

**Elettra Orsi Rodríguez\***

**Impacto de la exposición a dioxinas y furanos policlorados durante el período de lactancia en el neurodesarrollo, sistema hormonal y crecimiento infantil (0-6 años): una revisión sistemática**

**TRABAJO DE FINAL DE GRADO**

**Dirigido por el Dr. Joaquim Rovira Solano**

**Grado en Nutrición Humana y Dietética**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Reus**

**2025**

\* Trabajo grupal realizado con: Lucía Naharro Rojas, Emanuel Mario Leustean y Soukayna Bouyfounassen Aynaou

**Systematic Review**

**Autors:** Leustean, EM; Naharro, Rojas L; Orsi, Rodríguez E; Bouyfounassen, S.

**TITLE:** Impact of exposure to polychlorinated dioxins and furans during the infancy period on neurodevelopment, hormonal system and infant growth (0-6 years): a systematic review.

## Abstract

**Introduction:** Dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzo-p-furans (PCDFs), better known as 'dioxins and furans' or 'dioxins' (PCDD/Fs) are persistent organic compounds (POPs) that can be transferred from mother to infant through breast milk, making infants a potential risk group.

**Objective:** This systematic review sought to establish the relationship between exposure to dioxins through breast milk and alterations in neurodevelopment, the hormonal system, and infant growth (0-6 years).

**Methodology:** A systematic literature search was carried out in PubMed, ProQuest and Scopus databases. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) criteria were followed with the inclusion and exclusion criteria defined using the PICOS model, and the quality of the studies was assessed using the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines) classification for cohort studies.

**Results:** The result has been the selection of 8 cohort articles in humans. Exposure to dioxins in breast milk was linked to hormonal alterations; impairments in physical development (particularly in boys), behavioural alterations (such as gaze and traits associated with autism spectrum disorder (ASD), especially in girls) and problems in motor, language and cognitive skills.

**Conclusions:** The findings suggest that exposure to dioxins through breast milk may negatively influence infant neurodevelopment and growth. Despite these results, international organisations such as the WHO recommend support for breastfeeding because of its overall benefits. Further research is needed in different geographical areas.

**Keywords:** Persistent organic pollutants (POPs); dioxins; PCDD/Fs; TCDD; breastfeeding; perinatal exposure; postnatal exposure; infant neurodevelopment; infant growth; ASD; hormone disruption; systematic review.

## Revisión Sistemática

**Autores:** Leustean, EM; Naharro, Rojas L; Orsi, Rodríguez E; Bouyfounassen, S.

**TÍTULO:** Impacto de la exposición a dioxinas y furanos policlorados durante el período de lactancia en el neurodesarrollo, sistema hormonal y crecimiento infantil (0-6 años): una revisión sistemática.

## Resumen

**Introducción:** Las dibenzo-*p*-dioxinas (PCDD) y dibenzo-*p*-furanos policlorados (PCDF), más conocidas como “dioxinas y furanos” o “dioxinas” (PCDD/Fs) son compuestos orgánicos persistentes (COP) que se pueden transferir de la madre al lactante a través de la leche materna, convirtiendo a los lactantes en un grupo de riesgo potencial.

**Objetivo:** Esta revisión sistemática buscó establecer la relación entre la exposición a dioxinas a través de la leche materna y las alteraciones en el neurodesarrollo, el sistema hormonal y el crecimiento infantil (0-6 años).

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de PubMed, ProQuest y Scopus. Se han seguido los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con los criterios de inclusión y exclusión definidos mediante el modelo PICOS, y se ha evaluado la calidad de los estudios con la clasificación SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines) para estudios de cohortes.

**Resultados:** El resultado final ha sido la selección de 8 artículos de cohortes en humanos. La exposición a dioxinas en la leche materna se vinculó con alteraciones hormonales, afectaciones en el desarrollo físico (particularmente en varones), alteraciones en el comportamiento (como la mirada y rasgos asociados al trastorno de espectro autista (TEA), sobre todo en niñas) y problemas en motricidad, lenguaje y habilidades cognitivas.

**Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que la exposición a dioxinas a través de la leche materna puede influir negativamente en el neurodesarrollo y crecimiento infantil. Pese a estos resultados, organismos internacionales como la OMS recomiendan su apoyo a la lactancia materna debido a sus beneficios generales. Futuras investigaciones son necesarias en diferentes áreas geográficas.

**Palabras clave:** Contaminantes orgánicos persistentes (COP); dioxinas; PCDD/Fs; TCDD; lactancia; exposición perinatal; exposición postnatal; neurodesarrollo infantil; crecimiento infantil; TEA; alteraciones hormonales; revisión sistemática.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los contaminantes orgánicos persistentes (COP) son sustancias químicas tóxicas bioacumulables, capaces de persistir en el medio ambiente sin degradarse y ser transportadas a grandes distancias a través del aire, agua o especies migratorias, además de ser biomagnificables, es decir, favorecen que la concentración química aumente según avanza la cadena alimentaria. (EFSA, 2018).

Las dibenzo-*p*-dioxinas (PCDD) y dibenzo-*p*-furanos policlorados (PCDF), más conocidas como "dioxinas y furanos" o "dioxinas" (PCDD/Fs), son una familia de compuestos orgánicos persistentes (COP) formada por un grupo de 75 congéneres de PCDD y 135 congéneres de PCDFs (AESAN, 2022), dentro de los cuales se destaca el congénere 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (2,3,7,8-TCDD), también conocido como TCDD, clasificado por la Agencia Internacional de Investigación Contra el Cáncer (IARC) como cancerígeno Grupo 1 (Baan R et al. 2009). La TCDD es el congénere de dioxina más tóxico identificado. **Figura 1.**

Estos compuestos se generan en diversos procesos térmicos e industriales como subproductos no deseados y a menudo inevitables (EFSA, 2018; AESAN, 2022).

### 1.1. Vías de exposición

Las principales vías de exposición a estos compuestos son a través de la ingesta alimentaria (donde abarca aproximadamente un 90% de la exposición total) y la exposición ambiental (donde abarca el 10% restante). (Hernández CS et al. 2020).

Esta clase de compuestos se bioacumulan en el tejido adiposo de los animales debido a su carácter lipofílico y su poca solubilidad en agua, lo que favorece su aparición en la cadena alimenticia. (Hernández CS et al. 2020). Su vida media en el cuerpo se estima de 7 a 11 años (WHO, 2023).

Debido a eso, los principales grupos de alimentos que favorecen la acumulación de dioxinas en la dieta son precisamente aquellos que contienen una alta proporción de grasas, como la carne, los lácteos, el pescado y el marisco (Hernández CS, 2020; WHO, 2023).

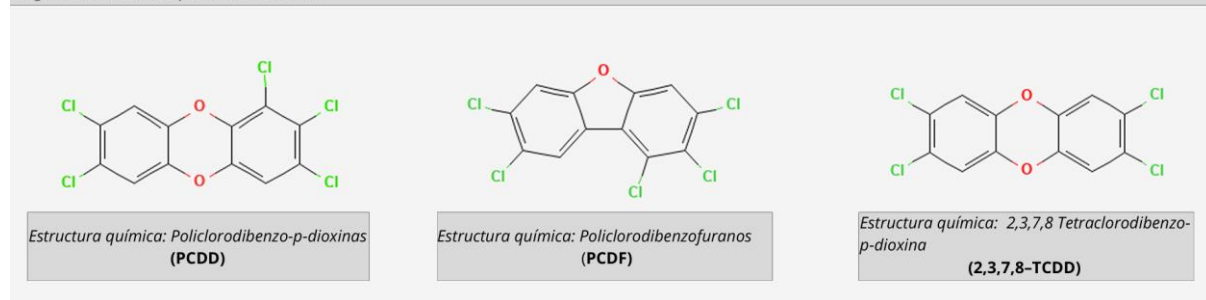
Los expertos de la Comisión Técnica de Contaminantes de la Cadena Alimentaria (CONTAM) aseguraron que la exposición alimentaria a dioxinas constituye un problema de salud, ya que los datos de los países europeos dan parte de una superación del nuevo nivel de ingesta tolerable en todos los grupos de edad (EFSA 2018) de 2 pg de EQT (equivalentes tóxicos)/kg de peso corporal/semana de dioxinas. (Reglamento (UE) 2022/2002).

## 1.2. Principales países contaminados

La contaminación ambiental de dioxinas tiende a ser mayor en países con una actividad industrial significativa (Booth S et al. 2013).

Regiones como el norte de Europa, el este de América del Norte, partes de Asia y zonas marinas como el Atlántico norte, el Pacífico occidental, el Índico norte y el Mediterráneo presentan mayores niveles de deposición (Booth S et al. 2013).

**Figura 1:** Estructuras químicas de dioxinas



Además, en otros países como China, India, Ghana y Nigeria, el reciclaje informal de aparatos tecnológicos a través de métodos pirometalúrgicos (combustión de alambres y cables en áreas abiertas, a menudo cerca de zonas agrícolas) libera considerables cantidades de dioxinas sin control, lo que representa un gran problema medioambiental (Hoang AQ et al. 2023).

En otros países, como es el caso de Vietnam, el uso de dioxinas marcó un gran impacto histórico, que hasta hoy en día se requieren proyectos de limpieza debido a la persistencia de contaminación en zonas como Biên Hòa y Da Nang (Thieu BT et al. 2022; Nghiem GTT et al. 2019).

