

VNIVERSITAT (ò ≈)
E VALÈNCIA

Facultat de Ciències Biològiques



Doctoral thesis by a compendium of publications

**Ambient air pollution and child health: scientific
evidence and lessons from the COVID-19 pandemic
lockdown**

PhD candidate:

Gabriele Donzelli

PhD supervisor:

Prof. María Manuela Morales Suárez-Varela

Doctoral Programme in Pollution, Toxicology and Environmental Health

Valencia, October 2021

Acknowledgements

My sincere gratitude and appreciation to Professor María Manuela Morales Suárez-Varela for providing me with the guidance and counsel I need to complete the doctoral program. I am very grateful for the support and guidance she provided for me during the writing of this thesis. Her patience to listen to my ideas and willingness to give suggestions in developing the scientific contributions have been essential through this process. Her encouragement has helped keep me going, even when it has felt like a long and slow endeavour. I would also to thank Professor Amparo Torreblanca Tamarit for connecting me with Professor María Manuela Morales Suárez-Varela, providing me resources I need, being available and responding to all my emails and questions. A very special thanks to all the co- authors who contributed to the drafting of the scientific contributions which were discussed in this thesis. Finally, I would like to thank Professor Annibale Biggeri for including me in the CitieS-Health project, giving me the opportunity to participate in an international project on environmental pollution and human health.

Overall summary

Environmental pollution is when our surroundings alter unfavourably, wholly or mainly as a byproduct of man's actions, through the effects of the changes in the energy pattern, radiation levels, and chemical and physical constitution and abundance of organisms, whether directly or indirectly. The most severe global challenge inextricably linked with rapid industrialization and urbanization is environmental pollution. Air, water, and land pollution are the three major types of environmental pollution in terms of global human health impacts. Other types of pollution considered to be human health threats are radioactive, thermal, light, and noise pollution. Scientific evidence for impacts on human health and well-being due to the various environmental pollution exposures is unequivocal. In recent years, the scientific community have made numerous attempts to estimate the effects of environmental pollution on the global burden of disease, either in terms of mortality or disability-adjusted life years (DALYs). The total disease burden which may be attributed to pollution is about 8-9%, but considerably more in poorer countries. Difficulties in unravelling associations between environmental pollution and health are created by the effects of cumulative exposures, long latency times, and multiple exposures to different pollutants, which might also act synergistically. The ambivalence inherent in the available data on mortality and morbidity, in existing knowledge about the aetiology of diseases, and in environmental information and estimates of exposure and the complexities involved in the link between environmental pollution and health, all mean that any attempt to assess the environmental contribution to the disease burden worldwide is swarmed with difficulties.

The identification of the distribution of diseases, factors underlying their source and cause, and methods for their control makes epidemiology a science of high importance. The comprehension of how political, social, and scientific factors interact to exacerbate the risk of disease is a requirement, making epidemiology a unique science. Millions of lives have been saved through epidemiology, from both infectious and non-communicable diseases, through interventions and prevention programs implemented as a result of study findings. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has estimated that medical epidemiologists added 25 years to the average life expectancy of the population of the United States of America since 1947. Currently, epidemiology continues to contribute to saving lives, although it has some limitations, such as the incompleteness of data and models and the inherent uncertainties. The most recent example is the role of epidemiology during the COVID-19 pandemic, which allowed the implementation of targeted and collaborative interventions to avoid outbreaks and reduce fatalities. Epidemiology can also play a significant role in increasing understanding of the impact of climate change on global disease burden. Along with a rise in inequality and urbanization, climate change presents new challenges for global health programs; in light of these, research in epidemiology is sure to remain a linchpin in guiding public health policies in the near future.

The heuristics used to rank the relative strength of results obtained from scientific research is the hierarchy of evidence (or levels of evidence). There is an extensive agreement on the relative strength of large-scale epidemiological studies. The endpoints measured (such as survival or quality of life) and the study's design (such as a single case report for an individual patient or a randomized controlled trial) affect the strength of

the evidence. In clinical research, meta-analyses of randomized controlled trials are the best evidence for treatment efficacy. Typically, systematic reviews of completed, high-quality randomized controlled trials – such as those published by the Cochrane Collaboration – rank as the highest quality of evidence above observational studies, while anecdotal experience and expert opinion are at the bottom level of evidence quality. In evidence-based practices, evidence hierarchies are often applied and are integral to evidence-based medicine (EBM).

The burden of disease related to neurodevelopmental disorders, especially autism spectrum disorders (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), is rapidly increasing in the last decades. Environmental exposure could play an important role in determining neurodevelopmental disorders in children, and various researchers have conducted epidemiological studies which show an association between prenatal and postnatal exposure and the development of the disease. However, there are no conclusive results, and further research is needed to throw light on this topic. Lead (Pb) represents one of the most dangerous pollutants, and it is classified by the World Health Organization as one of ten chemicals of major public health concern. Numerous child health issues are caused by lead exposure. Some of the effects include a lowered performance on intelligence tests, intellectual, behavioural, or motor function deficit, as well as hand-eye coordination and reaction problems. In addition, exposure to outdoor air pollution, particulate matter (PM) to be precise, appears to play an etiologic role on neurodevelopmental disorders, although the molecular mechanisms remain still unknown. Autism spectrum disorders (ASDs) is suspected to be linked to increased exposure to airborne particulate matter, and the association between particulate

matter exposure and neurodevelopmental disorders in children was recently studied by several researchers.

The objective of this thesis was to identify and review the current state of prior literature on the association between lead and particulate matter exposure and the incidence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children. Moreover, we took the unparalleled opportunity given by lockdown measures implemented by Italy and Spain to improve our comprehension of how human activities contribute to air pollution in urban areas. The results were published in the following scientific contributions:

1. Donzelli, G., Carducci, A., Llopis-Gonzalez, A., Verani, M., Llopis-Morales, A., Cioni, L., & Morales-Suárez-Varela, M. (2019). The association between lead and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 16(3), 382.
2. Donzelli, G., Llopis-Gonzalez, A., Llopis-Morales, A., Cioni, L., & Morales-Suárez-Varela, M. (2020). Particulate matter exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A systematic review of epidemiological studies. *International journal of environmental research and public health*, 17(1), 67.
3. Donzelli, G., Cioni, L., Cancellieri, M., Llopis Morales, A., & Morales Suárez-Varela, M. M. (2020). The Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities. *Atmosphere*, 11(10), 1118.
4. Donzelli, G., Cioni, L., Cancellieri, M., Llopis-Morales, A., & Morales-Suárez-Varela, M. (2021). Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2296.

