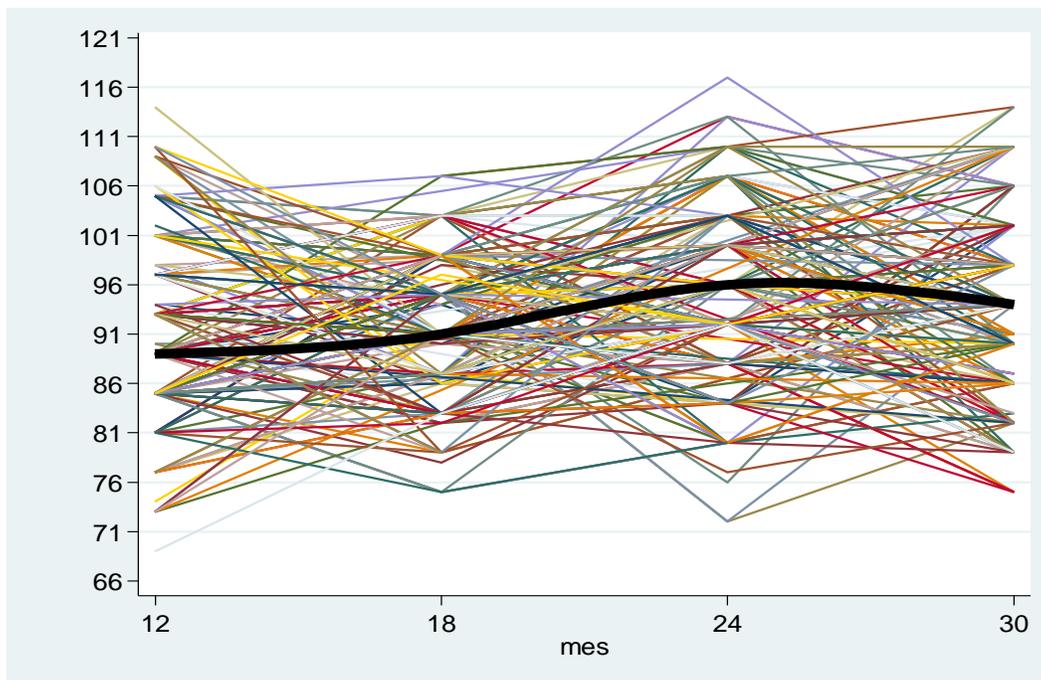
El 20.4% de los niños obtuvieron puntuaciones inferiores a 27 puntos en la escala HOME, lo que sugiere una pobre calidad de la estimulación del niño en el hogar. El porcentaje de puntuaciones bajas fue mayor en las niñas que en los niños (23.85% vs. 17.88%); sin embargo esta diferencia no fue significativa (U de Mann-Whitney). Con respecto a las puntuaciones obtenidas en los índices de la escala Bayley, menos del 1% de los niños obtuvieron puntuaciones inferiores a los 70 puntos en alguna de las evaluaciones (ver Gráficas 1 y 2).

Al observar la gráfica de espagueti del MDI (ver Gráfica 1), podemos ver que existe bastante variación en las puntuaciones obtenida en cada evaluación de la cohorte. Por otra parte, en la trayectoria ajustada (línea gruesa negra) es posible notar una ligera tendencia o patrón de comportamiento cuadrático de las trayectorias. Mientras que en la gráfica de espagueti del PDI (ver Gráfica 2), la variación de las puntuaciones en cada evaluación, es mayor en comparación con la variación observada en MDI, y la tendencia de las trayectorias es menos clara.

Gráfica 1 Trayectorias de las puntuaciones obtenidas en el índice de desarrollo mental (MDI). Niños entre 12 y 30 meses de edad.



Gráfica 2. Trayectorias de las puntuaciones obtenidas en el índice de desarrollo psicomotor (PDI). Niños entre 12 y 30 meses de edad.



En la Tabla 4 se muestran la media y desviación estándar (DE) de manera transversal y longitudinal para las puntuaciones obtenidas por los niños en los índices MDI y PDI. Se puede ver que a los 24 meses la media de las puntuaciones del PDI fue ligeramente mayor en comparación con las demás medias del mismo índice; en cambio, sucede lo contrario con el MDI.

Tabla 4. Promedio de las puntuaciones obtenidas por los niños en los índices MDI y PDI, en cada una de las evaluaciones, y a lo largo del periodo de evaluación

Evaluaciones	n	PDI				MDI			
		Media	DE.	Min.	Max.	Media	DE.	Min.	Max.
12 meses	249	90.74	8.16	69	114	93.53	7.26	72	111
18 meses	258	92.14	6.67	75	107	89.36	7.65	73	113
24 meses	220	95.23	8.41	72	117	86.03	10.52	64	116
30 meses	209	92.94	9.20	75	114	89.97	8.22	75	114
Evaluación de la cohorte									
12 - 30 meses	n	PDI		MDI					
		Media	DE	Media	DE				
	270	92.67	8.24	89.8	8.8				

Como un primer paso para hacer el re-análisis, se construyeron nuevamente los modelos longitudinales no ajustados y ajustados por covariables (Tablas 5 y 6, respectivamente), tanto en Stata como en JAGS/R, con la intención de comparar y validar las inferencias obtenidas por medio del enfoque Bayesiano con las del enfoque clásico. Para este primer análisis Bayesiano, se utilizaron distribuciones iniciales no informativas. A manera de ilustración, en el Apéndice A se presenta el código de JAGS/R para el análisis del índice PDI correspondiente al primer trimestre del embarazo.

En la Tabla 5 se muestran las inferencias para la asociación entre las concentraciones de DDE detectadas trimestralmente durante el embarazo y las puntuaciones del MDI y PDI sin ajustar por covariables. Los resultados de los dos enfoques son congruentes y apuntan en el mismo sentido.

Posteriormente se construyeron los modelos ajustados por las covariables edad materna, IQ materno, lactancia materna, escala HOME, peso al nacer, sexo del niño, edad de la evaluación, circunferencia cefálica y talla al momento de la evaluación (ver Tabla 6). Al igual que en el caso anterior, los resultados de ambos enfoques son congruentes. En ninguno de los enfoques se observó una asociación significativa entre las puntuaciones de los índices MDI y PDI, y las concentraciones prenatales de DDE.

Las pequeñas diferencias en las estimaciones obtenidas mediante el enfoque Bayesiano y el enfoque clásico (Tablas 5 y 6), se deben a los distintos métodos numéricos utilizados y al tratamiento de las observaciones faltantes, el cual es distinto en cada enfoque.

Tabla 5. Coeficientes no ajustados por covariables, obtenidos bajo el enfoque clásico y Bayesiano. Exposición prenatal al DDE y neurodesarrollo (12 -30 meses)

DDE(ng/g)	Resultados publicados en artículo				Resultados obtenidos en Stata				Resultados obtenidos del modelo Bayesiano			
	$\beta$	IC. (95%)	P-valor	$\beta$	IC. (95%)	P-valor	Const.	IC. (95%)	$\beta$	Interv. Prob (95%)	Const.	Interv. Prob (95%)
PDI												
1° Trimestre	-0.08	[-0.51; 0.35]	0.70	-0.09	[-0.516; 0.345]	0.70	92.77	[91.437; 94.095]	-1.000	[-0.524; 0.327]	92.71	[91.422; 94.009]
2° Trimestre	0.37	[-0.14; 0.90]	0.15	0.37	[-0.137; 0.887]	0.15	91.69	[90.084; 93.292]	0.428	[-0.078; 0.946]	91.41	[89.788; 93.008]
3° Trimestre	0.19	[-0.36; 0.74]	0.50	0.19	[-0.362; 0.741]	0.50	92.07	[90.246; 93.903]	0.216	[-0.326; 0.766]	91.96	[90.149; 93.785]
MDI												
1° Trimestre	-0.11	[-0.60; 0.38]	0.67	-0.11	[-0.60; 0.382]	0.66	91.14	[89.628; 92.648]	-0.093	[-0.584; 0.389]	91.09	[89.528; 92.618]
2° Trimestre	-0.02	[-0.57; 0.54]	0.95	-0.02	[-0.55; 0.525]	0.95	90.30	[88.606; 91.989]	0.003	[-0.539; 0.536]	90.19	[88.476; 91.926]
3° Trimestre	0.41	[-0.19; 1.00]	0.18	0.45	[-0.109; 1.01]	0.12	89.17	[87.318; 91.025]	0.457	[-0.114; 1.036]	89.06	[87.182; 90.940]