Durante la guerra de Vietnam, que duró hasta 1975, Estados Unidos roció grandes cantidades de defoliantes, principalmente conocidos bajo el nombre de agente naranja, en el sur del país con el objetivo de eliminar la vegetación y facilitar la localización del enemigo. Este agente era una mezcla equitativa de los herbicidas 2,4-D y 2,4,5-T, siendo este último el precursor del subproducto tóxico TCDD, que se forma inevitablemente durante su síntesis. Se aplicaron al menos 11 millones de galones (42.46 millones de litros) de agente naranja, lo que ha llevado a que Vietnam tenga una de las mayores exposiciones a dioxinas a nivel mundial (Inst Med, 1994).

China también es uno de los países destacables en cuanto a contaminación de dioxinas. Publicaciones realizadas en el sur del país demuestran que la presencia de PCDD/Fs en alimentos de origen animal ha incrementado, al igual que el consumo de estos alimentos, representando un mayor riesgo toxicológico para la población. Además, los datos también resaltan que una de las poblaciones más

vulnerables ante esta exposición es la población infantil, concretamente niños menores de 5 años (Zhang L-N, 2024).

### 1.3. Lactancia y exposición natal a dioxinas

La lactancia materna se considera un pilar fundamental para la supervivencia, crecimiento y desarrollo saludable del lactante, especialmente durante los primeros meses de vida (WHO, 2023).

La alimentación de la madre durante la lactancia influye significativamente en la composición de la leche que produce, tanto en su perfil nutricional como en su contenido de contaminantes (Boquien CY et al. 2025).

En varios estudios, se ha demostrado que la leche materna es capaz de transportar dioxinas que se hayan acumulado a lo largo de la vida de la madre (Rovira J et al. 2022). Al acumularse, los contaminantes se transfieren a los embriones a través de la placenta (exposición prenatal) y a los lactantes durante el período de lactancia (exposición postnatal) (Hernández CS et al. 2020). Estas sustancias, al ser ingeridas por los recién nacidos durante todo el período que comprende la lactancia, desde los 0 hasta los 2 años, los convierten en un grupo poblacional de riesgo.

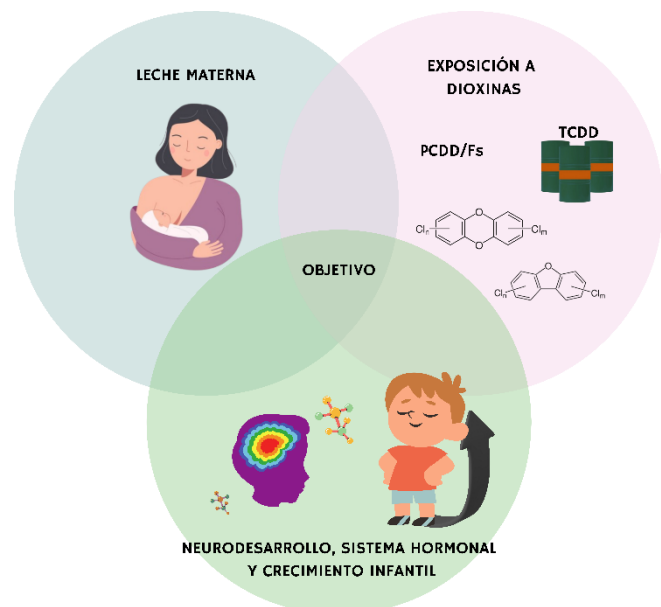
En diversas publicaciones, se demostró que un alto nivel de exposición puede contribuir negativamente al peso al nacer y a la tasa de crecimiento, además de aumentar el riesgo de genotoxicidad y mortalidad (WHO, 2023).

## 2. HIPÓTESIS

Se plantea la hipótesis de que la exposición a dioxinas a través de la leche materna durante el período de lactancia podría tener efectos negativos en el neurodesarrollo, el sistema hormonal y el crecimiento infantil.

## 3. OBJETIVO

Teniendo en cuenta lo anterior, se propone una búsqueda sistemática para establecer la relación entre la exposición a dioxinas y la leche materna en el neurodesarrollo, sistema hormonal y crecimiento infantil. **Figura 2.**



**Figura 2:** Esquema conceptual del objetivo del estudio

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Criterios de elegibilidad

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, ProQuest y Scopus para identificar estudios publicados en los últimos 5 años realizados en humanos.

La estrategia de búsqueda se limitó a artículos escritos solamente en inglés. **Figura 3.** Se excluyeron revisiones sistemáticas o narrativas, resúmenes de conferencia y disertaciones. La selección de los estudios se completó utilizando los pasos del modelo **PRISMA** (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Los criterios de elegibilidad se describieron en la **Tabla 1**, utilizando el formato **PICOS** (población, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio), así como los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron los artículos que no se ajustaban al marco conceptual del estudio.

1. ("maternal diet"[All Fields] OR "diet"[All Fields] OR "nutritional intake"[All Fields] OR "food consumption"[All Fields] OR "dietary patterns"[All Fields] OR "maternal dietary exposure"[All Fields] OR "dietary pollutants"[All Fields] OR "foodborne toxicants"[All Fields] OR "environmental exposure time"[All Fields] OR "dietary habits"[All Fields] OR "eating habits"[All Fields]) AND (("dioxins"[All Fields] OR "polychlorinated dibenzodioxins"[All Fields] OR "pcdd"[All Fields] OR "persistent organic pollutants"[All Fields] OR "pops"[All Fields] OR "tcdd"[All Fields]) AND (("milk"[All Fields] OR "human milk"[All Fields] OR "breastfeeding"[All Fields] OR "breast milk"[All Fields] OR "lactation"[All Fields] OR "nursing"[All Fields] OR "colostrum"[All Fields] OR "milk composition"[All Fields] OR "maternal milk"[All Fields] OR "milk contamination"[All Fields] OR "milk pollution"[All Fields]) AND ("neonate"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "infant"[All Fields] OR "baby"[All Fields] OR "postnatal"[All Fields] OR "early life"[All Fields] OR "neonatal development"[All Fields] OR "neonatal exposure"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields]))))
2. AND (2019:2025[pdat])

**Figura 3.** Términos de búsqueda y estrategia

Las estrategias de búsqueda fueron elaboradas por nosotros, los investigadores, y perfeccionadas mediante debates en equipo. La participación de múltiples revisores tuvo como objetivo garantizar una evaluación amplia y exhaustiva de la literatura.

Cuatro revisores evaluaron los títulos, resúmenes y el texto completo de todas las publicaciones identificadas en nuestra búsqueda como potencialmente relevantes, priorizando un proceso de revisión colaborativo y exhaustivo. Los desacuerdos sobre la selección de estudios y la extracción de datos se resolvieron mediante consenso entre revisores. Este enfoque colaborativo mejoró la fiabilidad de nuestros procesos de selección de estudios y extracción de datos.

#### 4.2. Selección de estudios incluidos

Para la selección de estudios, se han buscado primero en las diferentes bases de datos los estudios que aparecían utilizando la estrategia de búsqueda de la [Figura 3](#).

Los términos “OR” ampliaron la búsqueda, incluyendo artículos que mencionan cualquiera de los términos; los términos “AND” acotaron la búsqueda, seleccionando solo aquellos artículos que contenían todos los grupos de términos relacionados. Y los términos “ALL FIELDS” buscaban los términos en todo el contenido indexado del artículo, no solo en el título o resumen.

Ligeras modificaciones en la terminología de estos campos han sido alteradas al transferirse de una base de datos a otra.

Posteriormente, se aplicaron los filtros de búsqueda de “últimos 5 años” para tener la evidencia más reciente. Es importante recalcar que se tuvieron en cuenta los primeros meses del 2025; por ende, el filtro ha sido aplicable desde el año 2019 hasta el 2025; y “estudios en humanos” para descartar los estudios realizados en animales y en otras condiciones que no son de interés para la revisión (p. ej., estudios in vitro, ex vivo, etc.).

Seguidamente, se comprobó si los estudios aplicaban los criterios de inclusión y exclusión, según menciona la [Tabla 1](#).

De las bases de datos de PubMed y Scopus, se excluyeron los estudios que no cumplían los criterios presentes en la [Tabla 1](#), o bien por otras razones, como estudios en animales, grupo comparador excluido, población excluida, resultados no relevantes, revisiones sistemáticas o revisiones, quedando un total de 4 estudios que cumplieren los criterios de elegibilidad.

Por ese motivo, fue necesaria ampliar la búsqueda en otra base de datos: ProQuest.

En la tercera base de datos se identificaron más registros, lo que permitió seleccionar los últimos estudios restantes.

Con ello, se incluyeron un total de 8 estudios para esta revisión. [Figura 4](#).

### 4.3. Calidad de los estudios seleccionados y grado de recomendación

Seguidamente, se realizó para cada estudio una lista de verificación *checklist* siguiendo las clasificaciones SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Cohort studies version 3.0. El propósito de esta lista de verificación es servir como una guía metodológica para la evaluación de estudios de cohortes.