5. Donzelli, G., Cioni, L., Cancellieri, M., Llopis-Morales, A., & Morales-Suárez- Varela, M. (2021). Air Quality during Covid-19 Lockdown. *Encyclopedia*, 1(3), 519-526.
6. Donzelli G., M. Morales-Suárez-Varela. Systematic review of the association between lead exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Il dialogo e la condivisione per la tutela della salute e dell'ambiente. Pisa, Polo Didattico Piagge, 21- 22/09/2018.
7. Donzelli G., A. Carducci, L. Cioni, M. Morales Suárez-Varela. L'associazione tra il piombo e il disturbo dell'iperattività. Una revisione sistematica della letteratura. Biomonitoraggio di ftalati e BPA nei bambini italiani e associazione con patologie infantili: il progetto europeo LIFE PERSUADED. 25-26/10/2018. Istituto Superiore di Sanità (Italian Institute of Health), Roma.
8. Donzelli G., A. Carducci, M. Verani, A. Llopis-Morales, I. Peraita-Costa, M. Morales-Suarez-Varela. The association between lead and attention- deficit/hyperactivity disorder. A systematic review. XV Congreso español de salud ambiental. 22-24/05/2019, Valencia, Spain.
9. Donzelli G., L. Cioni, M. Cancellieri, A. Llopis Morales, M.M. Morales Suárez- Varela. Effect of Covid-19 lockdown measures on air quality in Valencia, Spain. XXXIX Reunión Científica SEE – XVI Congreso APE – XIX Congreso SESPAS. 7-10/09/2021, León, Spain.
10. Donzelli G, Baglietto L, Fusco P, Campani L, Nuvolone D, Ficorilli A, Malvasi G, De Marchi B, Tallacchini M, Biggeri A. Aria di Ricerca in Valle del Serchio. Ricerca partecipata in epidemiologia ambientale nell'ambito del progetto europeo H2020

“Cities_Health”. XLIII convegno AIE 2019, Epidemiologia: una, nessuna e centomila.
Catania, 23-25/10/2019.

11. Deliverable CitieS-Health project. D3.1. Documentation on activities and outcomes in CS actions, first report. 31/12/2019
12. Deliverable CitieS-Health project. D4.3 Insights and recommendations for ethics and policy at the interface between academic and citizen science - Intermediate report. 30/06/2020
13. Deliverable CitieS-Health project. D3.2. Documentation on activities and outcomes in CS actions, second report. 31/12/2020
14. Biggeri A, De Marchi B, Donzelli G, Ficorilli A, Fusco P, Malavasi G, Doccioli C, Campani C, Amadei V, Angelini F, Andreuccetti P. Project" Aria di Ricerca in Valle del Serchio"(Tuscany Region, Central Italy): scenarios and implications. Epidemiologia e Prevenzione. 2021; 45 (1-2): 22-6.

Main results

The systematic review **“The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review”** aimed to analyze the scientific literature for the potential relationships between lead exposure and ADHD to gain a deeper understanding of the effects of this pollutant on the mental health of children. EMBASE and MEDLINE (accessed from PubMed) were the databases on which the query was performed to pick out the publications eligible for inclusion in the review. The terms "environmental", "pollution", "lead" and "hyperactivity disorder" were used to conduct the literature searches in the following search string:

((“environmental” OR “pollution” OR “lead”) AND “hyperactivity disorder”).

A total number of 829 articles were identified, and 82 studies were left after the screening of titles and abstracts. To assess which articles had to be included in the systematic review, the 82 studies were downloaded in full text. The grading system proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) was used to establish levels of evidence and grades of recommendation. The study design and risk of bias are used to assess the quality of scientific evidence provided or the level of evidence according to what the SIGN scale of the level of evidence proposes. The numbers 1 to 4 are assigned to classify the level of evidence of the study design, while "++", "+", or "-" are assigned to represent the assessed risk of bias. The strength of the associated recommendations is categorized into "A", "B", "C", and "D" grades, in order from best to worst, based on this rating of the quality of the evidence in the articles.

Included in this review are five cohort studies, ten case-control studies and two cross-sectional studies, which have been drawn from 9 different nations. Sample sizes varied from 117 to 2195, with a total of 8940 participants. The results showed that in 12 out of the 17 studies, a significant association was found between exposure to lead and one of the types of ADHD. The levels of lead in blood (BLLs) were determined in 14 of the 17 studies. Venipuncture was used to take blood samples from each child participant. In two of these studies, lead levels in the mothers' umbilical cord blood were also obtained and analyzed. Urine samples were obtained and analyzed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP- MS) from one cohort and one case-control study. Another study gathered molar teeth that were sectioned longitudinally with a diamond blade on an Isomet low- speed saw (Buehler, Lake Bluff, IL, USA). One thing that should be considered is that 4 of the five studies that did not find any significant associations were classified as 2- in the scale used to evaluate the levels of evidence and, due to their high risk of bias, these should not be used when compiling recommendations. Furthermore, the other study which did not find any association considered the level of lead in urine samples. As urinary lead levels are less sensitive in the lower range of exposure, this fact can represent a bias. Overall, these findings have to be interpreted with caution because of the presence of high heterogeneity. Misdiagnosis could have led to heterogeneity in the results because of the occurrence of a case definition based on behaviour checklist fulfilled by parents or teachers (e.g., SNAP-IV) in the majority of the examined studies, rather than on medical diagnosis based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Moreover, the separation of hyperactivity-impulsivity symptoms and ADHD inattention was not considered by some studies. Also, the observation and time

intervals of exposure used in the reviewed studies are not homogenous, and the rate of misdiagnosis could be notable in some studies since they were performed at an early age. Regarding the statistical methods, the connection between the risk of having ADHD and lead exposure was calculated using different approaches. The majority of studies used logistic regression models to obtain the adjusted odds ratios. However, different cut-off points derived from previous studies and the CDC guidelines were used to analyze data. Differently, some studies carried out the Spearman's Rank Correlation Coefficient and the Wilcoxon Rank Sum Test to analyze the relationship between ADHD and lead levels. Unfortunately, experimental studies such as randomized clinical trials are not readily feasible in environmental epidemiology, so confounding must always be considered when interpreting the causality of an association. The most frequent confounders considered in most of the studies examined in this review were age, maternal marital status, socioeconomic status, maternal smoking during pregnancy, educational years, sex, birth weight, children's age at behavioural testing paternal educational years. However, all studies reviewed did not account for the same potential confounding variables, which are a source of information bias in this review. In addition, five of the articles included in this review and classified with level 2- did not consider any confounding variables.

To conclude, further research is needed to fully ascertain the nature of the connection between ADHD exposure to lead. The impact of the use of a standardized method of ADHD diagnosis and all potentially confounding variables should be considered in future studies. Also, they should be concentrated on the mother's exposure to lead during late pregnancy and the early life of the children, and the combined exposure to multiple

chemicals or risk factors should also be examined together with the effect of genetic factors.

Since no systematic review had been done before, the "**Particulate Exposure Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of Epidemiological Studies**" was a necessary study to better understand the relationship between the two variables. The two databases EMBASE and Medline were searched for relevant documents following the instructions reported on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) declaration. We only took into consideration studies looking at the association between PM exposure and ADHD disorders carried out on children of any age. Among Medical Subject Headings (MeSH) and non-MeSH keywords, PM, particulate matter, pollut*, ADHD, attention deficit, and hyperactivity were chosen, hence the following query was performed:

(PM OR particulate matter OR pollut*) AND (“ADHD” OR “attention deficit” OR “hyperactivity disorder”).