Tabla 6. Coeficientes ajustados por covariables, obtenidos bajo el enfoque clásico y Bayesiano. Exposición prenatal al DDE y neurodesarrollo (12 - 30 meses)

DDE(ng/g)	Resultados publicados en artículo				Resultados obtenidos en Stata				Resultados obtenidos del modelo Bayesiano			
	$\beta$	IC. (95%)	P-valor	$\beta$	IC. (95%)	P-valor	Const.	IC. (95%)	$\beta$	Interv. Prob (95%)	Const.	Interv. Prob (95%)
PDI*												
1° Trimestre	0.08	[-0.34; 0.50]	0.72	0.08	[-0.339; 0.493]	0.72	74.11	[62.971; 85.542]	0.104	[-0.316; 0.522]	71.649	[59.343; 82.823]
2° Trimestre	0.39	[-0.09; 0.88]	0.11	0.39	[-0.082; 0.864]	0.11	77.42	[61.359; 93.480]	0.420	[-0.063; 0.905]	71.358	[55.995; 86.007]
3° Trimestre	0.37	[-0.15; 0.89]	0.16	0.37	[-0.133; 0.880]	0.15	87.19	[68.476; 105.911]	0.372	[-0.161; 0.874]	80.396	[61.476; 98.280]
MDI**												
1° Trimestre	0.05	[-0.40; 0.38]	0.82	0.06	[-0.394; 0.508]	0.80	64.37	[49.645; 79.094]	0.070	[-0.381; 0.514]	65.01	[51.797; 79.002]
2° Trimestre	0.02	[-0.50; 0.53]	0.95	0.02	[-0.484; 0.520]	0.94	57.51	[37.789; 77.236]	0.013	[-0.488; 0.519]	56.18	[38.340; 73.797]
3° Trimestre	0.56	[-0.001; 1.12]	0.06	0.56	[0.022; 1.089]	0.04	68.11	[48.418; 87.794]	0.574	[0.025; 1.119]	67.042	[49.079; 83.205]

\*Ajustado por: edad materna, escala de HOME, peso al nacer, lactancia materna, edad en la evaluación, circunferencia cefálica y sexo del niño.

\*\*Ajustado por: escala de HOME, peso al nacer, lactancia materna, IQ materno, edad en la evaluación, circunferencia cefálica y talla en el momento de la evaluación y sexo del niño.

Una vez validados los resultados obtenidos en los modelos con el enfoque Bayesiano, se procedió a construir distribuciones iniciales informativas para el coeficiente asociado a cada trimestre de exposición prenatal al DDE e índices de la escala Bayley. Éstas se construyeron con la información que se tenía previamente de la cohorte para el periodo de 1 a 12 meses (31) (ver Tabla 7).

Tabla 7. Coeficientes ajustados por covariables. Modelo de efectos mixtos para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y los índices PDI y MDI. Periodo de 1 a 12 meses

Resultados publicado en artículo 2007*						
DDE (ng/ml)**	PDI			MDI		
	$\beta$	IC. (95%)	P-valor	$\beta$	IC. (95%)	P-valor
1° Trimestre	-0.52	[-0.96; -0.075]	0.02	-0.06	[-0.36 ; 0.24]	0.69
2° Trimestre	0.23	[-0.22 ; 0.69]	0.32	-0.12	[-0.43 ; 0.20]	0.47
3° Trimestre	0.16	[-0.30 ; 0.62]	0.50	0.07	[-0.24 ; 0.40]	0.64

\*Los modelos se ajustaron por: peso al nacer, edad en la evaluación, historia de lactancia materna y escala HOME a los 6 meses de edad.

\*\*concentraciones de DDE transformadas a  $\log_2$

En la tabla anterior, podemos observar que las concentraciones de DDE solamente son significativas para el primer trimestre del embarazo en el PDI, en el que por cada doble incremento en las concentraciones de DDE hay una disminución significativa de 0.52 en las puntuaciones del PDI.

Con la información de la Tabla 7, se construyeron distribuciones iniciales informativas para los coeficientes  $\beta_{DDE}$  y se actualizaron los análisis de los datos de la cohorte en el periodo de 12 a 30 meses. Para ello se utilizaron distribuciones normales centradas en las estimaciones correspondientes y tales que asignan una probabilidad de 0.95 a los intervalos de confianza reportados. Este procedimiento no cambió las conclusiones obtenidas con las distribuciones no informativas entre los 12 y 30 meses (Tabla 8).

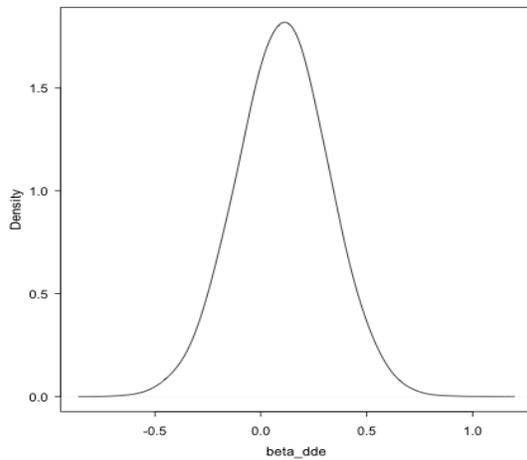
Tabla 8. Coeficientes ajustados por covariables. Modelo de efectos mixtos. Análisis Bayesiano con distribución inicial informativa para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y los índices PDI y MDI. Periodo de 12 a 30 meses.

DDE (ng/ml)	PDI		MDI	
	$\beta$	Interv. Prob. (95%)	$\beta$	Interv. Prob. (95%)
1° Trimestre	-0.199	[-0.502 ; 0.107]	-0.022	[-0.270 ; 0.227]
2° Trimestre	0.322	[-0.002 ; 0.648]	0.081	[-0.344 ; 0.187]
3° Trimestre	0.251	[-0.093 ; 0.589]	0.204	[-0.066 ; 0.480]

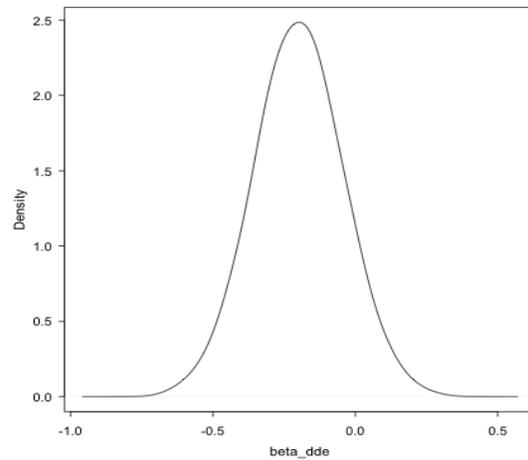
En las siguientes gráficas se muestran las densidades de las  $\beta_{DDE}$  obtenidas en cada uno de los modelos Bayesianos. Las gráficas del lado izquierdo corresponden a los modelos que utilizaron distribuciones iniciales no informativas y las del lado derecho a los modelos que utilizaron distribuciones iniciales informativas.

En la Gráfica 4, podemos observar que al incorporar la información previa de la cohorte en el análisis del primer trimestre (el cual sugiere una asociación negativa entre los niveles de DDE y PDI en el primer año de vida), la distribución de  $\beta_{DDE}$  se centró más a la izquierda. Sin embargo, la asociación continuó siendo no significativa para el periodo de 12 a 30 meses, pues el intervalo del 95% contiene el cero. Lo anterior también se puede ver en las otras gráficas que consideran distribuciones iniciales informativas (Gráficas 6, 8, 10, 12 y 14), por lo que ninguna puede considerarse significativa.