Los ítems principales evaluados son: la validez interna enfocada en cuán bien se ha realizado el estudio para minimizar el riesgo de sesgo, la pregunta del estudio, la selección de sujetos (comparabilidad de los grupos; tasa de participación; riesgo de sesgo de selección), pérdida de seguimiento (% porcentaje de abandonos y comparación entre participantes completos y perdidos), evaluación de resultados y exposición (cegamiento del evaluador; fiabilidad y validez de los métodos de evaluación; si la exposición se evaluó más de una vez...), factores de confusión, análisis estadístico, calidad metodológica general (++ Alta calidad, + Aceptable, 0 Inaceptable), evidencia de asociación y aplicabilidad a los pacientes objetivos.

**Tabla 2: Clasificación según criterios SIGN para Cohortes**



**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**

Thieu BT, et al. 2022	2++
Wang Z, et al. 2019	2++
Nghi Ngoc Tran, et al. 2023	2+
Nghiem GTT, et al. 2019	2++
Wang Z, et al. 2022	2+
Sun XL, et al. 2020	2++
Pham TN, et al. 2022	2++
Tran NN, et al. 2022	2++

En los anexos del estudio se halla un ejemplo del *checklist* utilizado.

**TABLA 1 - PICO: Criterios de inclusión y exclusión**

Categoría	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Población	Neonatos lactantes (recién nacidos hasta 24 meses de edad) expuestos a dioxinas a través de lactancia materna exclusiva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatos prematuros extremos (&lt;32 semanas) o con bajo peso al nacer (&lt;1500g)</li> <li>• Bebés con enfermedades metabólicas hereditarias fenilcetonuria, galactosemia, etc.)</li> <li>• Neonatos no amamantados (alimentados exclusivamente con fórmula)</li> <li>• Exposición prenatal a dioxinas como único factor de estudio.</li> <li>• Población con exposición a múltiples tóxicos sin diferenciación clara de las dioxinas</li> <li>• Estudios en poblaciones con desnutrición severa o condiciones extremas de pobreza.</li> <li>• Estudios en regiones con alta exposición a múltiples contaminantes ambientales</li> </ul>
Exposición	Exposición a dioxinas (PCDD/Fs; TCDD) a través de la leche materna durante el período de lactancia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios que evalúen la exposición a dioxinas en fuentes distintas a la leche materna (ejemplo: exposición ambiental, dietética o prenatal sin datos sobre la lactancia).</li> <li>• Estudios que solo midan concentraciones de dioxinas en leche materna, pero no el impacto en el neonato.</li> <li>• Exposición a sustancias similares, pero no clasificadas como dioxinas (PCB, pesticidas organoclorados, metales pesados, etc.)</li> <li>• Exposición exclusivamente a dioxinas ambientales (aire, suelo, agua) sin medición de transferencia a la leche materna.</li> <li>• Estudios que no reporten la cantidad exacta de dioxinas en leche materna o no establezcan una relación dosis respuesta con los efectos en los lactantes.</li> </ul>
Comparador	Neonatos no expuestos a dioxinas o con niveles más bajos de exposición (grupos de referencia con menor carga tóxica).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios sin un grupo de comparación adecuado (comparación con gestantes de la misma exposición sin diferenciación de niveles).</li> <li>• Comparación con poblaciones que no reflejen adecuadamente la variabilidad de exposición a dioxinas.</li> </ul>
Outcomes (Resultados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados desde 2 a 6 años de edad.</li> <li>• Alteraciones en el desarrollo neurológico y cognitivo.</li> <li>• Impacto en el sistema inmunológico.</li> <li>• Trastornos del crecimiento y metabolismo.</li> <li>• Cambios en la función endocrina.</li> <li>• Efectos a largo plazo en la salud infantil.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios que no midan efectos en la salud y desarrollo neonatal</li> <li>• Estudios sin medidas clínicas o funcionales objetivas sobre el desarrollo, salud inmunológica, endocrina, metabólica o neurológica.</li> <li>• Estudios que analicen exclusivamente biomarcadores sin correlación con efectos clínicos.</li> <li>• Investigaciones centradas únicamente en el impacto en la madre (toxicidad materna, cambios en la composición de la leche materna sin análisis del lactante).</li> </ul>
Diseño de estudio	<b>Observacionales:</b> cohortes, casos y controles y estudios transversales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios in vitro o en animales (se incluyen estudios en humanos).</li> <li>• Revisiones, revisiones sistemáticas, narrativas o metaanálisis (se buscan estudios primarios).</li> <li>• Comentarios, casos clínicos o editoriales, ya que no aportan datos comparativos robustos.</li> <li>• Estudios con diseño no epidemiológico.</li> <li>• Estudios transversales sin evaluación longitudinal ya que no permiten analizar causalidad en el desarrollo infantil.</li> <li>• Investigaciones sin ajuste por factores de confusión (nivel socioeconómico; dieta materna, genética, etc).</li> </ul>

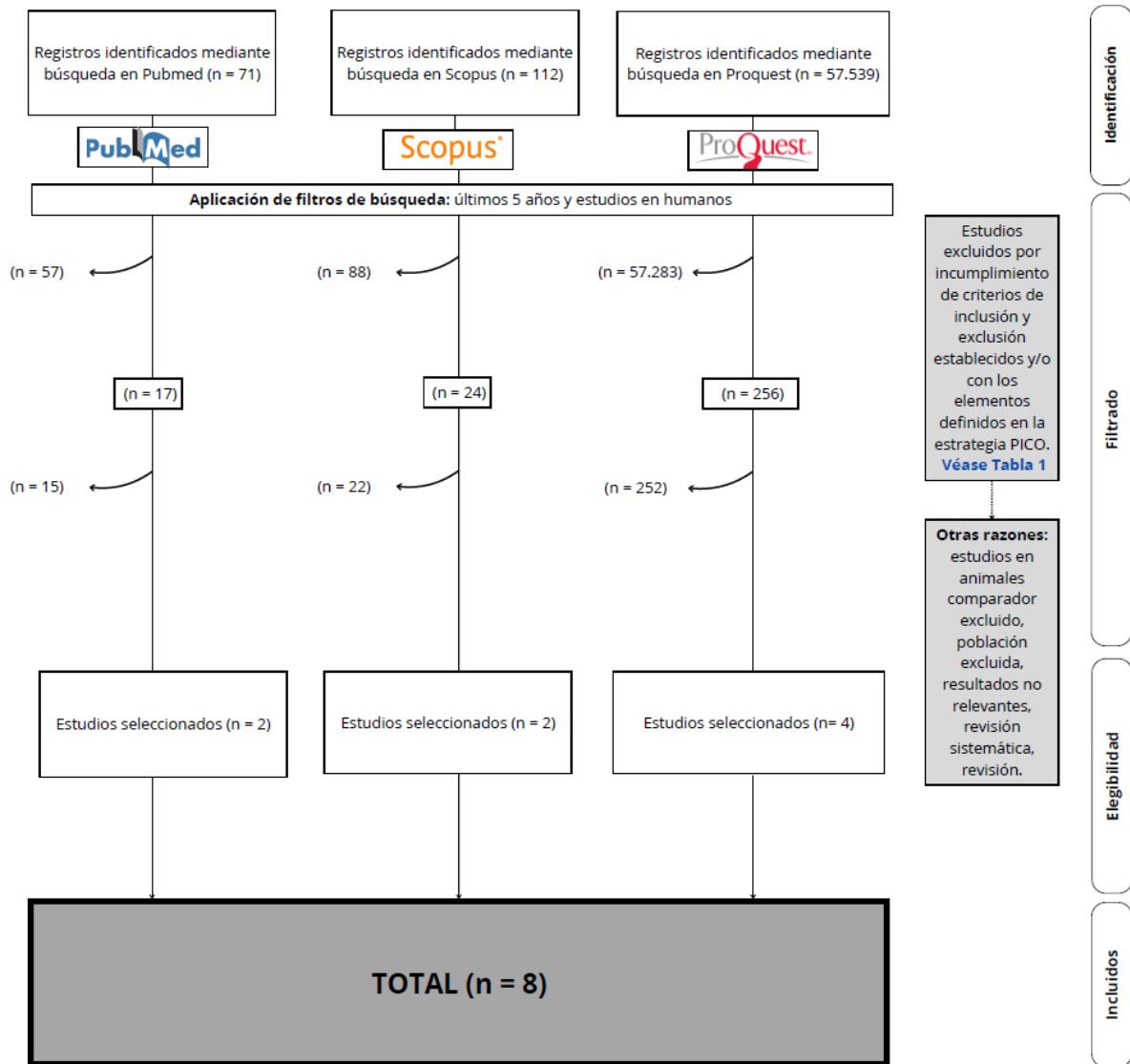


Figura 4: Estudios identificados y seleccionados según estrategia de búsqueda; Figura 2

Una vez realizado el “checklist”, se decide en consenso de los verificadores la interpretación de la calidad de los estudios seleccionados y, junto a la suma de estas interpretaciones, se establece el grado de recomendación para estudios de tratamiento con análisis cuantitativo (SIGN). [Tabla 2](#)

Se ha clasificado la calidad y fiabilidad de la evidencia científica según el tipo de estudio y por la presencia de sesgo. Todos los estudios incluidos que han cumplido los criterios de inclusión son estudios observacionales de cohortes. Por esta razón, su nivel de evidencia se posiciona en 2++ y/o 2+. La mayoría de los estudios utilizan un marco muestral representativo de la población y de la misma zona geográfica. Además, hay una baja tasa de pérdidas de seguimiento y se realiza un análisis estadístico adecuado teniendo en cuenta los factores de confusión. Por todo ello, el grado de recomendación correspondiente sería B. [Tabla 2.](#)

