

TRABAJO FIN DE GRADO

BIOTECNOLOGÍA

**Influencia de los metales pesados en
el sistema nervioso**

Maite Novellón Pardos

Departamento de Fisiología Animal

Julio/2022



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA**



RESUMEN

Los denominados metales pesados constituyen un grupo heterogéneo de elementos, cuyos ciclos biológicos han sido alterados debido a actividades humanas, y que, a causa de su naturaleza química permanecen en el ambiente, causando perjuicios al propio entorno y a los seres vivos que en él habitan. Algunos de ellos no son necesarios para ningún organismo, mientras que otros son oligoelementos esenciales para el metabolismo de algunos seres vivos. De igual manera, ciertas dosis de exposición a metales pesados, esenciales o no, son capaces de causar toxicidad en el organismo. Una de las dianas principales de dicha toxicidad es el sistema nervioso. El cerebro, órgano principal del sistema nervioso central, es el encargado de funciones complejas como la comunicación, el movimiento, el procesamiento del pensamiento, la memoria y las emociones. Durante el desarrollo y las primeras etapas de la vida, el cerebro es especialmente vulnerable a la exposición a sustancias neurotóxicas, debido a que las estructuras encargadas de protegerlo no se encuentran totalmente desarrolladas.

Bajo la hipótesis de que la exposición prenatal a niveles bajos de metales pesados produce neurotoxicidad y alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso, y estos efectos varían en función del sexo, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre exposición prenatal a metales pesados y sus efectos en las funciones del SN mediante una búsqueda en la base de datos PubMed MEDLINE. Finalmente, se incluyeron 22 artículos en la revisión, 19 resultantes de la búsqueda en la base de datos y 3 resultantes de fuentes alternativas. Las conclusiones obtenidas de la presente revisión sistemática fueron que los principales metales cuya exposición prenatal se analiza en la literatura son el Pb, Hg, Mn y mezclas de estos. Aunque se encontraron algunas evidencias de la neurotoxicidad de estos metales en bajas concentraciones durante el desarrollo, así como de las diferencias por sexo de estos efectos, los resultados no son concluyentes en muchos casos.

SUMMARY

The so-called heavy metals are an heterogeneous group of elements whose biological cycles have been altered due to human activities. Because of their chemical nature, they remain in the environment, causing damage to the environment itself and to the living beings present on it. Some heavy metals such as lead (Pb) or mercury (Hg) are not necessary for any organism, while others such as manganese (Mn) or arsenic (As) are essential trace elements for the metabolism of some living beings. Anyways, certain doses of exposure to heavy metals, whether essential or not, are capable of causing toxicity in the organism, leading to serious health results. One of the main targets of heavy metals-induced toxicity is the nervous system. The brain, main

organ of the central nervous system, is responsible for complex functions such as communication, movement, thought processing, memory and emotions. During development and early life, brain is particularly vulnerable to exposure to neurotoxic substances because of the partial development of the protective structures.

Under the hypothesis that prenatal exposure to low levels of heavy metals produces neurotoxicity and alterations in the normal development of the nervous system, and that these effects vary according to sex, a systematic review of the existing literature on prenatal exposure to heavy metals and their effects on SN functions was carried out through a search in the PubMed MEDLINE database. Finally, 22 articles were included in this review, 19 resulting from the database search and 3 from alternative sources. The conclusions obtained from the present systematic review were that the main metals whose prenatal exposure is analyzed in the literature are Pb, Hg, Mn and mixtures of these. Although some evidence was found for neurotoxicity of these metals at low concentrations during development, as well as sex differences in these effects, the results are inconclusive in many cases.

ABREVIATURAS

µg	microgramo
ADHD- DSM-IV	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad -Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-4ª Edición
Al	Aluminio
As	Arsénico
BASC-2	Behavior Assessment System for Children-2ª Edición
BE	Barrera hematoencefálica
BSID-II	Escalas Bayley de desarrollo infantil-2ª Edición
BSID-III	Escalas Bayley de desarrollo infantil-3ª Edición
Ca	Calcio
CAVLT-2	Children's Auditory Verbal Learning Test- 2ª Edición
CATSYS	Computerized Adaptive Testing System
Cd	Cadmio
CDIIT	Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers
Co	Cobalto
CPT	Continuous Performance Test
Cr	Cromo
Cu	Cobre
DDST-II	Denver Developmental Screening Tests-2ª Edición
dL	Decilitro