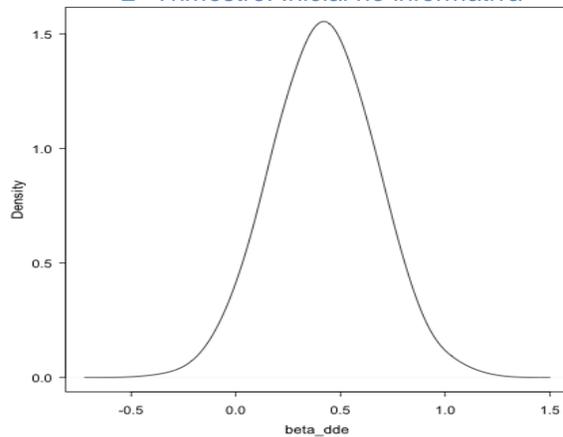
Gráfica 3. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  PDI, 1° Trimestre. Inicial no informativa



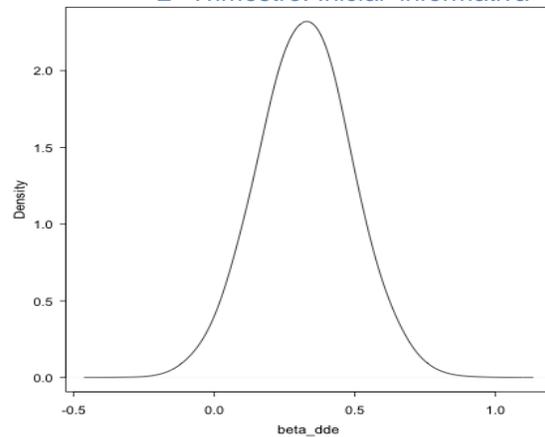
Gráfica 4 Densidad final de  $\beta_{DDE}$  PDI, 1° Trimestre. Inicial informativa



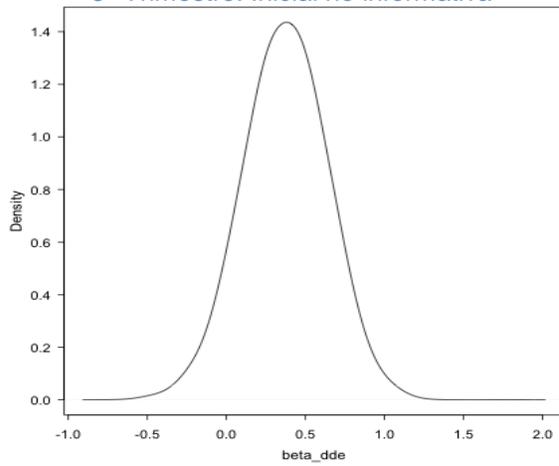
Gráfica 5. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  PDI, 2° Trimestre. Inicial no informativa



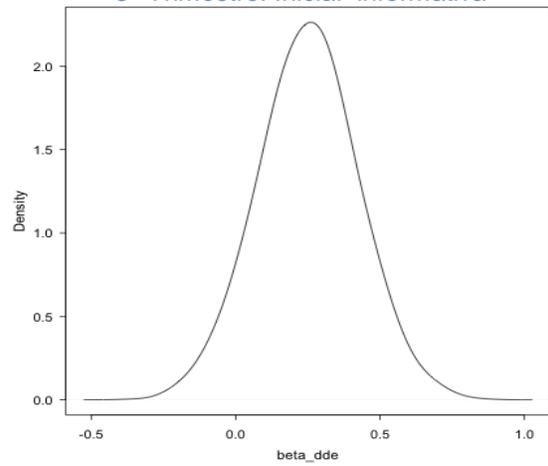
Gráfica 6. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  PDI, 2° Trimestre. Inicial informativa



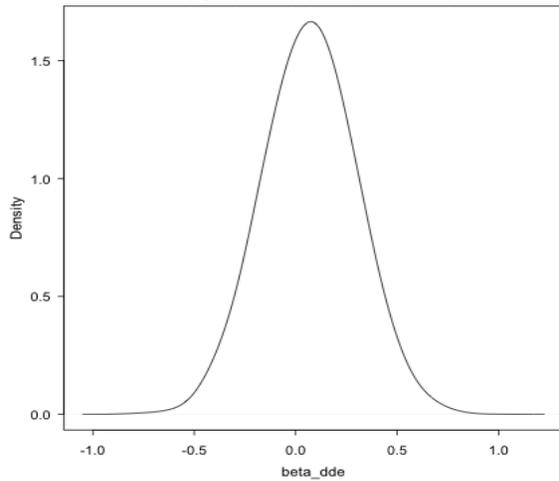
Gráfica 7. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  PDI, 3° Trimestre. Inicial no informativa



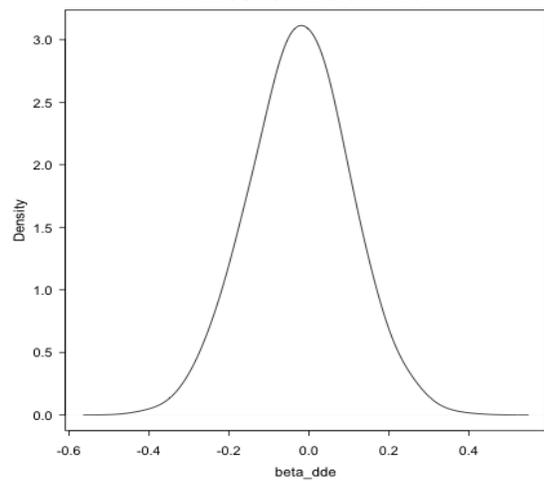
Gráfica 8. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  PDI, 3° Trimestre. Inicial informativa



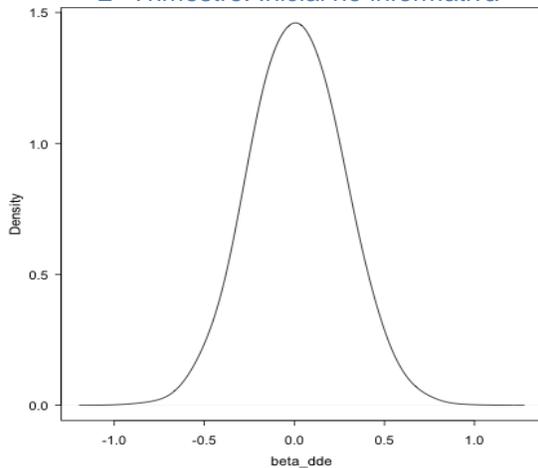
Gráfica 9. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  MDI, 1° Trimestre. Inicial no informativa



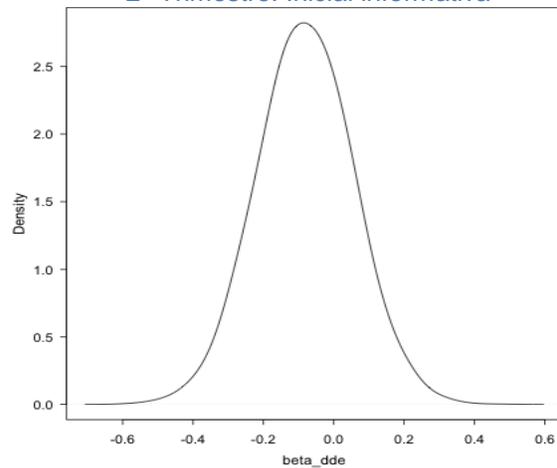
Gráfica 10. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  MDI, 1° Trimestre. Inicial informativa