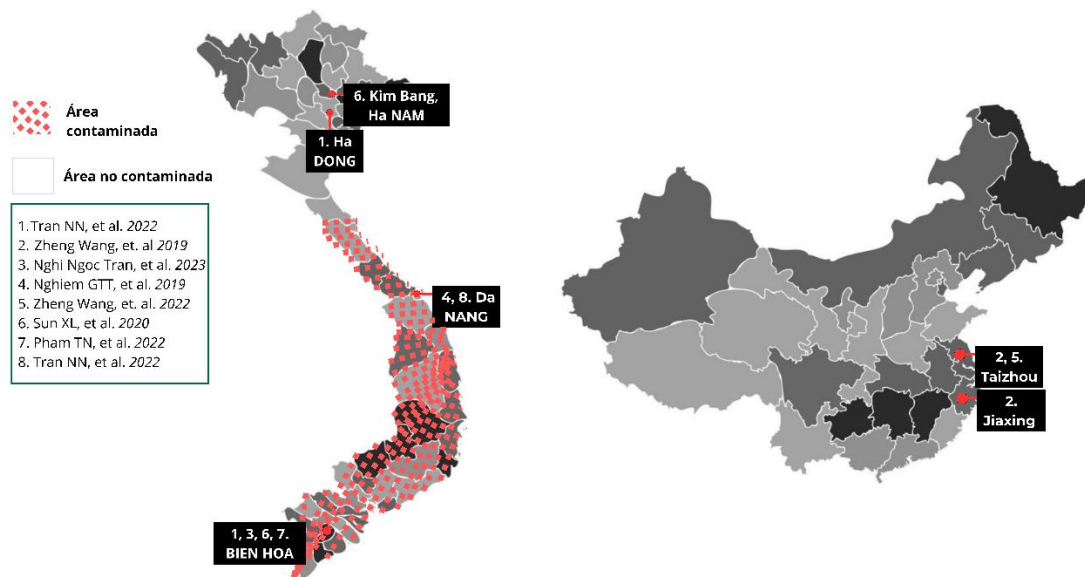
También se ha elaborado una tabla con el objetivo de facilitar una visión global de los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática. [Tabla 3.](#)

Tabla 3: Resumen	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3	ESTUDIO 4	ESTUDIO 5	ESTUDIO 6	ESTUDIO 7	ESTUDIO 8
<b>AUTOR</b>	Thieu BT, et al., 2022	Wang Z, et al., 2019	Nghi Ngoc Tran, et al., 2023	Nghiem GTT, et al., 2019	Wang Z, et al., 2022	Sun XL, et al., 2020	Pham TN, et al., 2022	Tran NN, et al., 2022
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	COHORTE	COHORTE	COHORTE	COHORTE	COHORTE	COHORTE	COHORTE	COHORTE
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	Muestra (Biên Hòa) n = 185 Niños n = 98, Niñas n = 87  Muestra (Ha Dong) n=104 Niños n = 51, Niñas n = 53	Muestra expuestos n = 27 Niños n = 18, niñas n = 9  Muestra control n = 39 Niños n = 21, Niñas n = 14	Muestra expuestos n = 50 Niños n = 4, niñas n = 7  Muestra control n = 39 Niños n = 17, Niñas n = 22	Muestra total: n = 47	Muestra total: n = 42 Niños n = 25 Niñas n = 17	Muestra total: n = 26 Niños n = 16 Niñas n = 10	Muestra total: n = 142 Niños n = 80 Niñas n = 62	Muestra total: n = 181 Niños n = 101 Niñas n = 80
<b>ZONA GEOGRÁFICA</b>	VIETNAM	CHINA	VIETNAM	VIETNAM	CHINA	VIETNAM	VIETNAM	VIETNAM
<b>TIPO DE CONTAMINANTE</b>	PCDD/Fs, TCDD	PCDD/Fs	PCDD/Fs, TCDD	PCDD/Fs, TCDD	PCDD/Fs	PCDD/Fs, TCDD	PCDD/Fs, TCDD	PCDD/Fs, TCDD
<b>PRUEBAS I PARÁMETROS ESTUDIADOS</b>	<u>Índice no verbal de Kaufman (KABC-II):</u> Pensamiento conceptual Reconocimiento facial Recuerdo de números Triángulos Orden de palabras Razonamiento de patrones  Movement ABC-2 (MABC-2)	<u>Medidas antropométricas:</u> Altura (m) Peso (kg) IMC (kg/m2) Perímetro cabeza (cm) Perímetro pecho (cm)	Bayley III Comportamiento de la mirada ASRS	EEG Bayley III	<u>Niveles séricos de:</u> DHEA A-diona Testosterona Progesterona	<u>Niveles séricos de:</u> DHEA Cortisol Testosterona  <u>Medidas antropométricas:</u> Altura (m) Peso (kg) IMC (kg/m2) Perímetro de cabeza (cm) Perímetro de pecho (cm)	Bayley III Comportamiento de la mirada ASRS	<u>Índice no verbal de Kaufman (KABC-II)</u>  Movement ABC

Los ítems recogidos incluyen: autores, tipo de estudio, tamaño de la muestra que se separó por género y/o por exposición al contaminante, zona geográfica de donde provienen los participantes, el contaminante analizado y los parámetros estudiados.

Compara de manera ordenada las similitudes y diferencias entre estudios, facilitando así la valoración de la calidad y heterogeneidad de estos.

Figura 3: Mapa de las zonas estudiadas en los estudios realizados en Vietnam i China



## 5. RESULTADOS

En los estudios revisados, la leche materna se utilizó como principal marcador para medir la exposición a dioxinas de los lactantes a través de la leche de sus madres.

La mayoría de las muestras de leche se recolectaron entre las 4 y 16 semanas tras el parto, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2005) para monitorear sustancias contaminantes que permanecen en el cuerpo ([Van den Berg M, et al. 2006](#)).

Las muestras fueron tomadas por personal médico capacitado, en condiciones controladas y usando materiales que no estaban contaminados, para garantizar una recolección segura y uniforme. Luego, las muestras fueron congeladas rápidamente a unos  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  o guardadas en hielo seco, y transportadas a laboratorios especializados en Japón, manteniendo la cadena de frío en todo momento.

De cada participante se recogieron entre 15 y 20 ml de leche, de los cuales se usaron unos 10 ml para hacer los análisis. Para los análisis, la leche fue preparada mediante diferentes procesos de liofilización, extracción de lípidos, tratamiento con productos alcalinos, purificación con cromatografía en gel de sílice y separación de compuestos usando columnas de carbón activo.

Posteriormente, se cuantificaron las dioxinas usando cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas de alta precisión (GC/HRMS). Se emplearon equipos como el HP-6980 y el MStation-JMS700, que permiten detectar hasta 17 congéneres diferentes de dioxinas.

Para determinar la toxicidad, los investigadores calcularon los equivalentes tóxicos (TEQ) basándose en las guías de la OMS de 2005. Los resultados se expresaron en picogramos por gramo de lípidos ( $\text{pg/g}$  lípidos), que es una unidad estándar internacional. Cuando los niveles estaban por debajo del límite de detección (LOD), se asignó un valor estimado (generalmente el 50 % del LOD) para poder hacer análisis estadísticos.

Este método riguroso ha permitido estandarizar y comparar los niveles de exposición a dioxinas en madres y bebés en diferentes regiones, ayudando a entender mejor los posibles efectos nocivos en la salud infantil.

### 5.1. Hormonas esteroides

Dos de los estudios seleccionados hablan de la relación existente entre la cantidad de dioxinas presentes en la leche materna y el efecto que provocan en la síntesis de hormonas esteroides en regiones críticas de China ([Zheng Wang et al. 2022](#)) y Vietnam, de este último, concretamente 2 regiones: Biên Hòa (conocida por ser el punto caliente más expuesto a dioxinas) y Kim Bang (una zona del norte del país menos expuesta) ([Sun XL et al. 2020](#)).

Ambos estudios analizaron cuatro tipos de hormonas esteroides: progesterona, testosterona, androstenediona (A-diona) y dehidroepiandrosterona (DHEA).

En el estudio ([Sun XL et al. 2020](#)), los niveles séricos se midieron en niños de 1, 3 y 5 años.

Se observó que los niveles medios más altos de dioxinas eran significativamente superiores en el punto caliente que en la región menos expuesta; concretamente, el nivel de TCDD en el punto caliente era de 2,0 pg/g de grasas, mientras que en la región sin exposición era de 0,6 pg/g de grasas.

Asimismo, se encontró una asociación entre la exposición a estas mayores concentraciones de dioxinas y alteraciones hormonales en niños: a la edad de 1 año, los niveles de DHEA eran más elevados, mientras que, a medida que los niños fueron creciendo, a los 5 años, los niveles de DHEA y testosterona eran más bajos en ambos sexos en el punto caliente comparados con la región de menor exposición.

Por otro lado, en el estudio ([Zheng Wang et al. 2022](#)), se midieron los niveles séricos de hormonas en niños de 4 y 6 años.