EtHg	Etilmercurio
Fe	Hierro
g	Gramo
GDS	Gesell Developmental Schedules
Hg	Mercurio
IHg	Mercurio inorgánico
In	Indio
L	Litro
LCPUFA	Ácido graso poliinsaturado de cadena larga
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MDI	Índice mental de desarrollo
MeHg	Metilmercurio
MG	Media geométrica
Mn	Manganeso
MSCA	Escala McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad
NBNA	Evaluación neurológica conductual neonatal
NES2	Sistema de Evaluación Neuroconductual
Ni	Níquel
NOS	Óxido nítrico sintasa
Pb	Plomo
Sn	Estaño



OMS	Organización Mundial de la Salud
PC	Plexo coroideo
PDI	Índice de desarrollo psicomotor
PUFA	Ácido graso poliinsaturado
SN	Sistema nervioso
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
WISC-IV	Escala de inteligencia de Wechsler para niños-4ª Edición
WISC-R	Escala de inteligencia de Wechsler para niños-Revisada
WRAVMA	Wide Range Assessment of Visual Motor Ability
Zn	Zinc

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Metales pesados.....	1
1.1.1. Fuentes de metales pesados.....	2
1.1.2. Toxicidad de los metales pesados en el ser humano	4
1.2. Efectos de los metales pesados en el sistema nervioso humano	9
1.2.1. Neurotoxicidad durante el desarrollo humano	10
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
3.1. Estrategia de búsqueda.....	12
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	12
3.1. Extracción de datos	15
3.2. Síntesis de los datos y análisis.....	15
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSIÓN	16
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	23
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXO I	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Metales pesados

El término “metales pesados” hace referencia a un grupo de elementos vagamente delimitado y cuyas características no son homogéneas. A pesar de la heterogeneidad de estos elementos entre sí, la expresión “metales pesados” es ampliamente utilizada en la literatura, especialmente en el campo de la ecotoxicología, con el fin de estudiar el impacto de este grupo de elementos tanto en el medio ambiente como en los seres vivos. A pesar de que este grupo de elementos posee propiedades químicas y biológicas muy variadas, y de no encontrarse bien delimitado, generalmente se definen como aquellos elementos de la tabla periódica cuya densidad supera los 5 g/cm^3 poseen un número atómico superior a 11 y que constituyen un riesgo para el medio ambiente y/o para las personas (Sharma y Agrawal 2005; Tchounwou *et al.* 2012; Kumar *et al.* 2018; Rahman y Singh 2019; Sall *et al.* 2020).

De los 90 elementos naturales que conforman la tabla periódica, 53 de ellos son considerados metales pesados. La mayor parte pertenecen a elementos de transición, aunque también se encuentran incluidos elementos de los grupos actínidos y lantánidos, del bloque p, y el metaloide arsénico (Rahman y Singh 2019).

Estos elementos están presentes de manera natural en la corteza terrestre, y pueden encontrarse de manera dispersa en las distintas formaciones rocosas. A lo largo del tiempo, sus ciclos biogeoquímicos se han visto alterados debido, en gran medida, a la actividad humana, y han sido liberados de la corteza. Estos metales se encuentran principalmente en suelos y ecosistemas marinos, y en menor proporción en la atmósfera, en forma de partículas o vapores (Sharma y Agrawal, 2005; Wu *et al.*, 2016; Rahman y Singh, 2019; Fu y Xi, 2020).

Algunos metales pesados, como el zinc (Zn), el manganeso (Mn), el cobre (Cu), el cobalto (Co) o el arsénico (As), son oligoelementos esenciales para el metabolismo muchos seres vivos, entre ellos los seres humanos. Puesto que son oligoelementos, son necesarios en bajas concentraciones y desempeñan funciones bioquímicas o fisiológicas fundamentales, como, por ejemplo, actuar como cofactores de enzimas. Sin embargo, a pesar de ser esenciales, estos también pueden resultar tóxicos cuando sus concentraciones en el organismo superan ciertos niveles. Otros elementos como el cadmio (Cd), el mercurio (Hg), el plomo (Pb) o el níquel (Ni) no son necesarios en ninguna función del organismo, y resultan fuertemente tóxicos (Sharma y Agrawal

2005). Estos metales no pueden ser fácilmente degradados ni metabolizados por seres vivos, por lo que permanecen en el ambiente, y la contaminación que generan tiene un impacto nocivo en el medio ambiente y en los seres vivos. Esto puede desencadenar en consecuencias como su acumulación a lo largo de la cadena trófica (Sharma y Agrawal 2005; Rahman y Singh 2019; Fu y Xi 2020; Kothapalli 2021).