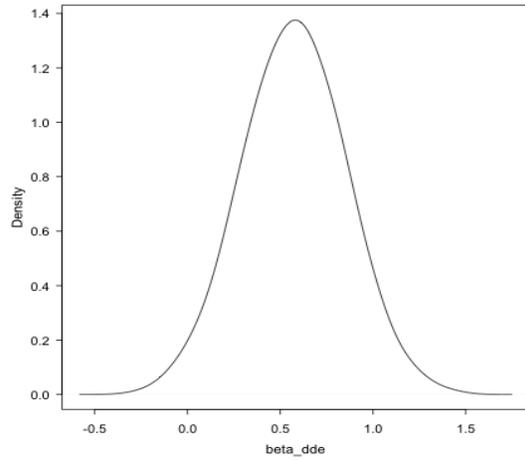
Gráfica 11. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  MDI, 2° Trimestre. Inicial no informativa



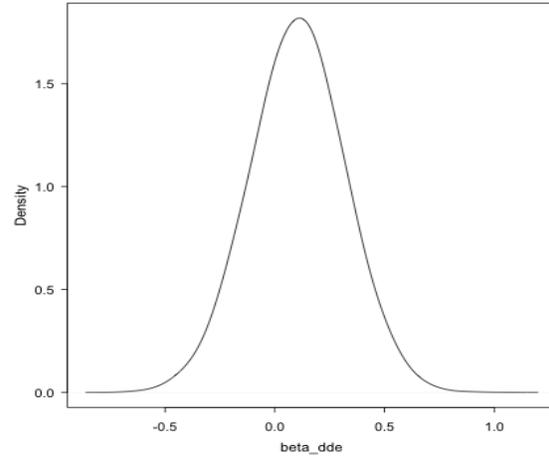
Gráfica 12. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  MDI, 2° Trimestre. Inicial informativa



Gráfica 13. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  MDI, 3° Trimestre. Inicial no informativa



Gráfica 14. Densidad final de  $\beta_{DDE}$  MDI, 3° Trimestre. Inicial informativa



Las inferencias correspondientes a los coeficientes asociados a las covariables incluidas en el modelo de efectos mixtos con el enfoque Bayesiano para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y las puntuaciones en los índices PDI y MDI, se muestra en las Tablas 9 y 10 respectivamente. En todos los modelos se observó que sólo la escala HOME permanece positiva y significativamente asociada con las puntuaciones de los índices PDI y MDI, independiente de las concentraciones de DDE.

Tabla 9. Coeficientes asociados a las covariables incluidas en el modelo de efectos mixtos. Análisis Bayesiano para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y las puntuaciones en el PDI. Periodo de 12 a 30 meses.

Variables	Distribución inicial no informativa		Distribución inicial informativa	
	$\beta$	Interv. Prob. (95%)	$\beta$	Interv. Prob. (95%)
<b>1° Trimestre</b>				
Edad materna	-0.142	[-0.303 ; 0.019]	-0.111	[-0.273 ; 0.046]
Escala HOME	0.41	[ 0.269 ; 0.550]	0.389	[ 0.249 ; 0.530]
Peso al nacer	1.686	[ 0.272 ; 3.087]	1.72	[ 0.270 ; 3.138]
Lactancia (nunca)				
< 12 meses	-0.335	[-3.145 ; 2.416]	-0.381	[-3.150 ; 2.394]
≥ 12 meses	0.535	[-2.028 ; 3.047]	0.574	[-1.953 ; 3.631]
Circunferencia cefálica <sup>a</sup>	0.089	[ -0.127 ; 0.319]	0.091	[-0.098 ; 0.284]
Sexo (varón)	0.398	[-0.908 ; 1.699]	0.337	[-0.973 ; 1.678]
Edad de evaluación (12 meses)				
Mes 18	1.611	[ 0.196 ; 2.997]	1.6	[0.222 ; 2.987]
Mes 24	4.431	[ 2.925 ; 5.937]	4.464	[ 2.994 ; 5.974]
Mes 30	1.732	[ 0.139 ; 3.343]	1.745	[0.149 ; 3.364]
<b>2° Trimestre</b>				
Edad materna	-0.148	[-0.347 ; 0.053]	-0.146	[-0.348 ; 0.058]
Escala HOME	0.383	[ 0.217 ; 0.560]	0.382	[0.208 ; 0.558]
Peso al nacer	1.406	[-0.283 ; 3.105]	1.419	[-0.278 ; 3.110]
Lactancia (nunca)				
< 12 meses	1.638	[-1.313 ; 4.564]	1.68	[-1.242 ; 4.547]
≥ 12 meses	1.117	[-1.545 ; 3.747]	1.137	[-1.535 ; 3.825]
Circunferencia cefálica <sup>a</sup>	0.101	[-0.181 ; 0.398]	0.08	[-0.201 ; 0.380]
Sexo (varón)	0.04	[-1.541 ; 1.683]	0.021	[-1.636 ; 1.666]
Edad de evaluación (12 meses)				
Mes 18	1.119	[-0.549 ; 2.754]	1.14	[-0.524 ; 2.819]
Mes 24	4.339	[2.452 ; 6.173]	4.384	[ 2.516 ; 6.211]
Mes 30	1.898	[-0.156 ; 3.912]	1.954	[-0.051 ; 3.906]
<b>3° Trimestre</b>				
Edad materna	-0.249	[-0.460 ; -0.035]	-0.243	[-0.392 ; 0.355]
Escala HOME	0.457	[ 0.287 ; 0.625]	0.454	[0.286 ; 0.623]
Peso al nacer	0.696	[-1.024 ; 2.382]	0.741	[-0.997 ; 2.414]
Lactancia (nunca)				
< 12 meses	1.838	[-1.749 ; 5.453]	1.811	[-1.785 ; 5.276]
≥ 12 meses	0.348	[-2.933 ; 3.691]	0.365	[-2.906 ; 3.690]
Circunferencia cefálica <sup>a</sup>	-0.027	[ -0.375 ; 0.359]	-0.059	[-0.392 ; 0.355]
Sexo (varón)	0.106	[-1.564 ; 1.812]	0.07	[-1.576 ; 1.702]
Edad de evaluación (12 meses)				
Mes 18	0.948	[-0.773 ; 2.658]	1.002	[-0.685 ; 2.694]
Mes 24	4.273	[2.380 ; 6.178]	4.358	[ 2.416 ; 6.263]
Mes 30	1.535	[ -0.593 ; 3.662]	1.641	[-0.518 ; 3.762]

<sup>a</sup> La circunferencia cefálica se midió en cada evaluación

**Tabla 10. Coeficientes asociados a las covariables incluidas en el modelo de efectos mixtos Análisis Bayesiano para evaluar la asociación entre los niveles de DDE y las puntuaciones en el MDI. Periodo de 12 a 30 meses.**