Only epidemiological investigations in English that studied the association between PM exposure and ADHD were included, whereas reviews, intervention studies, abstracts, letters to the editor, controlled studies, case reports, and in vitro and animal studies were not.

Newcastle–Ottawa scale (NOS) was used to assess cohort studies quality about the following three aspects: election, comparability, and outcome. A final score assigned to each study could range from zero to nine stars, where zero to three stars indicated low quality, four to five stars indicated a satisfactory quality, six to seven indicated good

quality, and eight to nine stars indicated a very good quality of the examined study. Studies had also been tested for the occurrence of any kind of bias through the use of the adapted Office of Health Assessment and Translation (OHAT) method developed by the National Institutes of Environmental Health Sciences National Toxicology Program and Navigation Guide, University of California. The most important biases tested for were those linked to the outcome and exposure assessment and confounding. Secondly, selection-selective reporting-attrition/exclusion bias and others were assessed too. The synthetic evaluation was then given for each study ranging in four categories from low risk to high risk of bias.

Once the selected query was launched on described databases, 774 papers were shown. After removing duplicates and looking at the titles and abstracts, only 24 resulted to be appropriate for the aim, and the text of these papers was hence fully evaluated. Inclusion criteria were matched only for twelve of these papers, ten cohort studies and two cross-sectional studies.

This is the first systematic review aimed at examining the literature of epidemiological research on the possible connection between particulate matter exposure and the development of attention deficit hyperactivity disorder in children.

Nine out of the twelve showed an association between particulate matter and the ADHD disorder, some even showed a dose-response relationship with higher prevalence/incidence of ADHD disorder for higher particulate matter levels. Unfortunately, the small number of studies conducted to probe this hypothesis till now and the high heterogeneity of those published cannot easily conduct strong evidence.

The quality of the papers analyzed varied from "high" for five to "good" for the other seven articles. For both these reasons, the results of the present literature review have to be analyzed carefully, and more researchers' efforts worth be undertaken.

It should be considered that various methods to assess attention deficit hyperactivity disorder were used. For example, some of the studies of this review used the Computerized Stroop test, while others used the Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II) and the Attention Network Test (ANT). Others added studies utilized the ADHD diagnosis based on the Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV) and extracted by National Health Insurance Services. This heterogeneity in the assessment of attention deficit hyperactivity disorder is a potential source of bias, and it makes difficult the comparison of the findings of the different studies. In addition, researchers selected different time windows of exposure. Bias due to misclassification of exposure could have been introduced by selecting different time windows in which exposure is defined. However, the selection of disparate time windows seems to be unrelated to the biological plausibility of ADHD development and outcomes. Also, different particulate matter diameters were considered as the source of exposure. Fine particulate matter, which poses a greater health risk as compared to the larger one, was considered only by some researchers and just one study evaluated particulate matter of nanoscale size (less than 0.1 μm). Furthermore, some studies applied Land Use Regression (LUR) models, while others utilized data from air quality monitoring networks. Finally, it should be considered that the different studies did not include in the analysis identical confounding factors, and for this reason, the comparison of results is not easy. For example, there is evidence that prenatal and postnatal exposure to

secondhand smoke (SHS) is linked with lowered intelligence and neurodevelopment disorders, however, secondhand smoke exposure at home was only included in the analysis as a confounder factor in some studies. Also, only two studies considered noise exposure as a confounder, although there is evidence that it is a significant risk factor in neurodevelopmental disorders. Although residual confounding will likely always be present, the design of epidemiological studies should include risk factors measurement for which we have scientific evidence.

The objective of the study **“Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities”** was to estimate the impact of the mobility restrictions imposed over the Covid-19 lockdown on the levels of air pollutants in Florence, Pisa, and Lucca.

The level of air pollution was estimated through the measurement of the concentrations of particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), Ozone (O₃), and Nitrogen Dioxide (NO₂). More specifically, we collected the values of these air pollutants in three different periods, which are before, during, and after the lockdown period, comparing them with the values of the previous year. All cities included in this study have 'unsafe' levels of air pollution, and every year the daily limits prescribed by the World Health Organization (WHO) are exceeded. However, these cities are located in different geographical areas, and the population of them have different sizes, age structure, and mobility patterns. For example, the number of people doubles every day in Pisa due to the large number of students attending different universities and the tourists. It is important to recognize the characteristics of each city to correctly interpret the results of the analysis.

To perform the analyses, the datasets containing officially estimates of the air pollutants available on the website of the ARPAT (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, the Regional Agency for the Environmental Protection of Tuscany) were accessed and reused. More specifically, the daily mean concentrations of particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), Ozone (O₃), and Nitrogen Dioxide (NO₂) were collected. Data from 1st January 2019 to 12th August 2020 were gathered and subsequently divided into two time periods of approximately eight months, which were called sampling periods. Practically, to perform the analyses, data from 1st January to 12th August 2020 were compared with the same period of the previous year.

Each sampling period was divided into three time periods, which correspond with the pre-lockdown, lockdown and post-lockdown periods, respectively:

- [01/01/2019 – 08/03/2019] versus [01/01/2020 – 08/03/2020] → pre- lockdown period;
- [09/03/2019 – 03/06/2019] versus [09/03/2020 – 03/06/2020] → lockdown period;
- [04/06/2019 – 12/08/2019] versus [04/06/2020 – 12/08/2020] → post- lockdown period.

The results showed that the levels of air particulate matter did not significantly differ in the two years during the pre-lockdown period. All PM air concentrations registered by the air quality monitoring stations of the three cities showed no significant differences. The same results were observed when the PM concentrations of the lockdown period were compared with the previous year. The only exception is represented by the air quality monitoring station of Florence, in which a statistically significant reduction of

about 30.8% and 50.1% was observed for PM10 and PM2.5, respectively. In addition, an increase of the fine particulate matter (PM2.5) levels of about 33.3% was observed in 2020 in Pisa at an air quality station classified as a traffic station. Regarding the air quality levels of nitrogen dioxide (NO₂), significant reductions were observed during the lockdown period in all the air-monitoring stations of the three investigated cities. Although these reductions are various in the different cities and areas, the findings show a stronger relationship between vehicular traffic and air concentrations of nitrogen dioxide. To conclude, air concentrations of ozone during the lockdown period was unchanged. Overall, these results could be very useful to design urban mobility plans for cities and improve the air quality.