La contaminación por metales pesados es un problema muy extendido, siendo la actividad industrial una de las principales fuentes de ella. Se ha demostrado que trazas presentes en distintos ecosistemas tienen un impacto en la salud de los animales que los habitan. De acuerdo con Sall *et al.* (2020), incluso bajas concentraciones de metales como cadmio, cromo, cobre, plomo, mercurio, níquel y zinc, inferiores a unos 0,01 mg/L, resultan muy nocivas para el ser humano (Sall *et al.* 2020).

1.1.1. Fuentes de metales pesados

La contaminación por metales pesados puede tener un origen natural o antropogénico (Sharma y Agrawal, 2005). La contaminación por fuentes antropogénicas se masificó con la aparición de la minería y otras técnicas de trabajo de los metales (Rahman y Singh, 2019).

La principal fuente natural de metales pesados es el material parental o afloramientos rocosos. La formación del suelo tiene lugar principalmente a partir de rocas sedimentarias, y estas constituyen una fuente reducida de metales pesados como Cr, Mn, Co, Ni, Cu, In, Cd, Sn, Hg y Pb, mientras que las rocas ígneas cuentan con una mayor proporción de metales pesados en su composición. Otras fuentes variadas de contaminación natural son los volcanes, que constituyen una fuente de emisión de Al, In, Mn, Pb, Ni, Cu y Hg; los accidentes naturales como incendios forestales y de praderas, que producen emisiones atmosféricas de estos metales; el polvo del viento de regiones como el Sáhara, que contiene altos niveles de Fe, y otros metales como Mn, In, Cr, Ni y Pb en menor proporción; la propia vegetación, que emite metales pesados a través del proceso de lixiviación; los aerosoles marinos y aerosoles producidos por actividades oceánicas (Sharma y Agrawal 2005).

En cuanto las fuentes antropogénicas, en el campo de la agricultura, los fertilizantes orgánicos e inorgánicos son la principal fuente de contaminación, siendo los fertilizantes inorgánicos de fosfatos fuente de niveles variables de metales como Cd, Cr, Ni, Pb e In. El cadmio es un metal particularmente problemático en estos casos, ya que se acumula en grandes cantidades en las hojas de las plantas, que posteriormente sirven de alimento para animales, entre ellos, el ser humano (Sharma y Agrawal 2005).

Sin embargo, el principal tipo de contaminación antropogénica por metales pesados se debe a las actividades industriales. Las fuentes son variadas dependiendo de los diferentes metales.

En el caso del plomo, en el medio ambiente se libera principalmente de la minería, el procesamiento de minerales y el reciclaje de baterías de Pb-ácido. Los países cuya contribución a la liberación de plomo al ambiente es mayor son China y Australia, con un 49% y 13%, respectivamente. Otros países como Estados Unidos, Perú y México también representan un alto porcentaje de producción total de Pb. El uso de gasolina que contiene Pb ha constituido una importante fuente de contaminación en muchos países hasta hace algunos años. Otras fuentes con un nivel bajo de Pb son las tuberías, las municiones, los plaguicidas, el pigmento de las pinturas, los residuos electrónicos, los tintes y los esmaltes cerámicos. Aunque las principales fuentes de liberación de plomo proceden de actividades humanas, también existen fuentes no antropogénicas de liberación de plomo al ambiente, como la erosión de depósitos naturales, los incendios naturales, la niebla salina del mar y las erupciones volcánicas. A nivel mundial, el Pb está presente en casi todos los países (Kumar *et al.* 2018; Rahman y Singh 2019).

La mayor parte de la contaminación por mercurio se origina en la minería de oro artesanal y a pequeña escala y en la combustión de carbón, suponiendo estas el 38% y el 25% del total de las emisiones antropogénicas de este metal, respectivamente. Otras fuentes de Hg son la producción de metales ferrosos y no ferrosos, de cemento, de oro a gran escala, residuos municipales y médicos, instalaciones militares, uso de pesticidas y fertilizantes, residuos de productos que contienen Hg, etc. (Rahman y Singh 2019).