Se observó un incremento en la DHEA de 289,3% pg/ml durante los 4 años a 304,2 pg/ml durante los 6 años, y en la A-diona de 73,0 pg/ml a 112,3 pg/ml durante el mismo lapso.

La evaluación de la correlación mostró que los congéneres 1,2,3,7,8-PeCDD; 1,2,3,6,7,8-HxCDD; 2,3,4,7,8-PeCDF; y 1,2,3,6,7,7,8-HEACDF presentaban una correlación negativa y significativa con los niveles de DHEA; en cambio, el congénere 1,2,3,7,8-PeCDD presentaba una correlación negativa con los niveles de A-diona. No se detectaron vínculos relevantes para progesterona o testosterona. Además, al examinar a niños y niñas de manera individual, no se observaron diferencias de género en ninguna de las hormonas analizadas.

## 5.2. Medidas antropométricas

En el mismo estudio anterior ([Sun XL et al. 2020](#)), se estudiaron diferentes variables antropométricas como el peso, la altura, el IMC, la circunferencia de la cabeza y la circunferencia del pecho. Estos mismos datos se evaluaron en otro estudio realizado en China ([Zhen Wang et al. 2019](#)), donde se evidenció que las niñas no mostraron ninguna asociación significativa entre los niveles de dioxina y la talla corporal a los 6 meses de edad. Sin embargo, a los 3 años, tras un análisis de regresión lineal múltiple, se encontraron correlaciones positivas entre la estatura de las niñas y 2,3,7,8-TCDD ( $p = 0,012$ ), PCDD-TEQ ( $p = 0,005$ ) y PCDD/PCDF-TEQ ( $p = 0,001$ ), así como entre el peso y PCDD-TEQ ( $p = 0,029$ ) y PCDD/PCDF-TEQ ( $p = 0,035$ ).

Los hallazgos del estudio de Vietnam revelaron que, en los niños de 1 a 5 años, todas las variables destacaron por ser significativamente más altas en la zona caliente que en la región menos expuesta después de ajustarse por los ingresos económicos de las madres ( $p = <0,05$ ). (Sun XL et al. 2020)

En las niñas, las variables antropométricas eran significativamente diferentes entre el punto caliente y la región sin exposición, excepto en el IMC, que a los 3 años no difirió de forma significativa ( $p = 0,538$ ) y la circunferencia cefálica a los 5 años ( $p = 0,312$ ).

Al primer año de edad no hubo diferencias significativas entre el grupo de la zona caliente y el menos expuesto en niñas.

### **5.3. Neurodesarrollo infantil y comportamiento de la mirada (Test BAYLEY III)**

En otras publicaciones se investigaron los efectos de la exposición a dioxinas, en el seguimiento de la mirada y neurodesarrollo infantil en niños y niñas residentes de Biên Hòa.

Para ello se empleó un sistema de seguimiento ocular (eye-tracking) con el dispositivo Tobi X2-60 Compact Eye Tracker y los datos fueron evaluados utilizando la escala Bayley III, una herramienta estandarizada utilizada para evaluar el desarrollo infantil hasta los 3 años y medio de edad.

En tres publicaciones (Nghì Ngoc Tran et al. 2023; Nghiem GTT et al. 2019; Pham TN et al. 2020), la escala Bayley III se utilizó para evaluar el neurodesarrollo infantil a los 2 y 3 años, mientras que el comportamiento de la mirada se analizó únicamente en los estudios realizados a los 3 años (Nghì Ngoc Tran et al. 2023; Pham TN et al. 2020).

En el estudio de los 2 años (Nghiem GTT, et al. 2019), se utilizó la escala Bayley III y se observó una asociación significativa entre los parámetros del EEG neonatal y puntuaciones obtenidas, especialmente en el área de lenguaje expresivo.

La electroencefalografía neonatal (EEG) fue necesaria para evaluar los efectos de la exposición materna a las dioxinas en el desarrollo cerebral fetal, puesto que reflejaron el desarrollo intrauterino de los fetos y a medida de eso se planteó la hipótesis de que las mediciones de EEG neonatal durante el sueño podrían predecir un menor estado de neurodesarrollo en la primera infancia.

Se encontró que los hallazgos del EEG neonatal, como la potencia relativa y la coherencia, se relacionaron principalmente con un menor desarrollo del lenguaje expresivo. Sin embargo, no se identificaron correlaciones significativas entre estos parámetros del EEG neonatal y las puntuaciones cognitivas o motoras generales.

En el estudio (Nghì Ngoc Tran et al. 2023), a los 3 años, se examinó la relación entre la fijación visual en la cara y las puntuaciones de Bayley III. En general, no se encontraron asociaciones significativas

entre el porcentaje de fijación en la cara y las puntuaciones de Bayley III en niños o niñas. Sin embargo, en niñas, se observó una tendencia no significativa ( $p = 0.06$ ) que sugería que una mayor fijación en la cara podría relacionarse con mejores puntuaciones de lenguaje receptivo y expresivo.

En el estudio (Pham TN et al. 2020), se analizó el comportamiento de la mirada en niños de 3 años mediante imágenes estáticas de rostros humanos. En esta muestra, se halló que la duración de la fijación en la cara de las niñas disminuía significativamente a medida que aumentaban los niveles de TCDD, mostrando una clara relación dosis-respuesta, además de relacionarse con peores puntuaciones de comunicación social. No se hallaron asociaciones significativas en los niveles de TEQ-PCDD/Fs para este grupo de edad.

#### **5.4. Trastorno del espectro autista (TEA) (Test ASRS)**

Además, en ambos estudios se examinó el comportamiento autista de los niños al cumplir los 3 años mediante la Escala de Trastornos del Espectro Autista (ASRS) (Nghì Ngoc Tran et al. 2023; Pham TN et al. 2020). Se compararon las puntuaciones medias ajustadas de TOT (total score) y las tres subescalas DSM (DSM-IV-TR score), SC (Social Communication score) y UB (Unusual Behavior score) entre los grupos con alta y baja exposición a TCDD.

El grupo con alta exposición a TCDD mostró una disminución significativa en las puntuaciones medias ajustadas de TOT, DSMT y SCT en comparación con el grupo con baja exposición a TCDD para todos los participantes ( $p < 0,05$ ). De igual manera, la puntuación media ajustada de DSM fue significativamente mayor en el grupo con alta exposición a TCDD que en el grupo con baja exposición a TCDD en los niños ( $p < 0,05$ ) (Nghì Ngoc Tran et al. 2023).

En las niñas, las puntuaciones medias ajustadas de TOT y DSM fueron significativamente mayores en el grupo con alta exposición a TCDD que en el grupo con baja exposición a TCDD. Los niños, por otro lado, mostraron aumento en la subescala DSM. (Nghì Ngoc Tran et al. 2023; Pham TN et al. 2020).

No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de la escala ASRS entre los grupos con alta y baja exposición a TEQ-PCDD/Fs en ninguno de los dos sexos. (Nghì Ngoc Tran et al. 2023).

#### **5.5. Coordinación motora y capacidades cognitivas**

##### *5.5.1. Toxicidad presente en las muestras y zonas estudiadas*

En otro estudio que fue realizado en la zona de *Da Nang, Vietnam*, se analizaron las capacidades cognitivas y de coordinación motora de los niños hasta la edad de 5 años (Tran NN et al. 2022).

Los participantes fueron clasificados en tres grupos de exposición (alta ( $>3,5$  pg/g), moderada (2,5-3,5 pg/g) y baja ( $<2,5$  pg/g) según los niveles de TCDD y de TEQ-PCDDs/Fs detectados en la leche materna.

En otro estudio que tuvo lugar en las zonas de *Biên Hòa* y *HA Dong* de *Vietnam*, se quiso analizar los mismos parámetros utilizando las mismas pruebas que el anterior. Se observó que las concentraciones de 2,3,7,8-TCDD eran aproximadamente tres veces más altas en el área rociada de TCDD (*Biên Hòa*) (2,33 pg/g) que en el área sin rociar (*HA Dong*) (0,69 pg/g) ( $p < 0,001$ ). Del mismo modo, los niveles de TEQ de PCDD, PCDF y PCDD/PCDF en *Biên Hòa* eran de dos a tres veces más altos que en *Ha Dong* ([Thieu BT, et al. 2022](#)).

#### 5.5.2. *Movement ABC-2 (MABC-II)*

La coordinación motora se midió con *Movement ABC-2*, una herramienta que tiene en cuenta la destreza manual, puntería y equilibrio de los niños de más de 3 años ([Thieu BT et al. 2022](#); [Tran NN et al. 2022](#)).

En el estudio ([Tran NN et al. 2022](#)) en *Da Nang*, se observó que la puntuación total de *Movement ABC-2* en niños fue significativamente ( $p = 0,0018$ ) más baja en el grupo de alta exposición que en los dos otros grupos restantes. En las niñas, no se vieron diferencias significativas. Además, el deterioro del movimiento no se asoció con la exposición a TCDD.

De manera similar, se observó que en la población de *Biên Hòa*, los niños empeoraron a medida que iban creciendo. La prueba de destreza manual ( $p = 0,037$ ) y la prueba de balance ( $p = <0,001$ ) fueron significativamente menores en *Biên Hòa*, ofreciendo una puntuación total de la prueba ( $p = 0,003$ ) estadísticamente significativa ([Thieu BT et al. 2022](#)).