The objective of the study **“Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain”** was to estimate the impact of the mobility restrictions imposed over the Covid-19 lockdown on the levels of air pollutants in Valencia, Spain. The level of air pollution was estimated through the measurement of the concentrations of particulate matter (PM2.5 and PM10), Ozone (O₃), and Nitrogen Oxides (NO₂, NO and NO_x). To perform the analyses, the datasets containing official estimates of the air pollutants available on the website of the Generalitat Valenciana were accessed and reused. More specifically, the daily mean concentrations of particulate matter (PM2.5 and PM10), Ozone (O₃), and Nitrogen Oxides (NO₂, NO and NO_x) were collected. Data from 1st January 2019 to 30th September 2020 were gathered and subsequently divided into two time periods of 9 months, which were called sampling periods. Practically, to perform the analyses, data from 1st January to 30th September 2020 were compared with the same period of the previous year.

Each sampling period was divided into six time periods, which correspond with the pre-lockdown (or normality 1), lockdown Phase 0, lockdown Phase 1, lockdown Phase 2, lockdown Phase 3, and post-lockdown (or normality 2) periods, respectively:

- [01/01/2019 – 14/03/2019] versus [01/01/2020 – 14/03/2020] → pre- lockdown period (or normality 1 period);
- [15/03/2019 – 17/05/2019] versus [15/03/2020 – 17/05/2020] → lockdown Phase 0 period;
- [18/05/2019 – 31/05/2019] versus [18/05/2020 – 31/05/2020] → lockdown Phase 1 period;
- [01/06/2019 – 14/06/2019] versus [01/06/2020 – 14/06/2020] → lockdown Phase 2 period;
- [15/06/2019 – 20/06/2019] versus [15/06/2020 – 20/06/2020] → lockdown Phase 3 period;
- [21/06/2019 – 30/06/2019] versus [01/01/2020 – 30/06/2020] → post- lockdown period (or normality 2 period).

The results showed that the levels of air particulate matter did not significantly differ in the two years during the pre-lockdown (or normality 1) period in most of the air quality monitoring stations of Valencia. The only exceptions are represented by the air quality stations of the center of València, València Pista de Silla and València Vivers. for PM10, and València Avd Francia for PM2.5. Reductions of air concentrations of particulate matter less than 10 microns (PM10) were observed in all the monitoring stations, except for the air quality station of València Vivers, where an increase of PM10 was observed

in 2020. Regarding the lockdown period, a decrease in the levels of particulate matter (PM10 and PM2.5) was observed in most of the air quality monitoring stations. The highest concentrations decline rates were observed in València Centre, València Avd Francia, and València Pista de Silla, all classified as traffic stations, in which decreases of 58%–42%, 56%–53%, and 60%–41% were observed respectively. Regarding nitric oxides, the levels of NO_x, NO₂, and NO significantly reduced during the lockdown period in all air quality monitoring stations of Valencia. More specifically, the concentrations of NO_x, NO₂, and NO significantly reduced of 48.5%–49.8%–46.2%, 62.1%–67.4%–45.7%, 37.4%–35.7%–35.3%, 60.7%–67.7%–47.1%, 65.5%–65.8%–63.5%, 60.0%–64.5%–41.3%, and 60.4%–61.6%–52.5% for València Centre, València Avd Francia, València Bulevard Sud, València Pista de Silla (all the urban traffic type), València Molí del Sol (suburban traffic type), València Politècnic (suburban background type), and València Vivers (urban background type) air monitoring stations respectively. Regarding ozone, a decrease in concentrations was observed in 2020 in most of the air quality monitoring stations.

Conclusions

In conclusion, the systematic reviews show the presence of a relationship between exposure to lead and particulate matter and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. In fact, most of the studies included in the reviews reported a statistically significant positive association. However, we detected high variability among study designs and probably high risks of bias of exposure assessment. Based on these results, we need additional data to fully understand the nature of the relationship between lead and particulate matter exposure and attention- deficit/hyperactivity disorder in

children. Future research should consider all potentially confounding variables and use a standardized method of ADHD diagnosis. Moreover, future studies could be focused on lead and particulate matter exposure of the mothers during late pregnancy and the first years of the life of the children. Combined exposure to multiple chemicals should also be assessed along with the influence of genetic factors.

Regarding the air pollution levels during the lockdown periods due to the Covid-19 pandemic, overall, we observed a decrease in the main pollutants of the urban areas. However, we noticed differences among the various areas and the type of pollutant, which should be considered by policymakers to adopt new urban policies to reduce pollution of cities and protect human health even after the COVID-19 crisis.

Abstract in Spanish

1. Introducción y objetivos

1.1. Artículo 1. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic review

El plomo es un metal natural de color gris azulado presente en pequeñas cantidades en la corteza terrestre. Su uso generalizado ha dado lugar a una amplia contaminación ambiental, a la exposición de los seres humanos y a importantes problemas de salud pública de dimensiones mundiales.

La exposición al plomo produce una serie de efectos adversos para la salud de los niños. Puede causar déficits intelectuales, de comportamiento o de funciones motoras, así como problemas de coordinación mano-ojo y de tiempo de reacción y un menor rendimiento en las pruebas de inteligencia. La exposición prolongada al plomo también puede dañar los riñones y el sistema nervioso y aumentar el riesgo de hipertensión arterial en los adultos. Además, la exposición materna a niveles elevados de plomo durante el embarazo puede estar asociada a una mayor incidencia de abortos espontáneos, mortinatos, partos prematuros y bajo peso al nacer. En la actualidad, no existe un umbral de seguridad para la exposición al plomo, pero se sabe que, a medida que aumenta la exposición al plomo, también aumentan la variedad y la gravedad de los síntomas y los efectos. Las pruebas científicas han demostrado que incluso niveles bajos de exposición al plomo, BLL >5 ug/dL, pueden provocar una disminución de la inteligencia y un aumento de las dificultades de comportamiento y aprendizaje en los niños.

La revisión sistemática sobre la asociación entre la exposición al plomo y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad tenía como objetivo explorar y analizar la bibliografía existente sobre las posibles relaciones entre la exposición al plomo y el TDAH para tener un conocimiento más profundo y actualizado de los efectos de este contaminante en la salud mental de los niños.

1.2. Artículo 2. Particulate Matter Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of Epidemiological Studies

La contaminación del aire exterior y las partículas (PM), uno de sus principales componentes, es uno de los riesgos ambientales más graves. El papel etiológico de la exposición a la contaminación atmosférica en los trastornos del neurodesarrollo es biológicamente plausible, aunque los mecanismos detallados siguen siendo esquivos. Las PM son una mezcla de partículas sólidas y gotas líquidas que se encuentran en el aire y que pueden ser inhaladas y causar graves problemas de salud. Se sospecha que la exposición a la contaminación atmosférica por PM está asociada a los trastornos del espectro autista, y recientes estudios han investigado la posible asociación entre la exposición a las PM y el TDAH.

La revisión sistemática sobre la asociación entre la exposición a partículas y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad tenía como objetivo investigar la literatura relevante sobre este tema, ya que no existe ninguna síntesis.