Variables	Distribución inicial no informativa		Distribución inicial informativa	
	$\beta$	Interv. Prob. (95%)	$\beta$	Interv. Prob. (95%)
<b>1° Trimestre</b>				
Escala HOME	0.443	[ 0.276 ; 0.607 ]	0.444	[ 0.277 ; 0.610 ]
Peso al nacer	1.989	[ 0.339 ; 3.595 ]	2.015	[ 0.387 ; 3.626 ]
Lactancia (nunca)				
< 12 meses	-1.235	[-4.277 ; 1.810]	-1.268	[-4.413 ; 1.831]
≥ 12 meses	0.801	[-2.091 ; 3.673]	0.77	[-2.195 ; 3.631]
IQ materno	0.025	[-0.040 ; 0.089]	0.024	[-0.042 ; 0.089]
Circunferencia cefálica <sup>a</sup>	0.056	[-0.162 ; 0.253]	0.05	[ -0.169 ; 0.259 ]
Talla <sup>b</sup>	0.06	[-0.084 ; 0.203]	0.052	[ -0.108 ; 0.220 ]
Sexo (varón)	1.855	[ 0.440 ; 3.280 ]	1.853	[ 0.469 ; 3.299 ]
Edad de evaluación (12 meses)				
Mes 18	-4.36	[-5.824 ; -2.836]	-4.297	[-5.882 ; -2.753]
Mes 24	-8.277	[-10.468 ; -6.099]	-8.15	[-10.515 ; -5.830]
Mes 30	-4.537	[-7.380 ; -1.699]	-4.371	[-7.499 ; -1.314]
<b>2° Trimestre</b>				
Escala HOME	0.372	[0.180 ; 0.562]	0.371	[0.179 ; 0.437]
Peso al nacer	1.331	[-0.554 ; 3.201]	1.33	[-0.512 ; 3.156]
Lactancia (nunca)				
< 12 meses	-0.177	[-3.300 ; 3.008]	-0.148	[-3.217 ; 2.973]
≥ 12 meses	0.734	[-2.115 ; 3.597]	0.736	[-2.038 ; 3.535]
IQ materno	0.003	[-0.068 ; 0.072]	0.002	[-0.067 ; 0.071]
Circunferencia cefálica <sup>a</sup>	0.172	[ -0.089 ; 0.439 ]	0.162	[ -0.109 ; 0.415 ]
Talla <sup>b</sup>	0.194	[ 0.025 ; 0.368 ]	0.192	[ 0.041 ; 0.362 ]
Sexo (varón)	1.617	[ -0.110 ; 3.366 ]	1.584	[-0.139 ; 3.293]
Edad de evaluación (12 meses)				
Mes 18	-6.067	[-7.834 ; -4.282]	-6.053	[-7.809 ; -4.305]
Mes 24	-10.936	[-13.574 ; -8.327]	-10.892	[ -13.478 ; -8.445 ]
Mes 30	-7.638	[-11.036 ; -4.351]	-7.596	[-10.876 ; -4.591]
<b>3° Trimestre</b>				
Escala HOME	0.37	[ 0.177 ; 0.559 ]	0.36	[ 0.167 ; 0.553 ]
Peso al nacer	1.35	[-0.467 ; 3.164]	1.295	[ -0.481 ; -0.481 ]
Lactancia (nunca)				
< 12 meses	-0.368	[-4.185 ; 3.504]	-0.516	[-4.274 ; 3.313]
≥ 12 meses	-0.199	[-3.676 ; 3.335]	-0.163	[ -3.594 ; 3.239 ]
IQ materno	0.026	[-0.046 ; 0.097]	0.021	[-0.052 ; 0.091]
Circunferencia cefálica <sup>a</sup>	0.15	[-0.155 ; 0.543]	0.197	[ -0.153 ; 0.497 ]
Talla <sup>b</sup>	0.02	[-0.129 ; 0.166]	0.047	[ -0.099 ; 0.195 ]
Sexo (varón)	1.349	[ -0.335 ; 3.039 ]	1.404	[ -0.298 ; 3.080 ]
Edad de evaluación (12 meses)				
Mes 18	-5.155	[ -6.810 ; -3.531 ]	-5.36	[-7.036 ; -3.670]
Mes 24	-9.082	[-11.379 ; -6.794]	-9.479	[-11.784 ; -7.103]
Mes 30	-5.415	[ -8.294 ; -2.569 ]	-5.978	[-8.904 ; -3.009]

<sup>a y b</sup> La circunferencia cefálica y la talla se midieron en cada evaluación

## 8. Conclusiones

Los resultados de este re-análisis sugieren que, aún tomando en cuenta la información previa de la cohorte durante el primer año de vida (donde se observó una disminución de 0.52 en el PDI por cada doble incremento en las concentraciones de DDE del primer trimestre de embarazo), no se observa ninguna asociación significativa entre los niveles de DDE y las puntuaciones obtenidas en los índices de la escala Bayley, en el periodo de 12 a 30 meses.

Estos resultados son consistentes con lo observado en la cohorte de Carolina del Norte, donde se evaluó el neurodesarrollo en los niños a los 18 y 24 meses de edad (36), y con la Cohorte Española (conformada por la cohorte de Valencia, Sabadell y Gripazo) que evaluó el neurodesarrollo a los 14 meses de edad (35) (ambas cohortes usaron la escala Bayley). Sin embargo, en otra cohorte Española se observó que por cada duplicación de una dosis de DDE prenatal, había una disminución de 3.50 en MDI y 4.01 puntos en PDI, a los 13 meses (32). También la cohorte del Valle de Salinas en California observó que, por cada incremento de 10 veces en las concentraciones de DDE en el suero sanguíneo materno, hubo una reducción de 2.14 puntos en el PDI y de 2.44 puntos en el MDI a los 6 y 24 meses, respectivamente.

Las discrepancias que hay entre los resultados reportados por las diferentes cohortes (incluida la nuestra), podrían explicarse por la susceptibilidad de cada población a la exposición del DDE, así como por el hecho de que cada estudio consideró diferentes variables al ajustar los modelos estadísticos para evaluar la asociación entre los niveles de DDE prenatales y el neurodesarrollo. Por ejemplo, la cohorte del Valle de Salinas es la única de las mencionadas en el párrafo anterior que ajusta por la escala Home, pero solamente lo hace para el mes 24 en el MDI.

Por otra parte, una de las posibles razones por las cuales no se observó en este re-análisis una asociación significativa entre las puntuaciones de los índices de la escala Bayley y los niveles de exposición prenatal a DDE, es la sensibilidad de la prueba; es decir, que la prueba no sea lo suficientemente sensible para detectar algún daño en el neurodesarrollo en el periodo de 12 a 30 meses. Otra posible explicación podría ser que el periodo de 12 a 30 meses no sea un periodo tan crítico para el neurodesarrollo, y que por lo tanto sea difícil

observar algún tipo de alteración en él, en comparación con el primer año de vida y posteriormente después de los tres años de edad. Lo anterior podría deberse a que, durante el primer año de vida, los niños se están habituando a su entorno y se valora el hecho de cómo interactúan en él. Posteriormente, a los 3 años edad, los niños tienen un mayor desarrollo cognitivo, por lo que puede comprender y realizar actividades relativamente complejas como armar rompecabezas, reconocer números y colores, etc., haciendo más evidente para el investigador algún tipo de alteración en el neurodesarrollo.

Una de las limitaciones de este re-análisis es que sólo se asignaron distribuciones iniciales informativas a los coeficientes correspondientes a DDE, mientras que en el caso de las demás covariables se mantuvieron las distribuciones no informativas. Esto, debido a que en el artículo de la Dra. Luisa Torres 2007 (31) no se incluyeron las estimaciones de los coeficientes asociados a las covariables. Por otra parte, no se pudo considerar directamente la información proveniente de otras cohortes debido a la heterogeneidad en el tipo de datos y en los modelos estadísticos utilizados (ver Tabla 1). En un trabajo futuro sería recomendable complementar la información del periodo de 12 a 30 meses de edad con distribuciones informativas en todas las covariables.

## Bibliografía

1. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Fichas Internacionales de Seguridad Química. DDT. 1994.
2. Franco S. La apoteosis del DDT y el problema de la erradicación del paludismo en América Latina. *Nueva Antropología*. 1985; 7(28):129–151.
3. Wandiga O. Use and distribution of organochlorine pesticides. The future in Africa. *Pure and Applied Chemistry*. 2001; 73(7):1147–1155.
4. Lichtenstein E. P, Schulz K. R. Persistence of Some Chlorinated Hydrocarbon Insecticides as Influenced by Soil Types, Rate of Application and Temperature. *Journal of Economic Entomology*. 1959; 52(1):13–24.
5. Keller E. The DDT story. *Chemistry* 1970. 43(2):8-12.
6. Turusov V, Rakitdky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, Persistence, and Risks. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110(2):125–8.
7. Carson R. Primavera silenciosa. 1ª ed. España: Crítica; 2010.
8. United National Environment Programme. Final Act of the Conference of Plenipotentiaries on the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Stock POPS Conv. 2001.
9. Eskenazi B, Chevrier J, Rosas L, Anderson H, Bomman M, Bouwman H, Chen A, Cohn B, Jager C, Henshel D, Leipzig F, Leipzig J, Lorenz E, Snedeker S, Stapleton D. The pine river statement: Human health consequences of DDT use. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(9):1359–1367.
10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Public health statement DDT, DDE, and DDD. US. 2002.
11. Gasull M, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, Pumarega J, Porta M. Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants: A systematic review of all studies conducted in Spain. *Environment International*. 2011;37(7):1226–1235.
12. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, López-Cervantes M, Blair A, Cebrián ME, Uribe M. The adipose tissue to serum dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. *Environmental Research*. 1999; 81(2):142–5.