#### 5.5.3. *Batería de evaluación de Kaufman para niños (KABC-II)*

Por otro lado, las habilidades cognitivas se evaluaron mediante *KABC-II*, una herramienta de evaluación psicométrica diseñada para medir las capacidades cognitivas y procesos intelectuales en niños. Algunas de las áreas que estudia esta herramienta incluyen el pensamiento conceptual, el reconocimiento facial, la memoria de nombres, los triángulos (concordancia de formas), el orden de las palabras, el razonamiento de patrones y los movimientos de las manos ([Thieu BT et al. 2022](#); [Tran NN et al. 2022](#)).

El índice no verbal (NVI) (que indica la capacidad cognitiva), las escalas secuenciales/globales de memoria a corto plazo (Seq/Gsm) y las escalas simultáneas/globales de procesamiento visual (Sim/Gv) se utilizaron como escalas globales.

En la población de *Da Nang*, los resultados en niños de 5 años revelaron que las puntuaciones NVI fueron significativamente ( $p = 0,034$ ) más bajas en el grupo de alta exposición en comparación con el de baja exposición, pero no a TEQ-PCDD/Fs.

En (Tran NN et al. 2022) los TEQ-PCDD/F aumentaron el riesgo de discapacidad en la coordinación motora, mientras que el TCDD aumentó el mayor riesgo de déficits cognitivos.

Asimismo, las puntuaciones de neurodesarrollo fueron significativamente inferiores en los niños de Biên Hòa que en los niños de Ha Dong. Durante la prueba KABC-II, los niños tuvieron puntuaciones significativamente bajas en el recuerdo de números ( $p = 0,036$ ) y triángulos ( $p = 0,005$ ), lo que demuestra la relación significativa con los niveles de 2,3,7,8-TCDD, TEQ-PCDD, TEQ-PCDF (Thieu BT et al. 2022).

Si hablamos del grupo de las niñas, fueron significativamente más bajas la prueba del movimiento de manos ( $p = 0,003$ ) y la prueba de los triángulos ( $p = 0,05$ ). En este caso, solo se observaron resultados significativos en las puntuaciones de la prueba KABC-II del movimiento de manos en TEQ-PCDD, TEQ-PCDF y TEQ-PCDD/F (Thieu BT et al. 2022).

## 6. DISCUSIONES

### 6.1. Hormonas esteroides

La exposición a productos químicos exógenos puede afectar a la función endocrina, teniendo así efectos de gran alcance sobre la salud y el desarrollo en humanos. En los últimos años, se ha documentado una exposición humana generalizada a productos químicos conocidos como disruptores endocrinos (EDC), así como tendencias de aumento en las tasas de enfermedades y trastornos relacionados con el sistema endocrino en los niños (Meeker JD, et al. 2012).

Dos de los estudios seleccionados en nuestra revisión exponen los efectos que pueden causar las dioxinas en niños de China y Vietnam durante el período de lactancia y su efecto en la síntesis de hormonas esteroides.

Los resultados sugieren que la exposición a dioxinas durante el periodo perinatal podría alterar la producción de A-diona, una hormona precursora fundamental para la síntesis de testosterona y estrógenos. Aunque no se encontró una relación directa con la testosterona a esta edad, la disminución de A-diona podría contribuir a una menor producción de testosterona a medida que los niños crecen, debido a la posible inhibición de la enzima  $17\beta$ -HSD, que convierte la A-diona en testosterona.

En un estudio previo (Li li Shi et al. 2020) realizado en hombres adultos de China, se asoció que las dioxinas afectaban la homeostasis de las hormonas esteroides. A su vez, también se demostró que los residentes en zonas de reciclaje de residuos electrónicos están expuestos potencialmente a PCDD/PCDF-TEQ. Los resultados del estudio afirmaron que en zonas de baja exposición a PCDF-TEQ, los niveles de la hormona dehidroepiandrosterona (DHEA) eran superiores; además, se tuvieron

también en cuenta los niveles de TCDD, donde en las zonas donde había una menor exposición a dioxinas, los niveles de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD), enzima catalizadora de la biosíntesis de esteroides en las glándulas suprarrenales y gónadas (ovarios y testículos), fueron superiores.

Dos variables importantes para discutir son el tiempo de exposición y la diferencia de género. Los resultados de los estudios revisados afirman que el tiempo de exposición es relevante, ya que, a mayor edad, mayores niveles de dioxinas se han encontrado. Sin embargo, tanto los niños como las niñas son igual de susceptibles a la alteración endocrina, siendo los varones los que ligeramente están más afectados.

### **6.2. Medidas antropométricas**

En una previa revisión realizada ([Nishijo M et al. 2012](#)) en bebés de la zona de Da Nang, la exposición perinatal a dioxinas tuvo un impacto considerable en el crecimiento infantil, particularmente en los niños expuestos a altos niveles de PCDDs/Fs-TEQ, manifestándose en un menor peso e IMC a los 4 meses y una menor velocidad de aumento de peso. Por otro lado, la circunferencia de la cabeza y la proporción cabeza/longitud en niñas fueron mayores al nacer y fueron asociadas a mayores niveles de dioxinas. Los efectos en el crecimiento fueron específicos de género, siendo los niños aparentemente más susceptibles a la restricción del crecimiento. Sin embargo, los resultados que ofrecen ([Sun XL et al. 2020](#); [Zheng Wang et al. 2022](#)) muestran que las medidas antropométricas en ambos sexos se vieron incrementadas debido a la exposición a estos contaminantes, demostrando particularmente que las niñas son capaces de desarrollar dichos cambios antropométricos más rápido que los niños.

### **6.3. Neurodesarrollo infantil y comportamiento de la mirada (Test BAYLEY III)**

En relación con los efectos de la exposición a dioxinas sobre el neurodesarrollo infantil, diversos estudios han evidenciado asociaciones significativas entre niveles elevados de TCDD y alteraciones en el comportamiento de la mirada, el desarrollo del lenguaje y características compatibles con el trastorno del espectro autista (TEA), especialmente en niñas expuestas en zonas altamente contaminadas como Biên Hòa. Estas alteraciones fueron observadas tanto mediante el uso de la escala Bayley III como a través de sistemas de seguimiento, lo que refuerza que la exposición temprana a estos compuestos puede afectar de manera diferenciada áreas críticas del desarrollo neurológico ([Nghị Ngọc Tran et al. 2023](#); [Nghiem GTT et al. 2019](#); [Pham TN et al. 2020](#)).

En otro estudio realizado en Da Nang ([Tai PT et al. 2013](#)), se evaluó el impacto de la exposición perinatal a dioxinas en el neurodesarrollo infantil, utilizando la Escala Bayley III a los 4 meses de edad.

Los resultados mostraron que los niños expuestos a niveles elevados de dioxinas (> 75 percentil) presentaron puntuaciones más bajas en dominios cognitivos, de lenguaje expresivo y motricidad fina, sugiriendo una mayor vulnerabilidad masculina. En el caso de las niñas, se mostraron alteraciones transitorias en la circunferencia craneal al nacer y un menor impacto en el desarrollo neurológico. Curiosamente, en el estudio ([Nghì Ngoc Tran et al. 2023](#)) las niñas con menor fijación también se asociaron con un tamaño de cabeza más pequeño, rasgo que suele estar asociado al trastorno de espectro autista (TEA). **Esta asociación no se observó en niños.**

#### **6.4. Trastorno del espectro autista (TEA) (Test ASRS)**

El trastorno del espectro autista (TEA) engloba diversos trastornos del neurodesarrollo caracterizados por alteraciones a nivel social y de comunicación, junto con patrones de conducta repetitivos.

Aunque la etiología del TEA es multifactorial, estudios recientes apuntan a las dioxinas (en particular TCDD) como posibles factores de riesgo que, al actuar sobre el desarrollo embrionario y fetal, podrían incrementar la predisposición al TEA y otras discapacidades cognitivas ([Guo Z, et al. 2018](#)).

Pese a que la leche materna puede suponer una vía de transferencia de dioxinas y otros contaminantes a los recién nacidos, la exposición inicia ya durante la gestación, cuando estos compuestos atraviesan la placenta.

Algunas publicaciones han observado que la exposición prenatal a dioxinas se ha asociado con alteraciones en la función hepática, tiroidea y el desarrollo neurológico infantil ([Woodruff TJ et al. 2011](#)). Tradicionalmente, se han utilizado análisis de sangre materna y del cordón umbilical para medir los niveles de dioxina del embrión. Sin embargo, la evidencia es limitada debido a que los métodos empleados en los estudios realizados en mujeres gestantes son mucho más invasivos y no reflejan con precisión la exposición prenatal.

En esta revisión, los datos de la escala de Trastornos del Espectro Autista (ASRS) muestran que los niños cuyas madres tuvieron niveles elevados de dioxinas en la leche presentan puntuaciones medias significativamente más bajas en indicadores de función social y adaptativa ([Nghì Ngoc Tran et al. 2023](#); [Pham TN et al. 2020](#)).