El 47,5% de las emisiones antropogénicas de mercurio proceden del continente asiático, con las mayores contribuciones de China e India, mientras que el 16,8% de las emisiones proceden de África. Norte América y la Unión Europea emiten unas 43,4 t/año y 44,1 t/año de Hg, respectivamente, principalmente procedentes de las centrales eléctricas de carbón (Rahman, 2019). La contaminación por mercurio destaca también en diferentes zonas de minas y fundiciones de Hg en México, Kirguistán, Perú, Rusia, Eslovenia, España, Alaska (Estados Unidos), Filipinas, Tayikistán y Ucrania. Los casos de la enfermedad de Minamata y la enfermedad de Niigata Minamata producidas por la liberación de MeHg procedente de plantas químicas al mar fueron dos de las cuatro mayores enfermedades causadas por contaminación en Japón (Rahman y Singh 2019).

La principal fuente de manganeso en la atmósfera procede de la erosión aérea de los suelos y rocas de la corteza terrestre, aunque el manganeso también constituye un subproducto de diversas actividades industriales (Leonhard *et al.* 2019).

La contaminación por arsénico está muy extendida en el mundo y se debe principalmente a actividades antropogénicas, como la quema de combustibles fósiles, la minería, su uso médico, su presencia en fertilizantes y pesticidas, fundición, procesos electrolíticos, lodos de depuradora, producción de pigmentos, vidrio y aleaciones, entre otros. El arsénico es uno de los metales que causan mayor contaminación de agua potable en diversos países, como Argentina, China, Finlandia y Estados Unidos (Leong y Chang 2020).

El cadmio es un metal pesado altamente tóxico, liberado al medio ambiente mediante actividades como LA incineración, procesos de fabricación de aleaciones, cerámicas, pigmentos, fertilizantes y pesticidas, baterías de níquel-cadmio, plásticos, minería, fundiciones, etc. (Leong y Chang 2020).

1.1.2. Toxicidad de los metales pesados en el ser humano

En base a su repercusión en la salud, los metales pesados pueden clasificarse en cuatro grupos principales: metales esenciales, como Cu, Zn, Co, Cr, Mn y Fe; no esenciales, como Ba, Al y Li; tóxicos, como Sn y As; y altamente tóxicos, como Hg, Cd y Pb (Sharma y Agrawal 2005). Dependiendo del tipo de metal pesado, determinadas dosis son capaces de inducir daño en distintos órganos, así como también existe evidencia de su carcinogenicidad. Así, estos pueden desencadenar graves problemas de salud en humanos, afectando, entre otros al sistema nervioso (Tchounwou *et al.* 2012; Sall *et al.* 2020).

Su toxicidad depende de varios factores, como la dosis, la vía de exposición y las especies químicas, así como de la edad, el sexo, la genética y el estado nutricional de los individuos expuestos (Tchounwou *et al.* 2012; Kothapalli 2021).

En cuanto a la dosis, para algunos metales como el plomo, existe un consenso generalizado en la literatura disponible que sostiene que no existe un nivel seguro de exposición a dicho metal (Grandjean *et al.* 2014), pero para muchos otros no existe una evidencia clara.

Los seres humanos pueden estar directamente expuestos a los metales pesados a través del contacto dérmico, la ingestión oral y la inhalación de partículas del suelo, e indirectamente a través de la cadena alimenticia (Kumar *et al.*, 2018; Fu y Xi 2020). La absorción por parte del organismo se produce mediante difusión o a través de transportadores (Anyanwu *et al.*, 2018), aunque los mecanismos varían dependiendo de los distintos metales. En el caso de la ingestión oral, la absorción depende de la solubilidad del metal en el tracto gastrointestinal (Kumar *et al.*, 2018). La toxicidad inducida por los metales incluye mecanismos muy diversos, específicos para cada metal, y algunos de ellos no bien conocidos (Tchounwou *et al.*, 2012).

En la Figura 1 se muestra un mapa conceptual de la exposición del ser humano a metales pesados, desde la fuente de procedencia de estos y las vías de exposición, hasta los factores que incluyen en su toxicidad y los tipos de esta que puede generar en el ser humano.