13. Aneck-Hahn N, Schulenburg G, Bornman M, Farias P, Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *Journal of Andrology*. 2007; 28(3): 423–34.
14. Whitworth K, Bornman R, Archer J, Kudumu M, Travlos G, Wilson R, Longnecker M. Predictors of plasma DDT and DDE concentrations among women exposed to indoor residual spraying for malaria control in the South African study of women and babies (SOWB). *Environmental Health Perspectives*. 2014;122(6):545–52.
15. Dorea JG, Cruz-Granja AC, Lacayo ML, Cuadra J. Perinatal metabolism of dichlorodiphenyldichloroethylene in Nicaraguan mothers. *Environmental Research*. 2001; 86(3): 229–37.
16. Bouwman H, Sereda B, Meinhardt HM. Simultaneous presence of DDT and pyrethroid residues in human breast milk from a malaria endemic area in South Africa. *Environmental Pollution*. 2006;144(3):902–17.
17. Bedi JS, Gill JPS, Aulakh RS, Kaur P, Sharma A, Pooni PA. Pesticide residues in human breast milk: risk assessment for infants from Punjab, India. *Science of The Total Environment*. 2013;463-464:720–26.
18. Shen H, Main K, Virtanen HE, Damggard IN, Haavisto AM, Kaleva M, , Boisen KA, Schmidt IM, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Toppari J, Schramm KW. From mother to child: investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere*. 2007;67(9):S256–62.
19. Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, Johnson C, Fenster L, Barr DB. Pesticide toxicity and the developing brain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;102(2):228–36.
20. You L, Gazi E, Archibeque S, Casanova M, Conolly RB, Heck HA. Transplacental and lactational transfer of p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1999;157(2):134–44.
21. Johansson U, Fredriksson A, Eriksson P. Low-dose effects of paraoxon in adult mice exposed neonatally to DDT: changes in behavioural and cholinergic receptor variables. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1996;2(4):307–14.

22. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol 77. 2000. p.36.
23. Torres-Sanchez L, Zepeda M, Cebrián ME, Belkind-Gerson J, Garcia-Hernandez RM, Belkind-Valdovinos U, López-Carrillo L. Dichlorodiphenyldichloroethylene exposure during the first trimester of pregnancy alters the anal position in male infants. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1140:155–62.
24. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*. 1995; 375(6532): 581–5.
25. Van Wendel de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, Monge P, García M, Mergler D. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *The Lancet*. 2001;357(9261):1014–6.
26. Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *The Journal of Pediatrics*. 1986;109(2):335–41.
27. Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, Choi AL, Tolbert PE, Altshui LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environmental Health Perspectives*. 2008;116(5):666–73.
28. Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicology and Teratology*. 2000;22(1):21–9.
29. Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ, Wetmur JG, Wolff MS. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(12):1397–404.
30. Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, Bradman A, Hubbard A, Barr DB. In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. *Neurotoxicology*. 2007;28(3):471–7.

31. Torres-Sánchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrián ME, Osorio E, Hernández M del C, Garcia-Hernández RM, Del Rio-Garcia C, Wolff MS, López-Carrillo L. In Utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: A perinatal cohort in Mexico. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(3):435–9.
32. Ribas-Fitó N, Cardo E, Sala M, Eulàlia de Muga M, Mazón C, Verdú A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics*. 2003;111(5):580–5.
33. Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *The Journal of Pediatrics*. 1988; 113(6): 991 – 5.
34. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, et al. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics*. 2006;118(1):233–41.
35. Forns J, Lertxundi N, Aranbarri A, Murcia M, Gascon M, Martinez D, Martinez D, Grellier J, Lertxundi A, Julvez J, Fano E, Goñi F, Grimalt JO, Ballester F, Sunyer J, Ibarluzea J. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environment International*. 2012;45:72–7.
36. Rogan WJ, Gladen BC. PBCs, DDE, and Child Development at 18 and 24 Months. *Annals Epidemiol*. 1991;1(5):407–13.
37. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Cebrián ME, Hernández M del C, Valencia EO, García Hernández RM, López-Carrillo L. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology*. 2009;30(6):1162–5.
38. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrián ME, Osorio-Valencia E, Hernández M del C, García-Hernández RM, López-Carrillo L. Prenatal p,p'-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5-5 years of age. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121(2):263–8.

39. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *American Journal of Epidemiology*. 2006;164(10):955–62.
40. Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van de Mierop E, Croes K, Van Larebeke N, Nawrot TS, Schoeters G. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8 years. *Environment International*. 2013; 59:225–31.
41. Gaspar FW, Harley KG, Kogut K, Chevrier J, Mora AM, Sjödin A, Eskenazi B. Prenatal DDT and DDE exposure and child IQ in the CHAMACOS cohort. *Environment International*. 2015; 85:206–12.
42. Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *The Journal of Pediatrics*. 1991; 119:58 – 63
43. Jusko TA, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. In-utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and cognitive development among infants and school-aged children. *Epidemiology*. 2012; 23(5):689–98.
44. Orenstein ST, Thurston SW, Bellinger DC, Schwartz JD, Amarasiriwardena CJ, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the new bedford harbor superfund site, Massachusetts. *Environmental Health Perspectives*. 2014; 122(11): 1253 – 9.
45. Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian Journal Andrology*. 2008;10(1):134–45.
46. Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi AL, Grandjean P. Thyroid dysfunction as a mediator of organochlorine neurotoxicity in preschool children. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(10):1429–35.
47. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica: el desarrollo del ser humano*. 8º ed. España. Elsevier. 2008; p. 409-424.
48. Cowan WM. Organización del cerebro. *Investigación y Ciencia*. 1987;68–82.
49. Anderson GW, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid*. 2003;13(11):1039–56.
50. Kalat JW. *Psicología biológica* . 8ª ed. Madrid: Paraninfo. 2004. p. 506.

51. Roura LC, Rodriguez DS. Obstetricia y medicina materno-fetal. 1ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2007. p. 208-209
52. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108:511–33.
53. Kurosaka S, Kashina A. Cell Biology of Embryonic Migration. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008; 84(2):102–22.
54. Vélez-Domínguez LC. Trastornos de migración neuronal. *Gaceta Medica México*. 1998;134(2):207–15.
55. Brazelton TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale. Philadelphia, EU: lippincot.1973.
56. Bayley N. Bayley Scale of Infant Development. 2ª ed. San Antonio, Texa: The Psychological Corporatio. 1993.
57. Santana, A.C., Rojas, M. & Pacheco JS. Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños.8ª ed. Madrid, España: EA Ediciones,S.A. 2006.
58. Caldwell B, Bradley R. Home Observation for Measurement of the Environment (HOME) Inventory, Third Edition. 3ª ed. Rock L, AR: University of Arkansas. 1984.
59. Ramírez Y, Díaz M, Álvarez E. Efecto del bajo peso al nacer sobre el desarrollo cognitivo. *Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León*. 2013;53:13–20.
60. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717–28.
61. Narberhaus A, Sagarra D. Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro. *Anales de Psicología*. 2004;20(2):317–26.
62. Silva PA, McGee R, Williams S. A longitudinal study of the intelligence and behavior of preterm and small for gestational age children. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*. 1984;5(1):1–5.
63. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound in Obstet & Gynecology*. 2012; 40(3):267–75.
64. Willingham E. *The Informed Parent: A Science-Based Resource for Your Child’s First Four years*. 1ª ed. New York: Copyrught. 2016