En estudios preclínicos realizados en ratas se han descrito los efectos de la exposición prenatal (periodo de embarazo) y perinatal (período prójimo al nacimiento) en las dioxinas sobre el sistema colinérgico. Se ha evidenciado que el sistema colinérgico juega un papel crucial en la regulación de la atención, la interacción social y los comportamientos para el TEA ([Guo Z, et al. 2018](#)). Los resultados mostraron que la exposición prenatal y perinatal a TCDD reduce la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en regiones cerebrales como el hipocampo, prosencéfalo basal y el cerebelo, mediante una

represión transcripcional dependiente del receptor AHR. Esta disminución de la AChE desvela un daño al sistema colinérgico y aporta un posible mecanismo biológico que vincula la exposición temprana a dioxinas con el desarrollo de déficits cognitivos y conductuales, como los observados en el TEA.

### **6.5. Coordinación motora y capacidades cognitivas**

Diversos estudios realizados en Vietnam han evidenciado que las zonas con mayores niveles de contaminación por dioxinas, como Biên Hòa y Da Nang, presentan una carga tóxica significativamente más alta en comparación con áreas no expuestas, como Ha Dong; esto se ha visto que afecta en el neurodesarrollo infantil, tanto a nivel cognitivo como motor. Las puntuaciones obtenidas en herramientas estandarizadas como el Movement ABC-2 y el KABC II mostraron deterioro significativo en niños expuestos a altos niveles de TCDD y TEQ-PCDD/Fs, observándose un impacto mayor en la coordinación motora en niños varones y déficits cognitivos más pronunciados, mientras que en niñas las alteraciones fueron más sutiles y específicas, como en la prueba del movimiento de manos. Este patrón de exposición y diferencia por sexo/género es consistente en descubrimientos previos, donde se reportó que, en niñas, una menor fijación en la cara y peores puntuaciones en comunicación social se asociaban a mayores niveles de TCDD en leche materna ([Nghì Ngoc Tran et al. 2023](#); [Pham TN et al. 2020](#)).

En otro estudio realizado en una zona rural de Benín, se evaluó si las habilidades tempranas a los 12 meses, medidas con la escala Mullen Scales of Early Learning (MSEL), podían predecir el desempeño cognitivo en niños de seis años, evaluado con la KABC-II. Los resultados mostraron que las habilidades tempranas predijeron significativamente el rendimiento cognitivo (KABC-II). También se encontró que un mejor entorno familiar, mayor riqueza y educación materna se relacionaron con mejores resultados ([Boivin MJ, et al. 2021](#)).

En revisiones como ([Guo Z, et al. 2018](#)) se evaluaron estudios realizados en humanos y en animales. En los estudios en humanos, se midieron los niveles de dioxinas en leche y sangre maternas durante el embarazo, y se evaluaron los efectos sobre el neurodesarrollo infantil mediante pruebas estandarizadas como (MABC-2), para evaluar la coordinación motora, y KABC II, para medir habilidades cognitivas. En las poblaciones altamente expuestas, como en Vietnam y Taiwán, se observaron asociaciones entre niveles elevados de dioxinas y un menor rendimiento en habilidades cognitivas, de planificación y motoras, especialmente en niños varones. Estos efectos se manifestaron sobre todo en niños menores de 2 años y persistieron hasta la edad escolar, afectando tanto a su desarrollo físico como intelectual.

## 7. CONCLUSIONES

En esta revisión se ha recopilado información relevante sobre los efectos de la exposición a dioxinas (como PCDD/Fs y TCDD) mediante la leche materna en áreas muy contaminadas como China y Vietnam. Diversos estudios han demostrado que estas sustancias pueden afectar negativamente la salud infantil en múltiples dimensiones: hormonal, física, neuroconductual y del desarrollo.

En regiones como Biên Hòa (Vietnam) y áreas industriales de China, se han observado concentraciones significativamente más altas de dioxinas en leche materna, especialmente en puntos altamente expuestos como Biên Hòa. Estas concentraciones están asociadas con alteraciones en la síntesis de hormonas esteroides (como DHEA y testosterona), en particular en la infancia temprana. A pesar de que no se encontraron diferencias claras entre sexos en todos los casos, los efectos fueron ligeramente más marcados en los niños.

Respecto al desarrollo físico, los estudios explican que la exposición puede afectar el crecimiento infantil, especialmente en niños varones, y que estos efectos pueden variar según el entorno y la edad. En Vietnam, los niños en zonas más contaminadas mostraron valores significativamente más altos en parámetros antropométricos, mientras que, en China, las niñas presentaron una asociación positiva entre la exposición a dioxinas y su estatura y peso a los 3 años.

A nivel neurológico, se observaron correlaciones entre mayores niveles de TCDD y alteraciones en el comportamiento de la mirada (seguimiento ocular), con cambios en la forma en que los niños observan y siguen objetos, así como rasgos asociados a trastornos del espectro autista, principalmente en niñas. Además, pruebas como Bayley III y Movement ABC-2 mostraron afectaciones en áreas como la motricidad (correr, saltar, caminar), lenguaje y habilidades cognitivas.

Estos datos refuerzan la hipótesis de que la exposición a PCDD/Fs, y particularmente al congénere más tóxico (TCDD), puede influir negativamente en el neurodesarrollo infantil, con impactos más marcados en áreas de comunicación social, lenguaje expresivo y habilidades de percepción visual especial, así como también en el crecimiento y alteraciones a nivel hormonal.

A pesar de que la presencia de estos contaminantes tóxicos en la leche materna pueda considerarse una causa de preocupación global, los organismos internacionales como la OMS siguen apoyando la lactancia, por sus beneficios inmunológicos, nutricionales y para el desarrollo cerebral ([WHO, 2023](#)) ([UNICEF, 2018](#)).

Asimismo, serán necesarios más estudios que evalúen los efectos de la exposición diferencial a dioxinas a través de la leche materna sobre la salud y desarrollo infantil en otras zonas geográficas donde exista mayor o menor exposición, con el fin de corroborar los resultados obtenidos.

## 8. LIMITACIONES

En esta revisión inicialmente se quiso comprobar qué efectos provocaban las dioxinas durante la etapa de embarazo y lactancia a nivel global, según el tipo de dieta que sigue la madre.

Sin embargo, la evidencia existente dificulta mucho la recolección de estudios tan específicos, por lo que nos ha limitado la inclusión final de estudios para la revisión.

En países de Europa occidental, se centraron en contabilizar la contaminación ambiental y asociarla a la cantidad de dioxinas presentes en la leche materna, sugiriendo que podrían causar efectos nocivos en los niños, pero no investigaron en detalle cuáles podrían ser dichos efectos.

Por otro lado, estudios que sí que han conseguido estudiar los efectos resultaron ser inválidos a nuestro interés porque no estudiaban únicamente las dioxinas, sino que estudiaban varios contaminantes, lo que dificultaba asociar si los efectos causados son debidos a otros contaminantes diferentes a las dioxinas o a la suma de todos ellos.

En cuanto al embarazo, por el mismo motivo que mencionamos en discusiones, existe muy poca literatura sobre los efectos prenatales en cuanto a la exposición de dioxinas, por motivos más que evidentes, debido a que los métodos de cuantificación de dioxinas son invasivos y además los resultados no otorgan una fiabilidad certera.

En nuestro caso, únicamente encontramos 2 estudios que analizaban nuestros intereses y que son mencionados en el apartado de discusiones; sin embargo, como se tratan de una evidencia muy limitada, decidimos no incluir una sección de embarazo en esta revisión.

Otra limitación fue la especificidad de la población estudiada en los estudios que hemos incluido, puesto que únicamente se centran en la población vietnamita y china, tratándose de dos poblaciones diferentes que, bajo diferentes circunstancias, han sido, y en algunos casos todavía están, más expuestas a dioxinas que otros países de otras zonas geográficas como, por ejemplo, Europa occidental, donde ya se aplicaron políticas de reducción de estos contaminantes a lo largo de la década de los 90.

Aun teniendo estas limitaciones, consideramos que los efectos que hemos observado bajo estas dos poblaciones sí se podrían extrapolar a otra población de distinta zona geográfica, dado que el mecanismo de bioacumulación y toxicidad de las dioxinas es similar; sin embargo, también se presentan evidencias que exponen que los mecanismos de toxicidad son diferentes en función del congénere de dioxina y que, en nuestro caso, la mayoría de resultados se focalizaron en los efectos de las dioxinas TCDD, que son conocidas por ser el congénere más tóxico. Esto hace que en otras zonas

geográficas donde exista exposición de dioxinas de distintos congéneres, los efectos puedan resultar diferentes a los presentados en esta revisión.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Joaquim Rovira Solano por sus valiosas sugerencias en el consejo científico y metodológico.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran conflictos de interés.