1.3. Artículo 3. The Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities

En la noche del 9 de marzo de 2020, el primer ministro italiano, Giuseppe Conte, impuso una cuarentena nacional en respuesta a la creciente pandemia de COVID-19, restringiendo el movimiento de las personas, excepto por razones relacionadas con las necesidades humanas básicas, el trabajo y la salud. El 22 de marzo de 2020, un nuevo decreto cerró todas las industrias no esenciales en todo el país y restringió aún más los desplazamientos entre ciudades al exigir a los viajeros que presentaran una justificación y documentación a las autoridades, cuando se desplazaran entre ciudades y dentro de ellas. Las restricciones duraron tres meses, hasta el 3 de junio de 2020.

El artículo "Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities" (Efecto del cierre de Covid-19 sobre la calidad del aire en tres ciudades italianas de tamaño medio) tenía como objetivo evaluar los efectos de la reducción de emisiones durante el periodo COVID-19 en la calidad del aire de tres ciudades italianas, Florencia, Pisa y Lucca.

1.4. Artículo 4. Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain

El 14 de marzo de 2020, el presidente del gobierno español, Pedro Sánchez, declaró el estado de emergencia en todo el país para reducir la difusión del coronavirus. El gobierno español impuso un bloqueo, reduciendo todos los movimientos innecesarios de la población en todo el país, excepto para comprar alimentos o medicamentos o ir al

trabajo o al hospital. Tras el severo bloqueo, el Gobierno español puso en marcha un plan de desescalada en tres fases, que permitió la vuelta a la nueva normalidad.

El artículo "Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain" (Relaciones entre la calidad del aire y las medidas de cierre en Valencia, España) tenía como objetivo evaluar el impacto de las medidas de cierre sobre la calidad del aire y las emisiones contaminantes en Valencia, España.

2. Metodología

2.1. Artículo 1. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review

Las bases de datos en las que se realizó la consulta para identificar las publicaciones susceptibles de ser incluidas en la revisión fueron EMBASE y MEDLINE (con acceso a PubMed). Las búsquedas bibliográficas se realizaron utilizando las palabras clave "environmental", "pollution", "lead" y "hyperactivity disorder" en la siguiente consulta ("environmental" OR "pollution" OR "lead") AND "hyperactivity disorder").

Se identificaron un total de 829 artículos y quedaron 82 estudios después de un cribado de títulos y resúmenes. Estos estudios se descargaron en texto completo para evaluar qué artículos debían seleccionarse para su inclusión en la revisión sistemática. Para evaluar mejor los artículos elegidos y guiar la evaluación de los datos incluidos en ellos, se clasificaron las publicaciones utilizando la escala propuesta por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para establecer los niveles de evidencia y los grados de recomendación. La escala SIGN del nivel de evidencia propone que el diseño del estudio y el riesgo de sesgo se utilicen para valorar el nivel de evidencia o la calidad

de la evidencia científica aportada. Para calificar el diseño del estudio, se utilizan los números "1", "2", "3" y "4", y al calificar los criterios de "++", "+" o "-" para representar el riesgo de sesgo evaluado. Sobre la base de esta evaluación de la calidad de la evidencia en los artículos, la fuerza de las recomendaciones asociadas se clasifica según los grados "A", "B", "C" y "D" en orden del mejor al peor.

2.2. Artículo 2. Particulate Matter Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of Epidemiological Studies

La revisión sistemática se desarrolló de acuerdo con la Declaración de ítems preferidos de reporte para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). La búsqueda bibliográfica se realizó en dos bases de datos electrónicas diferentes: EMBASE y MEDLINE (con acceso a PubMed). Sólo se incluyeron estudios epidemiológicos realizados en niños, sin límite de edad, que midieran la exposición a MP y los resultados de salud relacionados con el TDAH. Para realizar las búsquedas bibliográficas, se utilizó una combinación de encabezamientos de materias médicas (MeSH) y palabras clave no MeSH relacionadas con el MP como exposición de interés y el TDAH como resultado. Específicamente, utilizamos las palabras clave PM, materia particulada, contaminación *, TDAH, déficit de atención e hiperactividad en la siguiente consulta:

(PM OR particulate matter OR pollut *) AND ("ADHD" OR "attention deficit" OR "hyperactivity disorder").

Sólo se incluyeron los estudios epidemiológicos que estaban escritos en inglés y que investigaban la relación entre la exposición a las PM y el TDAH, mientras que no se

incluyeron las revisiones, las cartas al editor, los resúmenes, los ensayos controlados, los informes de casos, los estudios de intervención y los estudios in vitro y en animales. Se utilizó la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de cohorte. La NOS contiene ocho ítems agrupados en tres dimensiones, que incluyen la elección, la comparabilidad y el resultado. La puntuación máxima que puede asignarse a cada estudio es 9. La puntuación total da una indicación de la calidad general de un estudio: 8-9 estrellas indican estudios muy buenos, 6-7 estudios buenos, 4-5 estudios satisfactorios y 0-3 estudios insatisfactorios. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando el enfoque adaptado de la Oficina de Evaluación y Traducción de la Salud (OHAT) por el Programa Nacional de Toxicología de los Institutos Nacionales de Ciencias de la Salud Ambiental y la Guía de Navegación de la Universidad de California. La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo para cada estudio incluido según criterios clave (evaluación de la exposición, evaluación de los resultados, sesgo de confusión) y otros criterios (sesgo de selección, sesgo de deserción/exclusión, sesgo de información selectiva, conflicto de intereses, otras fuentes de sesgo). Se elaboró la clasificación del riesgo de sesgo, respondiendo a una serie de preguntas basadas en los detalles de los estudios para obtener uno de los siguientes juicios "bajo", "probablemente bajo", "probablemente alto" o "alto" riesgo.

2.3. Artículo 3. The Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities

Para el propósito de este estudio comparamos las concentraciones de PM10, PM2,5, NO2 y O3 medidas antes, durante y después del cierre, con los valores correspondientes.

Cada una de las ciudades incluidas en el estudio tiene problemas relacionados con la calidad del aire, y los valores de contaminantes medidos superan a menudo los límites diarios establecidos por la legislación de la UE. En cambio, las ciudades seleccionadas difieren entre varias características, como el número de habitantes y los atributos geofísicos. Aunque la población de Pisa y Lucca es similar, hay que tener en cuenta que Pisa es una ciudad con tres universidades. Durante el día, la población de Pisa prácticamente se duplica, excepto durante el periodo de cierre, cuando las actividades de las universidades son mínimas debido a las restricciones impuestas por el gobierno.

Los datos utilizados en los siguientes análisis se basan en la página web de la ARPAT (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana). Los análisis incluyeron medidas de los cuatro contaminantes (PM10, PM2,5, NO2 y O3) de media diaria durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 12 de agosto de 2020, con lagunas, en ocasiones, por falta de datos disponibles. Llamamos a estos ocho meses el periodo de muestreo. En la práctica, sin embargo, utilizamos sólo los datos del 1 de enero al 12 de agosto de 2019, y el mismo período para el año 2020, para realizar los análisis estadísticos. Llamamos a estos dos marcos temporales los períodos estándar.