65. Black SE, Devereux PJ, Salvanes KG. Older and wiser? Birth order and IQ of young men. NBER Working Paper. 2007; 13237(1):103–20.
66. Price J. Parent-Child Quality Time: Does Birth Order Matter?. *The Journal of Human Resources*. 2008;43(1):240–65.
67. Buckles K, Kolka S. Prenatal investments, breastfeeding, and birth order. *Social Science & Medicine*. 2014; 118: 66–70.
68. Osorio E, Torres-Sánchez L, Hernández M, López-Carrillo L, Schnaas L. Estimulación en el hogar y desarrollo motor en niños mexicanos de 36 meses. *Salud Publica de México*. 2010;52(1):14–22.
69. Romero RG, Méndez RI, Tello VA, Torner AC. Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. *Arch Neurociencia (Mex, DF)*. 2004;9(3):143–50.
70. Torres MJ. Asfixia perinatal. *CCAP*. 2011;9(3):17–27.
71. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2015; 104(467):14-9.
72. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Butscher M, Mroz E, Flak E, Kaim I, Lisowska-Miszczuk I, Skarupa A, Sowa A. Effect of Exclusive Breastfeeding on the Development of Children's Cognitive Function in the Krakow prospective birth cohort study. 2012; 171(1):151–8.
73. Reece EA, Hobbins JC. *Obstetricia clinica*. 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
74. Hinkle SN, Schieve LA, Stein AD, Swan DW, Ramakrishnan U, Sharma AJ. Associations between maternal prepregnancy body mass index and child neurodevelopment at 2 years of age. *International Journal of Obesity*. 2012; 36(10):1312–9.
75. Rojas C. Enfermedades específicas durante la gestación que afecta al recién nacido. Tesis. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. 2006.
76. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 1997; 40(1):16–31.
77. Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110(Suppl 3):337–48.
78. Bromley R, Weston J, Adab N, Abab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy:

- neurodevelopmental outcomes in the child. The cochrane database of systematic reviews . 2014, (10):CD010236
79. Garófalo GN, Gómez AM, Vargas J, Novoa L. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Revista Cuba de Pediatría* . 2009;81(2):1–12.
  80. Del Río García C, Torres-Sánchez L, Chen J, Schnaas L, Hernández C, Osorio E, Portillo MG, López-Carrillo L.. Maternal MTHFR 677C>T genotype and dietary intake of folate and vitamin (B12): their impact on child neurodevelopment. *Nutritional Neuroscience*. 2009; 12(1):13–20.
  81. Forns J, Julvez J, García-Esteban R, Guxens M, Ferrer M, Grellier J, Vrijheid M, Sunyer J. . Maternal intelligence-mental health and child neuropsychological development at age 14 months. *Gaceta Sanitaria*. 2012; 26(5):397–404.
  82. Bee HL, Barnard KE, Eyres SJ, Gray CA, Hammond MA, Spietz AL, Snyder C, Clark B. Prediction of IQ and language skill from perinatal status, child performance, family characteristics, and mother-infant interaction. *Child Development*. 1982; 53(5): 134 – 56.
  83. Ramey CT, Farran DC, Campbell FA. Predicting IQ from mother-infant interactions. *Child Development*. 1979; 50(3):804–14.
  84. Barros AJ, Matijasevich A, Santos IS, Halpern R. Child development in a birth cohort: Effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. *International Journal of Epidemiology*. 2009; 39(1):285–94.
  85. González A, Matute E. *Cerebro y drogas*. 1ª ed. México: El Manual Moderno; 2013. Capítulo 4 .
  86. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Griesmaier E, Trawöger R. Smoking in pregnancy: a risk factor for adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants?. *Acta Paediatrica*. 2010;99(7):1016–9.
  87. Clifford A, Lang L, Chen R. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: A literature review. *Neurotoxicology and Teratology*. 2012;34(6):560–70.
  88. Instituto de Salud, Ambiente y Trabajo (Isat). *Diagnostico situacional del uso de DDT y el control de la Malaria*. México. 2011.

89. Centro nacional de salud y Ambiente (CNSA). Situación actual de la malaria y en uso del DDT en México. México; 2000. p. 41.
90. Informe nacional de México sobre los temas de períodos de sesiones 18° y 19° de la comisión de las naciones unidas sobre el desarrollo sostenible (2010-2011).
91. Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Efectos a la salud y exposición a p,p'-DDT y p,p'-DDE: el caso de México. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007; 12(1):51–60.
92. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, Moline J, Ireland K, Wolff MS. Breast-feeding and serum p,p'-DDT levels among Mexican women of childbearing age: a pilot study. *Environmental Research*. 2001;87(3):131–5.
93. De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, Avila MH, Ayotte P, Dewailly E, Dombrowski C, Rousseau F, Sanchez VD, Bailey JL. Reduced Seminal Parameters Associated With Environmental DDT Exposure and p,p'-DDE Concentrations in Men in Chiapas, Mexico: A Cross-Sectional Study. *Journal of Andrology*. 2006;27(1):16–27.
94. Ayotte P, Giroux S, Dewailly E, Hernández Avila M, Farias P, Danis R, Villanueva DC. DDT spraying for malaria control and reproductive function in Mexican men. *Epidemiology*. 2001;12(3):336–7.
95. Hu FB, Goldberg J, Hedeker D, Flay BR, Pentz MA. Comparison of population-averaged and subject-specific approaches for analyzing repeated binary outcomes. *American Journal of Epidemiol*. 1998; 147(7):694–703.
96. Robert C, Christensen R. *Bayesian Ideas and Data Analysis An introduction for Scientists and Statisticas*. 3ª ed. Taylor & Francis Group. USA: A CHAPMAN & HALL BOOK; 2014. p. 263-268.
97. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: A generalized estimating equation approach. *Biometrics* . 1988;44(4):1049–60.
98. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015.  
URL:<https://www.R-project.org/>
99. JAGS: Plummer, M. *JAGS Version 4.0.0 user manual*. 2015.  
URL: <https://sourceforge.net/projects/mcmc-jags>
100. RStudio. 2015. ULR:<https://www.rstudio.com/products/RStudio/>
101. Kruschke J. *Doing Bayesian Data Analysis A Tutorial with R, JAGS and Stan*. 2ª ed. New York: Elsevier.2015. p. 193 p.

102. Lunn, D., Jackson, C., Best, N., Thomas, A. and Spiegelhalter, D. The BUGS Book - A Practical Introduction to Bayesian Analysis. 2012. CRC Press / Chapman and Hall. URL: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/>