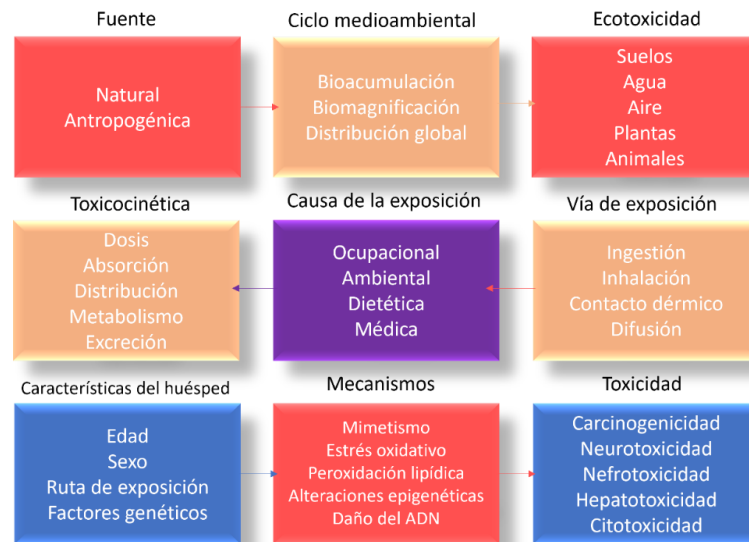


Figura 1. Marco conceptual de la exposición humana a metales pesados procedentes del medio ambiente. Modificado de: Anyanwu et al. (2018).

Plomo

La población en general se encuentra expuesta a plomo a través del aire y de la comida. La ingestión o inhalación de plomo pueden causar daños en el cerebro, los riñones, la médula ósea y otros sistemas. Dependiendo de la dosis, el Pb puede causar disminuciones en la síntesis de hemoglobina, neuropatía periférica, afectar a la función renal y causar problemas reproductivos. Se ha demostrado que niveles de Pb en sangre inferiores a 5 µg/dL causan problemas de desarrollo, afectando a la función cognitiva y provocando dificultades de comportamiento, problemas de audición y reducción de la estatura en bebés y niños. Niveles de Pb por encima de 75 µg/dL pueden causar coma, convulsiones y la muerte (Anyanwu et al., 2018). Los niños son un grupo especialmente susceptible al plomo, debido a la elevada captación gastrointestinal y a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en estas primeras etapas de la vida. La exposición a mezclas que contienen Pb, ya en los primeros años de vida, durante el embarazo y la lactancia, puede producir efectos adversos tanto en la función cognitiva como conductual más adelante en la infancia (Henn et al., 2012; Dórea, 2019).

Mercurio

El ser humano se encuentra expuesto al mercurio principalmente a través de la ingestión de comida contaminada, agua, y por inhalación del aire.

El mercurio es un metal capaz de producir toxicidad en diversos sistemas, desde el sistema nervioso hasta los sistemas motor, renal, cardiovascular, inmunológico y reproductivo. En el sistema nervioso se ha asociado con alteraciones tales como la pérdida de memoria, hipoestesia, ataxia, temblor subclínico en los dedos, alteraciones en la audición y la visión, aumento de la fatiga, así como alteraciones en el neurodesarrollo de los niños. La exposición a mercurio se encuentra también asociada una alteración de funciones como el lenguaje y la memoria, y con trastornos de la conducta, como el autismo (Al osman *et al.*, 2019).

La neurotoxicidad del mercurio viene influida notablemente por la especie química que penetra en el organismo. El Hg se puede encontrar principalmente como mercurio inorgánico (IHg) u orgánico (por ejemplo, MeHg). El MeHg ha mostrado un comportamiento más neurotóxico, y este hecho podría deberse a la limitación del mecanismo de transporte cerebral o las propiedades químicas del mercurio inorgánico frente al orgánico. El MeHg entra libremente en el cerebro uniéndose a los grupos sulfhidrilos (-SH) de la cisteína (AA) endotelial para formar el aminoácido neutro análogo metionina, la cual es capaz de entrar en el cerebro (Karri *et al.*, 2016).

Manganeso

El manganeso, a pesar de ser un elemento esencial para el organismo, debido a su participación en diversas reacciones enzimáticas del metabolismo humano, puede generar efectos neurotóxicos si se produce una exposición excesiva al mismo (ATSDR, 2012; U.S. Environmental Protection Agency [U.S. EPA], 2015).

La principal fuente de exposición humana a manganeso se produce a través de la dieta, aunque la inhalación de aire, el contacto dérmico, el consumo de agua, entre otros, constituyen también fuentes de exposición importantes a Mn (Leonhard *et al.* 2019).

La U.S. Environmental Protection Agency estableció unos límites de exposición oral adulta a manganeso, a pesar de la falta de evidencia epidemiológica humana sobre la exposición de Mn y los efectos nocivos para la salud. Recientemente, la literatura se ha centrado también en el estudio de los potenciales efectos perjudiciales de la exposición a bajos niveles de Mn en niños, ya que estos podrían ser más susceptibles a los efectos neurotóxicos del Mn, y cuentan con un sistema homeostático del Mn aun sin desarrollar por completo (Mora *et al.*, 2015).