Para cada contaminante, a partir del 1 de enero de 2019, nos centramos en los dos periodos estándar dividiéndolos además en los siguientes subperiodos:

- [1 de enero-8 de marzo de 2019] frente a [1 de enero-8 de marzo de 2020] → período previo al cierre;
- [9 de marzo-3 de junio de 2019] frente a [9 de marzo-3 de junio de 2020] → periodo de bloqueo;

- [4 de junio-12 de agosto de 2019] frente a [4 de junio-12 de agosto de 2020] → periodo de cierre.

2.4. Artículo 4. Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain

Los datos de contaminación atmosférica se recogieron de la página web de la Generalitat Valenciana). Los análisis incluyeron medidas de los promedios diarios de seis contaminantes (PM10, PM2,5, NO2, NO, NOx y O3) que abarcaron un período comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de septiembre de 2020, con lagunas ocasionales por falta de datos disponibles. Denominamos todos estos meses el periodo de muestreo. Más concretamente, consideramos los datos del 1 enero al 30 de septiembre de 2019 y los datos del 1 de enero al 30 de septiembre de 2020 para realizar los análisis estadísticos en los dos periodos de tiempo correspondientes. Denominamos a estos dos marcos temporales los períodos comunes.

Para cada contaminante, del 1 de enero de 2019 al 30 de septiembre de 2020, consideramos los dos períodos comunes y los dividimos además en los siguientes subperíodos para compararlos por pares

- el período comprendido entre el 1 de enero y el 14 de marzo de 2020 (el denominado período previo al cierre o de normalidad 1), que se comparará con el período comprendido entre el 1 de enero y el 14 de marzo de 2019
- el período comprendido entre el 15 de marzo y el 17 de mayo de 2020 (el denominado período de bloqueo o fase 0), que se comparará con el período comprendido entre el 15 de marzo y el 17 de mayo de 2019

- el periodo del 18 de mayo al 31 de mayo de 2020 (el llamado periodo de la Fase 1) que se comparará con el periodo del 18 de mayo al 31 de mayo de 2019;
- el período comprendido entre el 1 de junio y el 14 de junio de 2020 (el denominado período de la fase 2) que se comparará con el período comprendido entre el 1 de junio y el 14 de junio de 2019;
- el período del 15 de junio al 20 de junio de 2020 (el llamado período de la fase 3) que se comparará con el período del 15 de junio al 20 de junio de 2019
- el período comprendido entre el 21 de junio y el 30 de septiembre de 2020 (el denominado período posterior al cierre o de normalidad 2), que se comparará con el período comprendido entre el 21 de junio y el 30 de septiembre de 2019.

3. Resultados y discusión

3.1. Artículo 1. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review

En este estudio se incluyen dos estudios transversales, 5 estudios de cohortes y 10 estudios de casos y controles procedentes de 9 países diferentes. El tamaño de las muestras osciló entre 117 y 2195, sumando un total de 8940 participantes. Los resultados revelaron que en 12 de los 17 estudios se encontró una asociación significativa entre la exposición al plomo y uno de los tipos de TDAH. Catorce de los 17 estudios determinaron los niveles de plomo en sangre (BLL). Las muestras de sangre se obtuvieron de cada niño mediante una punción venosa en el brazo. Dos de estos estudios también recogieron y analizaron los niveles de plomo en sangre del cordón umbilical de las madres. Uno de los estudios de cohortes y de casos y controles recogió

muestras de orina y las analizó mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Otro estudio recogió dientes molares y los seccionó longitudinalmente con un disco de diamante en una sierra de baja velocidad Isomet (Buehler, Lake Bluff, IL, EE.UU.). Las concentraciones de plomo se determinaron mediante Espectroscopia de Emisión Óptica de Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-OES) con un límite de sensibilidad de 0,2 µg/L. Hay que tener en cuenta que 4 de los 5 estudios sin asociación significativa se clasificaron como 2 en la escala utilizada para evaluar individualmente los niveles de evidencia y, debido a su alto riesgo de sesgo, no deberían utilizarse en la elaboración de recomendaciones. Además, el estudio restante que no encontró ninguna asociación tuvo en cuenta el nivel de plomo en las muestras de orina. Este hecho puede representar un sesgo debido a una variación individual de la concentración y a que los niveles de plomo en orina son menos sensibles en el rango inferior de exposición, por ejemplo, en concentraciones de plomo en sangre inferiores a 10 µg/dL. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a la presencia de una elevada heterogeneidad. Para ejemplo, aunque el uso de un diagnóstico médico de TDAH por parte de un facultativo basado en el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales reduce la probabilidad de un diagnóstico erróneo, la mayoría de los estudios revisados informan de datos procedentes de las respuestas de los padres o de las respuestas de los profesores a las listas de comprobación de la conducta (p. ej., SNAP-IV) que varían de un estudio a otro, lo que probablemente produce diagnósticos erróneos o sesgos. Además, algunos estudios no consideraron la separación de los síntomas de inatención e hiperactividad-impulsividad del TDAH. Asimismo, los periodos de observación y exposición utilizados

en los estudios revisados no son homogéneos, y en algunos estudios la tasa de diagnósticos erróneos puede ser significativa ya que se realizaron a una edad temprana. En cuanto a los métodos estadísticos, la asociación entre la exposición al plomo y el riesgo de padecer TDAH se calculó siguiendo diferentes enfoques. En la mayoría de los estudios se han utilizado modelos de regresión logística para obtener las odds ratio ajustadas. Sin embargo, los niveles de plomo se analizaron como variables continuas, binarias y/o categóricas sobre la base de diferentes puntos de corte obtenidos de estudios anteriores y de las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). De forma diferente, algunos estudios han utilizado la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de correlación de Spearman para analizar las relaciones entre los niveles de plomo y el diagnóstico de TDAH. Por último, hay que tener en cuenta que la existencia de variables de confusión en un estudio puede dificultar el establecimiento de una relación causal clara entre la exposición y el resultado, a menos que se utilicen métodos adecuados para ajustar el efecto de los factores de confusión. La mayoría de los estudios examinados en esta revisión consideraron, efectivamente, las variables de confusión como el estado civil materno, la edad, los años de educación, el nivel socioeconómico, el tabaquismo materno durante el embarazo, la edad del niño en el momento de la prueba de comportamiento, el sexo, el peso al nacer, los años de educación paterna, etc. Sin embargo, no todos los estudios revisados consideraron las mismas variables potenciales de confusión, y esto podría ser una fuente de sesgo de información en esta revisión. Además, cinco de los artículos incluidos en esta revisión y clasificados con el nivel 2 no consideraron ninguna variable de confusión.