## REFERENCIAS

AESAN - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. Gob.es. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/gestion\\_riesgos/Ficha\\_FAQ\\_Dioxinas\\_y\\_PCBs.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Ficha_FAQ_Dioxinas_y_PCBs.pdf)

Alimentación del lactante y del niño pequeño [Internet]. WHO.int. [citado el 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>

Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Dioxinas y PCB [Internet]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/dioxins-and-pcbs>

Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens - Part F: chemical agents and related occupations. Lancet Oncol [Internet]. 2009;10(12):1143-4. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showAbstract?pii=S1470204509703584>

Boivin MJ, Zoumenou R, Sikorskii A, Fievet N, Alao J, Davidson L, et al. Neurodevelopmental assessment at one year of age predicts neuropsychological performance at six years in a cohort of West African Children. Child Neuropsychol [Internet]. 2021;27(4):548-71. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8035243/>

Boquien C-Y, Moyon T, Billard H, David-Sochard A, Boscher C, Simon L, et al. Associations of maternal diet with nutritional and chemical exposure markers in human milk from the LACTACOL cohort of preterm infants. Eur J Nutr [Internet]. 2025;64(4):157. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sabidi.urv.cat/40244369/>

Booth S, Hui J, Alojado Z, Lam V, Cheung W, Zeller D, et al. Global deposition of airborne dioxin. Mar Pollut Bull [Internet]. 2013;75(1-2):182-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0025326X13004281>

Comisión Europea. Reglamento (UE) 2022/2002 de la Comisión, de 21 de octubre de 2022, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 1881/2006 en lo que respecta a los contenidos máximos de dioxinas y policlorobifenilos similares a dioxinas en determinados productos alimenticios [Internet]. 2022 [citado 2025 May 16]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2022-81540>

Dioxins [Internet]. WHO.int. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health>

Guo Z, Xie HQ, Zhang P, Luo Y, Xu T, Liu Y, et al. Dioxins as potential risk factors for autism spectrum disorder. Environ Int [Internet]. 2018;121(Pt 1):906–15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018315678>

Hernández CS, Pardo O, Corpas-Burgos F, Fernández SF, López A, Coscollà C, et al. Biomonitoring of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (dl-PCBs) in human milk: Exposure and risk assessment for lactating mothers and breastfed children from Spain. Sci Total Environ [Internet]. 2020;744(140710):140710. Disponible en: [https://www.sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0048969720342327](https://www.sciencedirect.com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0048969720342327)

Hoang AQ, Tue NM, Tu MB, Suzuki G, Matsukami H, Tuyen LH, et al. A review on management practices, environmental impacts, and human exposure risks related to electrical and electronic waste in Vietnam: findings from case studies in informal e-waste recycling areas. Environ Geochem Health [Internet]. 2023;45(6):2705–28. Disponible en: <https://link-springer-com.sabidi.urv.cat/article/10.1007/s10653-022-01408-4>

IOM - Institute of Medicine. Veterans and Agent Orange. Disponible en: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/2141/veterans-and-agent-orange-health-effects-of-herbicides-used-in>

Lactancia materna [Internet]. UNICEF.org. [citado el 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.unicef.org/mexico/lactancia-materna>  
<https://www.unicef.es/sites/unicef.es/files/comunicacion/InformeLactanciaMaterna.pdf>

Mahfouz Y, Harmouche-Karaki M, Matta J, Mahfouz M, Salameh P, Younes H, et al. Dioxins and furans maternal transfer: A study of breast milk and cord serum levels among Lebanese mothers and associations with newborn anthropometric measurements. Mar Pollut Bull [Internet]. 2024;199(116032):116032. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X24000092>

- Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2012;166(10):952–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sabidi.urv.cat/23367522/>
- Nghiem GT, Nishijo M, Pham TN, Ito M, Pham, Tai The, Tran AH, et al. Adverse effects of maternal dioxin exposure on fetal brain development before birth assessed by neonatal electroencephalography (EEG) leading to poor neurodevelopment; a 2-year follow-up study. Science of The Total Environment [Internet]. 2019;667:718–29. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719309039>
- Nishijo M, Tai PT, Nakagawa H, Maruzeni S, Anh NTN, Van Luong H, et al. Impact of perinatal dioxin exposure on infant growth: a cross-sectional and longitudinal studies in dioxin-contaminated areas in Vietnam. PLoS One [Internet]. 2012;7(7):e40273. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sabidi.urv.cat/22815734/>
- Pham TN, Nishijo M, Pham-The T, Tran NN, Vu HT, Tran AH, et al. Effect of Perinatal Dioxin Exposure Originating from Agent Orange on Gaze Behavior in 3-Year-Old Children Living in the Most Dioxin-Contaminated Areas in Vietnam. Toxics [Internet]. 2022 [citado el 16 de mayo de 2025];10(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35448411/>
- Rovira J, Martínez MÁ, Mari M, Cunha SC, Fernandes JO, Marmelo I, et al. Mixture of environmental pollutants in breast milk from a Spanish cohort of nursing mothers. Environ Int [Internet]. 2022;166(107375):107375. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022003026>
- Shi LL, Wang MQ, Nakayama SF, Jung C-R, Wang YH, Dong JJ, et al. The association between dioxins and steroid hormones in general adult males: a cross-sectional study in an e-waste region of China. Environ Sci Pollut Res Int [Internet]. 2020;27(21):26511–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367235/>
- Sun XL, Okamoto R, Kido T, Honma S, Manh HD, Nguyen HV, et al. Association of dioxin in maternal breast milk and salivary steroid hormone levels in preschool children: A five-year follow-up study of a Vietnam cohort. Chemosphere [Internet]. 2020;241(124899):124899. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0045653519321381>
- Tran NN, Tai Pham-The, Pham TN, Hoa TV, Luong KN, Nishijo M. Neurodevelopmental Effects of Perinatal TCDD Exposure Differ from Those of Other PCDD/Fs in Vietnamese Children Living near the Former US Air Base in Da Nang, Vietnam. Toxics 2023;11(2):103. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2779548743?parentSessionId=wA8LNsDrpaMpKh4JIO>

[CZJOETor0eFr6Zk%2F%2Bi0S63DFc%3D&pg-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals&accountid=14733](https://www.proquest.com/docview/1761243133/fulltextPDF/50711C98FE6448F5PQ/23?accountid=14733&sourcetype=Scholarly%20Journals)

Tran NN, Tai TP, Ozawa K, Nishijo M, Anh Thi NN, Tuong QT, et al. Impacts of Perinatal Dioxin Exposure on Motor Coordination and Higher Cognitive Development in Vietnamese Preschool Children: A Five-Year Follow-Up. PLoS One 2016 01;11(1). Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/1761243133/fulltextPDF/50711C98FE6448F5PQ/23?accountid=14733&sourcetype=Scholarly%20Journals>

Trang TB, Tai PT, Nishijo M, Anh TN, Thao PN, Hoa VT, et al. Adverse effects of dioxins on cognitive ability and motor performance of 5-year-old children residing in a hotspot of dioxin contamination originating from Agent Orange in Vietnam: A prospective cohort study. Sci Total Environ [Internet]. 2022;833(155138):155138. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405238/>

Tai PT, Nishijo M, Anh NTN, Maruzeni S, Nakagawa H, Van Luong H, et al. Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam. Occup Environ Med [Internet]. 2013;70(9):656–62. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.sabidi.urv.cat/23390198/>

Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. Toxicol Sci [Internet]. 2006;93(2):223–41. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2290740/>


Wang Z, Jin GH, Feng H, Shi LL, Dong JJ, Shen B, et al. Effects of perinatal dioxin exposure on development of children: a 3-year follow-up study of China cohort. Environmental Science and Pollution Research 2019 07;26(20):20780-20786. Disponible en: [https://www.proquest.com/docview/2226631061?accountid=14733&parentSessionId=wNw\\_eVT5t1i3PrXAV0OHTg8x8Dm34HO3J3jGL%2BvLscAo%3D&pg-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals](https://www.proquest.com/docview/2226631061?accountid=14733&parentSessionId=wNw_eVT5t1i3PrXAV0OHTg8x8Dm34HO3J3jGL%2BvLscAo%3D&pg-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals)

Wang Z, Sun Y, Dong JJ, Shi LL, Nakayama SF, Kido T, et al. Relationship between dioxins and steroid hormone in 6-year-olds: A follow-up study in an e-waste region of China. Chemosphere [Internet]. 2022;296(134018):134018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181420/>

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. Environ Health Perspect [Internet]. 2011;119(6):878–85. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3114826/>

Zhang L-N, Peng P-A, Li H-R, Liu M-Y, Hu J-F. Halogenated aromatic pollutants in routine animal-derived food of south China: Occurrence, sources, and dietary intake risks. Environ Pollut [Internet]. 2024;350(124002):124002. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38636834/>

# ANEXOS

 SIGN	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>	<b>CALIDAD DEL ESTUDIO: 2+</b>
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i> Impacts of Perinatal Dioxin Exposure on Motor Coordination and Higher Cognitive Development in Vietnamese Preschool Children: A Five-Year Follow-Up		
Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer: Emanuel
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>		
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):		
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>		
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>		
<i>In a well conducted cohort study:</i>		<i>Does this study do it?</i>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>		
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <sup>ii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. <sup>iii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <sup>iv</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. <sup>v</sup>	24,9% (Total 100% - 75,1% remain)
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. <sup>vi</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

File name : Checklist 3 – Cohort Studies	Version 3.0	20/11/2012
Produced by: Carolyn Sleith	Page 1 of 4	Review date: None

ASSESSMENT		
1.7	The outcomes are clearly defined. <sup>vii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. <sup>viii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. <sup>x</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. <sup>xi</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. <sup>xii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <sup>xiii</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.14	Have confidence intervals been provided? <sup>xiv</sup>	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <sup>xv</sup>	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

File name : Checklist 3 – Cohort Studies	Version 3.0	20/11/2012
Produced by: Carolyn Sleith	Page 2 of 4	Review date: None