Arsénico

El arsénico se encuentra en la naturaleza formando compuestos tanto orgánicos como inorgánicos cuya carcinogenicidad ha sido demostrada. Las formas inorgánicas del arsénico son las más tóxicas y se acumulan en el organismo. Una exposición crónica a bajas concentraciones de arsénico se ha relacionado con enfermedades tales como carcinoma hepatocelular, melanosis, hiperqueratosis, diabetes mellitus, hipertensión, cáncer, cirrosis, fibrosis hepática, entre otras (Wu *et al.*, 2016).

El consumo de agua subterránea contaminada con elevados niveles de arsénico es la principal fuente de exposición de los seres humanos a arsénico, aunque este también está presente en alimentos como el pescado y el marisco (Mulware, 2013).

Cadmio

El cadmio es un elemento de la tabla periódica que consta de ocho isótopos naturales que no se encuentran en la naturaleza en su forma elemental, sino en forma de compuestos. El ser humano se encuentra expuesto a cadmio a través de comida contaminada, como marisco, del consumo de agua contaminada, de la inhalación del humano de los cigarrillos, de la manipulación inapropiada del propio metal e indirectamente a través de las plantas, que absorben el cadmio de fertilizantes, aguas de riego contaminadas y del cadmio precipitado del aire (Al osman *et al.*, 2019).

La exposición a cadmio ha demostrado tener efectos adversos para la salud humana. El cadmio es capaz de generar daños renales, causando el deterioro del túbulo contorneado proximal, asociado con disfunción mitocondrial, formación de radicales libres, daño en las células epiteliales del túbulo proximal, e inducción de apoptosis. La exposición a cadmio durante la infancia y la juventud también se ha asociado con la osteoporosis, que se manifiesta posteriormente en la edad adulta, debido a la acumulación del cadmio en el organismo por la limitada capacidad de excretarlo (Al Osman *et al.* 2019). Asimismo, el cadmio también se ha asociado en diversos estudios con el cáncer infantil (Goyer *et al.*, 2004; Nawrot *et al.*, 2006; Absalon y Ślesak, 2010; Hartwig, 2013), con enfermedades cardiovasculares (Tellez-Plaza *et al.*, 2013), con una disminución del peso y la altura de los recién nacidos (Gardner *et al.*, 2013) y con un impacto negativo en el CI (Kippler *et al.*, 2012).

En la Tabla 1 se recogen de manera resumida las fuentes de contaminación, riesgos para la salud humana y vías de exposición existentes para algunos metales pesados, mientras que en la Tabla 2, se recogen algunas concentraciones consideradas seguras o recomendadas en sangre para humanos, según distintos organismos.



Tabla 1. Resumen de las principales fuentes de contaminación, riesgos para la salud y vías de exposición de algunos metales pesados.

	Fuente de contaminación	Riesgos para la salud	Vías de exposición
Plomo	Minería, procesamiento de minerales, reciclaje de baterías de Pb-ácido (Rahman y Singh 2019; Kumar <i>et al.</i> 2018)	Daños en el cerebro, los riñones, la médula ósea y otros sistemas. Alteraciones en la función cognitiva, dificultades de comportamiento, problemas de audición y reducción de la estatura (Dórea 2019; Anyanwu <i>et al.</i> 2018)	Inhalación de aire y dieta (ingestión)
Mercurio	Minería de oro, combustión de carbón, producción de metales ferrosos y no ferrosos, cemento, oro a gran escala, residuos municipales y médicos, pesticidas y fertilizantes (Rahman y Singh 2019).	Sistema nervioso motor, renal, cardiovascular, inmunológico y reproductivo pérdida de memoria, hipoestesia, ataxia, temblor subclínico en los dedos, alteraciones en la audición y la visión, aumento de la fatiga, así como alteraciones en el neurodesarrollo de los niños	Ingestión de comida contaminada (pescado y marisco principalmente), agua e inhalación del aire.
Manganeso	Erosión aérea de suelos y rocas, absorción vegetal y animal de los suelos (Leonhard <i>et al.</i> 2019)	Neurotoxicidad (Leonhard <i>et al.</i> , 2019)	Dieta (ingestión), inhalación de aire, contacto dérmico, consumo de agua.
Arsénico	Quema de combustibles fósiles, minería, uso médico, fertilizantes y pesticidas, fundición, procesos electrolíticos, lodos de depuradora, producción de pigmentos, vidrio y aleaciones (Leong y Chang 2020).	Carcinogenicidad, diabetes mellitus, hipertensión, cirrosis, fibrosis hepática (Wu <i>et al.</i> , 2016)	Consumo de agua y alimentos contaminados (Mulware, 2013).
Cadmio	Incineración, procesos de fabricación de aleaciones, cerámicas, pigmentos, fertilizantes y pesticidas, baterías de níquel-cadmio, plásticos, minería, fundiciones (Leong y Chang 2020).	Daños renales, osteoporosis, cáncer infantil, enfermedades cardiovasculares (Al osman <i>et al.</i> 2019; Goyer <i>et al.</i> 2004; Nawrot <i>et al.</i> 2006; Absalon y Slesak 2010; Hartwig 2013; Tellez-Plaza <i>et al.</i> 2013).	Ingestión de comida, como marisco, consumo de agua contaminada, inhalación a través de cigarrillos, manipulación inapropiada del metal, a través de plantas (Al Osman, <i>et al.</i> , 2019).