3.2. Artículo 2. Particulate Matter Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of Epidemiological Studies

Se identificaron 774 artículos buscando sólo en las bases de datos pertinentes y no en otras fuentes. De estos registros, quedaron 600 tras eliminar los duplicados. Se redujo el número de estudios incluidos a 24 después de examinar los títulos y los resúmenes. Estos 24 artículos se sometieron a una evaluación del texto completo, lo que redujo el número total a 12 artículos publicados que cumplían nuestros criterios de inclusión. Entre los 12 estudios, había 10 estudios de cohortes y dos estudios transversales.

Hasta donde sabemos, el presente estudio proporciona la primera revisión sistemática que explora ampliamente la literatura de los estudios epidemiológicos que investigan la posible asociación entre la exposición ambiental a PM y el TDAH en los niños. Los resultados de 9 de 12 estudios indican un mayor riesgo de TDAH asociado a la exposición a PM. Aunque el número de estudios fue relativamente bajo y la calidad varió, se encontró que la exposición ambiental a PM está asociada con los trastornos de atención en la mayoría de las investigaciones epidemiológicas incluidas en esta revisión. Además, algunos estudios muestran que los niveles de concentración de PM más altos tienden a aumentar el riesgo de TDAH. Sin embargo, debemos tener en cuenta que los estudios analizados en esta revisión revelan una importante heterogeneidad, y el escaso número de artículos epidemiológicos publicados sobre este tema no permite aún emitir un veredicto definitivo. En general, sólo clasificamos 5 de los 12 estudios como de alta calidad, mientras que agrupamos los otros 7 como de buena calidad. Por todo ello, los resultados de esta revisión sistemática deben interpretarse con cautela, y se necesitan más estudios epidemiológicos para aportar pruebas concluyentes de una relación

causal. Entre las limitaciones de los estudios, hay que considerar que no todos los estudios utilizaron los mismos métodos para la evaluación de los trastornos de la atención. Algunos investigadores recogieron datos sobre los problemas de atención utilizando diferentes pruebas, como el Test de Rendimiento Continuo de Conners-II (CPT-II), el test de Stroop y el Test de Red de Atención (ANT). Otros incluyeron estudios que utilizaron el diagnóstico de TDAH basado en el DSM-IV y extraído por los Servicios Nacionales de Salud. Esta heterogeneidad en la evaluación de los trastornos de la atención representa una posible fuente de sesgo y dificulta que sea difícil comparar los resultados de los diferentes estudios. Además, los investigadores seleccionaron diferentes ventanas de tiempo de exposición. La elección de diferentes períodos durante los cuales se define la exposición podría haber introducido una clasificación errónea de la exposición. La elección de diferentes ventanas de tiempo de exposición no parece estar relacionada con el marco conceptual y la plausibilidad biológica del TDAH de inicio en la infancia. Además, observamos una gran variabilidad entre las mediciones de la exposición a las PM, especialmente para el tamaño de las partículas investigadas. Las PM se dividen en varias categorías en función de su tamaño, y las partículas más pequeñas suponen un mayor riesgo para la salud que las más grandes. Sin embargo, no todos los estudios incluidos consideraron las partículas finas (PM_{2,5}) y sólo uno evaluó las partículas ultrafinas (PM_{0,1}). También se observó heterogeneidad en los métodos de medición de las PM. Algunos estudios utilizaron modelos de regresión del uso del suelo, mientras que otros obtuvieron los datos de los sistemas de vigilancia. Por último, hay que tener en cuenta que no todos los estudios consideraron las mismas variables potenciales de confusión, y esta heterogeneidad podría reflejar, en parte, los

diferentes resultados de los estudios. Por ejemplo, la exposición al tabaquismo pasivo (SHS) en el hogar no se consideró como un posible factor de confusión en algunos estudios, aunque existen pruebas de que la exposición pre y postnatal al SHS se asocia con una reducción del desarrollo neurológico y de las capacidades de inteligencia y atención. La exposición al ruido también se considera un factor de riesgo importante en los trastornos del neurodesarrollo; sin embargo, sólo dos estudios lo han incluido como posible factor de confusión. Aunque es probable que siempre haya factores de confusión residuales, el diseño de los estudios epidemiológicos debe incluir la medición y la notificación de los factores de riesgo de los que se dispone de pruebas científicas.

3.3. Artículo 3. The Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities

En comparación con el mismo período de 2019, las concentraciones de PM10 y PM2,5 durante el período previo al cierre no son significativamente diferentes entre las estaciones de control del aire en las tres ciudades, Florencia, Pisa y Lucca. Sólo se observó una reducción estadísticamente significativa de PM10 y PM2,5 durante el periodo de cierre, con una variación de aproximadamente el 30,8% y el 50,1%, respectivamente, en una estación de control situada en Florencia. Por otra parte, no hubo diferencias significativas entre el resto de las estaciones de control del aire. Inesperadamente, también observamos un aumento de la concentración de PM2,5 en una estación de control del tráfico situada en el centro de la ciudad de Pisa, con una variación de aproximadamente el 33,3%. En cuanto al NO2, si bien observamos niveles fluctuantes en distintas zonas, la concentración durante el cierre fue significativamente menor en todas las estaciones de control del aire de las ciudades incluidas en este

estudio. Estos resultados indican claramente que la reducción de las emisiones de tráfico contribuye a reducir los niveles de concentración de NO₂ y representa una mejora significativa de la salud pública. Deberían motivar la adopción de nuevas políticas de movilidad urbana para reducir la contaminación en nuestras ciudades y proteger la salud humana incluso después de la crisis de COVID-19. Por último, nuestros resultados muestran que la concentración de O₃ no mostró reducciones significativas durante el periodo de cierre.

3.4. Artículo 4. Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain

Los niveles de PM₁₀ y PM_{2,5} durante el periodo de normalidad no son estadísticamente significativos con respecto al mismo periodo de 2019 en la mayoría de las estaciones de control del aire situadas en la ciudad de Valencia. Las únicas excepciones son València Centre, València Pista de Silla y València Vivers para PM₁₀, y València Avd Francia para PM_{2,5}. A excepción de València Vivers, donde se observó un aumento de PM₁₀ en 2020, para las otras tres estaciones de control del aire se observó una disminución de PM en 2020. Más concretamente, se observaron variaciones notables en las reducciones de los niveles de PM₁₀ y PM_{2,5}, con los valores más altos para València Centro, València Avd Francia, y València Pista de Silla (todas del tipo de tráfico urbano) en las que se observó una reducción del 58%-42%, 56%-53%, y 60%-41% respectivamente. Las concentraciones de NO_x, NO₂ y NO disminuyen significativamente durante el periodo de cierre en comparación con el mismo periodo de 2019 en todas las estaciones de control del aire incluidas en este estudio. En detalle, las concentraciones de NO_x, NO₂ y NO en 2020 disminuyeron en promedio un 48,5%-49,8%-46,2%, 62,1%-67,4%-45,7%,

37,4%-35,7%-35,3%, 60,7%-67,7%-47,1%, 65,5%-65,8%-63,5%, 60,0%-64,5%-41,3%, y 60,4%-61,6%-52,5%, respectivamente, en el València Centro, València Avd Francia, València Bulevard Sud, València Pista de Silla (todas del tipo de tráfico urbano), València Molí del Sol (del tipo de tráfico suburbano), València Politècnic (del tipo de fondo suburbano) y València Vivers (del tipo de fondo urbano). Por último, se ha observado una disminución de las concentraciones de O₃, lo que probablemente se deba al descenso de los volúmenes de tráfico en comparación con el año anterior.