## Apéndice A

### Modelo PDI, 1° Trimestre

```
library(foreign)
library(lattice)
library(R2jags)

#Importar base de Stata a R
stata=read.dta("./BaseAjustado_Confaltantes_Motor1.dta")

# Matriz con todas las mediciones del IDM entre los 12-30 meses.
motor <- cbind(stata$imotor12,stata$imotor18,stata$imotor24,stata$imotor30)

# Numero de ninos con las 4 mediciones del IDM de la escala Bayley
N <- 235

# Numero de mediciones
T <- 4
x <- log2(stata$dde111) # DDE primer trimestre
edadmaterna <- stata$edadmaterna
home <- stata$home
pesonaca <- stata$pesonaca
lactancia <- as.numeric(stata$lactancia)
sexo <- stata$sexo
sexo <- ifelse(sexo=="N",0,1)
ccbebe <- cbind(stata$ccbebe12,stata$ccbebe18,stata$ccbebe24,stata$ccbebe30)
ccbebe #circunferencia cefálica

# R es una matriz de constantes. Es proporcional a la media inicial de la matriz de covarianzas
# de los efectos aleatorios
R <- structure(c(1,0,0,1), .Dim=c(2,2))
mu.b <- c(0,0)
mes<-c(1,2,3,4)

Motor1.datos <- list("N","T","motor","x","mu.b","R","edadmaterna","home","pesonaca","lactancia",
"sexo","mes","ccbebe")

#####
## Especificar el modelo JAGS ##
#####
cat ("var x[N], mu[N,T], motor[N,T], b[N,2], beta[2], mu.b[2], omega.b[2,2],
sigma2.b[2,2], sigma.b[2], tau, sigma2, sigma, r, R[2,2],
edadmaterna[N], home[N], pesonaca[N], lactancia[N], sexo[N],
beta.em, beta.h, beta.p, beta.lac[3], beta.sex, mes[T], beta.mes[T],
ccbebe[N,T], beta.ccbebe, mu.c[N,T], tau.c, beta2[1]

model # Modelo Principal
{
# Modelo para lnnde111, motor
for (i in 1:N) {
for (j in 1:T) {
motor[i,j] ~ dnorm(mu[i,j],tau); # el IDM del nino i en el tiempo j se distribuye normal
mu[i,j] <- beta[1] + beta[2]*x[i] + b[i,1] + b[i,2]*mes[j] + beta.em*edadmaterna[i]+
beta.h*home[i] + beta.p*pesonaca[i] + beta.lac[lactancia[i]] + beta.sex*sexo[i] +
beta.mes[j] + beta.ccbebe*ccbebe[i,j]
}
}

# Distribucion inicial
b[i,] ~ dnorm(mu.b[], omega.b[,])
```

```

}

#Modelo auxiliar para la variable cabeza

for (i in 1:N) {
  for (j in 1:T) {
    ccbebe [i,j] ~ dnorm(mu.c[i,j],tau.c);
    mu.c[i,j] <- beta2[1]+ beta2.p*pesonaca[i] + beta2.lac[lactancia[i]] +
      beta2.sex*sexo[i] + beta2.mes[j]
  }
}

beta.em ~ dnorm(0,0.001)
beta.h ~ dnorm(0,0.001)
beta.p ~ dnorm(0,0.001)
beta.sex ~ dnorm(0,0.001)
beta.ccbebe ~ dnorm(0,0.001)
beta2.p ~ dnorm(0,0.001)
beta2.sex ~ dnorm(0,0.001)

for (k in 1:3) {
  beta.lac[k] ~ dnorm(0,0.001)
  beta2.lac[k] ~ dnorm(0,0.001)
}

beta.lac1 <- beta.lac[2] - beta.lac[1]
beta.lac2 <- beta.lac[3] - beta.lac[1]

beta2.lac1 <- beta2.lac[2] - beta2.lac[1]
beta2.lac2 <- beta2.lac[3] - beta2.lac[1]

for (j in 1:T) {
  beta.mes[j] ~ dnorm(0,0.001)
  beta2.mes[j] ~ dnorm(0,0.001)
}

beta.mes2 <- beta.mes[2] -beta.mes[1]
beta.mes3 <- beta.mes[3] -beta.mes[1]
beta.mes4 <- beta.mes[4] -beta.mes[1]

beta2.mes2 <- beta2.mes[2] - beta2.mes[1]
beta2.mes3 <- beta2.mes[3] - beta2.mes[1]
beta2.mes4 <- beta2.mes[4] - beta2.mes[1]

ordenada <- beta[1] + beta.mes[1]+ beta.lac[1] + beta.sex [1]

# Ejemplo de como 'predecir' una observacion faltante
#motor.pred41 ~ dnorm(mu[4,1],tau)

tau ~ dgamma(0.001,0.001)
tau.c ~ dgamma(0.001,0.001);
sigma2 <- 1/tau
sigma <- sqrt(sigma2)
omega.b[,] ~ dwish(R[,],2)
sigma2.b[,] <- inverse(omega.b[,])
sigma.b[1] <- sqrt(sigma2.b[1,1])
sigma.b[2] <- sqrt(sigma2.b[2,2])
r <-sigma2.b[1,2]/(sqrt(sigma2.b[1,1])*sqrt(sigma2.b[2,2]))
# Coeficiente de correlacion
beta[1] ~ dnorm(0,0.001)
beta[2] ~ dnorm(0,0.001)

```

```

beta2[1] ~ dnorm(0,0.001));
fill=TRUE, file="Modelo1_ajustado-etapa.jags")

#-----
# Definir parámetros de interés ####

Motor1.param <- c("beta", "sigma2.b", "sigma.b", "omega.b", "sigma2", "r", "sigma", #"motor.pred41",
                 "beta.em", "beta.h", "beta.p", "beta.sex", "beta.lac1", "beta.lac2", "beta.mes2",
                 "beta.mes3", "beta.mes4", "beta.ccbebe", "ordenada")

#-----

## Especificar valores iniciales ####

aa <- c(rep(71, len=235))
bb <- c(rep(-0.01, len=235))
b <- structure(c(aa, bb), .Dim=as.integer(c(235, 2)))
beta <- c(76, -0.01)
beta2 <- c(0.038, 0.106)
omega.b <- structure(c(1, 0, 0, 1), .Dim=as.integer(c(2, 2)))
tau <- 1
tau.c <- 1
r <- 0

beta.em <- -0.18
beta.h <- 0.4
beta.p <- 1.9
beta.sex <- 0.3
beta.ccbebe <- c(rep(0.03, leng=235))

inits1 <- list("omega.b"=omega.b/2, "beta"=beta-0.25, "tau"=tau*2)
inits2 <- list("omega.b"=omega.b*2, "beta"=beta+0.25, "tau"=tau/2)
Motor1.inits <- list(inits1, inits2)

#-----

# Ajustar el modelo en JAGS ####

Motor1.fit <- jags(data=Motor1.datos, inits=Motor1.inits, Motor1.param, n.chains=2, DIC=F,
                 n.iter=25000, n.burnin=10000, n.thin=10, model.file="Modelo1_ajustado-etapa.jags")
Motor1.fit

# > Diagnostico ####

Motor1.upd <- update(Motor1.fit, n.iter=10000, n.thin=10)

Motor1.upd # Motor1 actualizado

# > Inferencias ####

# Genera un objeto MCMC para el analisis
Motor1.mcmc <- as.mcmc(Motor1.upd)

# Otra manera de extraer las muestras simuladas (de todas las cadenas)
muestras <- as.matrix(Motor1.mcmc)

# Trazas
#xyplot(Motor1.mcmc, layout=c(1, 3), aspect="fill")

# Densidades posteriores
# Todas

```

```

#densityplot(Motor1.mcmc,layout=c(2,2),aspect="fill")

## Graficas de traza y densidad juntas
plot(Motor1.mcmc)

# > Otros diagnosticos #####

## Promedios ergodicos

# Para la cadena 1
par(mfrow=c(2,1))
M = length(Motor1.mcmc[[1]],"beta[1]")
perg = cumsum(Motor1.mcmc[[1]],"beta[1]") / (1:M)
plot(1:M,perg,xlab="Iteracion",ylab="beta[1]",
     main="Promedios ergodicos 1",type="l")

# Para la cadena 2

M = length(Motor1.mcmc[[2]],"beta[1]")
perg = cumsum(Motor1.mcmc[[2]],"beta[1]") / (1:M)
plot(1:M,perg,xlab="Iteracion",ylab="beta[1]",
     main="Promedios ergodicos 2",type="l")
par(mfrow=c(1,1))

# Autocorrelacion
# Cadena 1
autocorr.plot(Motor1.mcmc[[1]],sub="Cadena 1",ask=F)
# Cadena 2
autocorr.plot(Motor1.mcmc[[2]],sub="Cadena 2",ask=F)

# Graficas para presentacion #####

# Se construyen "manualmente". Permite personalizarlas para mejorar la presentacion
par(mfrow=c(1,1))
plot(density(muestras[, "beta[2]"],adjust=2),xlab="beta[2]",ylab="Density",col=1,
     main="Distribution of beta[2]")

# Despliega resultados
summary(Motor1.mcmc) # Basado en todas la cadenas

```