Tabla 2. Concentraciones en sangre recomendadas en adultos para algunos metales pesados.

	Pb	Hg	Mn	As
Concentración en sangre en adultos	<5.0 µg/dL ¹	<10 µg/L ²	4–14 µg/L ³	<5 µg/L ⁴

¹En mujeres embarazadas. US Centers for Disease Control and Prevention (Vigeh *et al.* 2014)

²WHO. Committee on Toxicology Union Kingdom. Study about mercury on fishes and shellfish. England: The Commitee; 2003.

³DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS de los EE. UU. Servicio de Salud Pública. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades.

⁴Anales del Sistema Sanitario de Navarra vol.26 supl.1 Pamplona 2003

1.2. Efectos de los metales pesados en el sistema nervioso humano

El sistema nervioso comprende todo el tejido nervioso presente en los organismos y es responsable de responder a los cambios en el entorno interno y externo. También es responsable de la percepción, el comportamiento, la memoria y el movimiento, entre muchas otras funciones (Farley *et al.* 2014). El sistema nervioso humano se subdivide en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. El sistema nervioso central consta del encéfalo y la médula espinal, y sus funciones incluyen recibir, procesar y responder a la información sensorial. El encéfalo consta de seis divisiones principales: la médula oblonga, el puente de Varolio, el mesencéfalo, el cerebelo, el diencéfalo y el cerebro. La médula, el puente de Varolio y el mesencéfalo suelen denominarse conjuntamente como tronco cerebral. El cerebro es el órgano responsable de funciones tan complejas y fundamentales como la comunicación, el movimiento, el procesamiento del pensamiento, la memoria y las emociones (Thau *et al.*, 2022).

El cerebro se encuentra separado de la circulación sistémica por la barrera hematoencefálica (BE) y por el plexo coroideo (PC), cuya función es defender su integridad de las distintas sustancias tóxicas (Zheng *et al.*, 2003; Karri *et al.*, 2016).

El concepto de neurotoxicidad se describe como los cambios neurofisiológicos causados por la exposición a agentes tóxicos, que pueden dar lugar a cambios cognitivos, trastornos de la memoria y cambios en el estado de ánimo o aparición de trastornos psiquiátricos (Mason *et al.*, 2014).

Los metales pesados generalmente entran a la sangre desde otras partes del organismo, como el tracto intestinal o los pulmones, y desde la circulación atraviesan la BE o el PC, llegando

al líquido cefalorraquídeo, y a través de este a las distintas partes del cerebro (Yokel 2006). El plomo (Pb), el mercurio (Hg), el hierro (Fe) y el manganeso (Mn) son ejemplos de metales pesados capaces de atravesar la BE y causar daño a la misma. Existe gran variedad interindividual en la acumulación de metales pesados en el cerebro, basado en diferencias anatómicas y fisiológicas en el desarrollo de la BE. Los mecanismos y el grado de toxicidad en el SNC y el SNP parecen depender del tipo de metal pesado, por lo que generalmente son estudiados de manera individual. Así, la literatura disponible actualmente se limita en general al estudio de la exposición a un solo metal, aunque existen evidencias de los posibles efectos sinérgicos e interacciones entre metales pesados que alterarían su neurotoxicidad (Karri *et al.*, 2016; Kothapalli, 2021).

1.2.1. Neurotoxicidad durante el desarrollo humano

Durante los primeros 1000 días de vida, el cerebro adquiere su máximo nivel de plasticidad, ya que durante esta etapa tienen lugar procesos como la neurogénesis, la mielinización, la poda sináptica, entre otros (Heng *et al.*, 2022).