4. Conclusiones

4.1. Artículo 1. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review

A partir de los resultados de esta revisión, se necesitan datos adicionales para determinar plenamente la relación entre la exposición al plomo y el TDAH. Las investigaciones futuras deberían considerar la influencia de todas las variables potencialmente confusas y también utilizar un método estandarizado de diagnóstico del TDAH. Los estudios futuros deberían centrarse en la exposición al plomo de las madres durante el final del embarazo y los primeros años de vida de los niños. También debería evaluarse la exposición combinada a múltiples sustancias químicas o factores de riesgo, junto con la influencia de los factores genéticos.

4.2. Artículo 2. Particulate Matter Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of Epidemiological Studies

Esta revisión sistemática sintetizó las pruebas de 12 estudios sobre la relación entre las partículas ambientales y la hiperactividad y los trastornos de atención en los niños.

Aunque la mayoría de los estudios incluidos informaron de una asociación positiva estadísticamente significativa, se observó una alta variabilidad entre los diseños de los estudios y probablemente altos riesgos de sesgo de la evaluación de la exposición. Por estas razones, junto con el escaso número de estudios epidemiológicos sobre este tema, no es posible establecer una verdadera relación causal. Se necesitan más estudios de alta calidad con mediciones más precisas de la exposición, así como la evaluación de los resultados y los factores de confusión.

4.3. Artículo 3. The Effect of the Covid-19 Lockdown on Air Quality in Three Italian Medium-Sized Cities

En este artículo, evaluamos el impacto del bloqueo nacional italiano debido al brote de COVID-19 sobre la calidad del aire en tres ciudades de tamaño medio. Las estrictas restricciones a los viajes y las limitaciones a la circulación entre las ciudades y dentro de ellas durante el periodo de cierre italiano proporcionaron una oportunidad sin precedentes para evaluar el efecto de las actividades antropogénicas en la calidad del aire urbano. Más concretamente, las medidas restrictivas adoptadas se tradujeron principalmente en una reducción significativa del tráfico de vehículos y de las actividades industriales. Nuestro objetivo era evaluar los efectos de estas medidas restrictivas en la concentración de cuatro contaminantes atmosféricos primarios recogidos por la Agencia Regional para la Protección del Medio Ambiente de la Toscana, que son PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ y O₃. Nuestros resultados no mostraron reducciones significativas de los niveles de PM durante el periodo de cierre, excepto en una estación de control situada en una zona de mucho tráfico, que se considera un punto caliente debido a los niveles constantemente altos registrados para toda la Toscana. Estos resultados no son

coherentes con los estudios publicados sobre este tema, y podemos suponer que la respuesta ambiental varía según la fuente de emisión dominante y las condiciones meteorológicas específicas. Nuestro campo de investigación debería seguir explorando la interrelación entre las diferentes fuentes de emisión y la concentración de partículas. Por otra parte, la reducción de los niveles de contaminación por NO₂, en consonancia con otros estudios, fue estadísticamente significativa en todas las estaciones de control del aire de las ciudades utilizadas en este estudio, lo que demuestra una relación relevante con el volumen de tráfico. Estos resultados deberían motivar a los políticos a adoptar nuevas políticas urbanas para reducir la contaminación en nuestras ciudades y proteger la salud humana incluso después de la crisis de COVID-19. Por último, en lo que respecta a los niveles de contaminantes de O₃, no observamos una reducción significativa durante el periodo de cierre. Sin embargo, debemos tener en cuenta que ninguna de estas estaciones de control está situada en las zonas de tráfico y, por lo tanto, no podemos sacar conclusiones significativas sobre la tendencia del O₃ durante el periodo de cierre. En conclusión, creemos que es necesario adoptar medidas holísticas de control de las fuentes para mejorar la calidad del aire en los entornos urbanos.

4.4. Artículo 4. Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain

El objetivo de este artículo era evaluar cómo las medidas de bloqueo aplicadas por el gobierno español para contener el brote de COVID-19 repercutieron en los niveles de contaminantes atmosféricos en Valencia. La reducción de todos los movimientos innecesarios de la población en todo el país, excepto para comprar alimentos o medicinas o ir al trabajo o al hospital, brindó una oportunidad inmejorable para evaluar

el impacto de las actividades humanas en la calidad del aire urbano. En particular, las medidas de cierre que se adoptaron redujeron significativamente las actividades humanas, como el uso del automóvil y la producción industrial. Nuestro objetivo era evaluar el impacto de las medidas de cierre en los niveles de PM₁₀, PM_{2.5}, NO_x, NO₂, NO y O₃, utilizando los datos recogidos por la Generalitat Valenciana. Para alcanzar este objetivo, elegimos comparar las concentraciones de contaminantes atmosféricos en 2020 con el año anterior, ya que observamos en la literatura estudios similares que utilizaban esta metodología. Nuestros resultados mostraron que las medidas de cierre fueron acompañadas por una disminución significativa de las concentraciones de PM, aunque hubo variabilidad en varias zonas de la ciudad. Las variaciones más altas de reducción en los niveles de PM₁₀ y PM_{2.5} se observaron para el Centro de València, València Avd Francia, y València Pista de Silla (todos del tipo de tráfico urbano) en los que hubo una reducción del 58%-42%, 56%-53%, y 60%-41% respectivamente. Nuestros resultados son coherentes con los estudios recientes sobre este tema, aunque hay que tener en cuenta que se pueden observar variaciones en la respuesta ambiental debido a la fuente de emisión predominante y a las condiciones meteorológicas. Además, encontramos una disminución estadísticamente significativa de las concentraciones de NO_x, NO₂ y NO en las siete estaciones de control del aire en un 48,5%-49,8%-46,2%, 62,1%-67,4%-45,7%, 37,4%-35,7%-35,3%, 60,7%-67,7%-47,1%, 65,5%-65,8%-63,5%, 60,0%-64,5%-41,3% y 60,4%-61,6%-52,5%, respectivamente. Por último, también se observó una disminución significativa de los niveles de O₃ durante el periodo de cierre. En general, no se observaron diferencias significativas entre las condiciones meteorológicas de 2019 y 2020. En general, debemos tener en cuenta que cuanto más

se reducen las emisiones del tráfico, más aumentan las emisiones residenciales. Algunas primeras estimaciones en Francia mostraron que se podía observar un aumento del 20% de las emisiones residenciales. En conclusión, creemos que nuestros resultados deberían ser tenidos en cuenta por los responsables políticos para aplicar políticas eficaces de contraste de la contaminación atmosférica y situar la salud humana en el centro de la planificación urbana.