Durante las etapas del desarrollo, el sistema nervioso es más susceptible a los efectos perjudiciales de las sustancias nocivas a las que se encuentra expuesto. De acuerdo con Snyder (1971), el sistema nervioso del feto puede llegar a ser entre 2 y 5 veces más sensible a los neurotóxicos que el organismo adulto, y por ello la calidad del ambiente modula el desarrollo del cerebro (Zahir *et al.*, 2005; Grantham-McGregor *et al.*, 2007; Dórea, 2019; Heng *et al.*, 2022).

Durante el desarrollo prenatal y neonatal, la interfaz entre la BE y LCR, no se encuentra totalmente desarrollada y es permeable al transporte de moléculas de metales pesados, por lo que la protección del SN del feto es solo parcial. En el caso del metilmercurio, la neurotoxicidad en el desarrollo se produce a concentraciones mucho más bajas que las necesarias para causar daño en la función del cerebro adulto (Grandjean *et al.*, 2014; Kothapalli, 2021).

La transferencia de sustancias neurotóxicas, en este caso, metales, de la madre al feto es fundamental para el desarrollo de este; por ello, el feto se encuentra parcialmente protegido por la placenta, que actúa como barrera natural (Dórea, 2019).

Algunos estudios experimentales han encontrado evidencias de la transferencia de metales en la etapa fetal, sin embargo, las pruebas no siempre son concluyentes (Karri *et al.*, 2016)

Durante el desarrollo, la placenta actúa como una barrera que protege al feto de las sustancias nocivas, pero esta no bloquea el paso de muchas sustancias tóxicas presentes en el

ambiente (Grandjean *et al.*, 2014). Además, la placenta produce proteínas implicadas en el transporte de dichas sustancias de vuelta a la circulación materna (Gundacker y Hengstschläger, 2012).

Según (Gundacker y Hengstschläger 2012), metales pesados como plomo, mercurio y cadmio son capaces de atravesar la placenta y acumularse en los tejidos del feto. La transferencia a través de la placenta varía según los metales. Por ejemplo, tanto el Pb como el metil-Hg parecen mostrar una elevada transferencia placentaria, mientras que la del Cd es limitada, y este último metal queda acumulado en la placenta. (Gundacker y Hengstschläger 2012; Karri, Schuhmacher, y Kumar 2016; Dórea 2019).

En el caso del plomo, este presenta una concentración en la sangre materna similar a la de la sangre fetal (Karri *et al.*, 2016) o inferior (Gundacker y Hengstschläger, 2012).

Estudios evidencian que el MeHg inicia el daño cerebral ya en la etapa uterina (Karri *et al.*, 2016) y la concentración de mercurio en el cordón umbilical suele ser más elevada en comparación con el mercurio de la sangre materna. Este hallazgo se ha explicado por los mayores niveles de hematocrito, hemoglobina y los niveles de albúmina plasmática en la sangre fetal en relación con sangre materna (lo que aumenta la fijación del mercurio en las células sanguíneas del feto), pero es más probable que se deba al transporte activo de mercurio al feto (Gundacker y Hengstschläger, 2012).

Las concentraciones de mercurio en el pelo de las madres indican que la exposición al mercurio disminuye significativamente entre el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, el plomo en el plasma materno y en la sangre total sigue un patrón en forma de U a lo largo del embarazo, con concentraciones más bajas durante el segundo trimestre (Gundacker y Hengstschläger, 2012).

El líquido amniótico rodea al feto y lo protege de las condiciones externas durante el embarazo. Este, es producido principalmente por el feto, y consiste fundamentalmente de orina fetal, por lo que es un indicador del estado del feto y de su plasma (Cim *et al.* 2018). Cim *et al.* (2018) observó que los niveles de Pb son superiores en el líquido amniótico de los embarazos con anomalías congénitas fetales.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de esta revisión es que la exposición prenatal a niveles bajos de metales pesados produce neurotoxicidad y alteraciones en el desarrollo normal del sistema nervioso, y

estos efectos pueden variar en función del sexo. Además, estos efectos se verían intensificados por la exposición a mezclas de metales, en comparación con la exposición a los mismos de manera aislada.

Para probar dicha hipótesis se establecieron los siguientes objetivos:

1. Objetivo principal: analizar la bibliografía existente sobre exposición prenatal a metales pesados en baja concentración y sus consecuencias en el neurodesarrollo en bebés, niños y adolescentes.
2. Objetivos secundarios:
 - Comprobar si existen diferencias por sexo en la neurotoxicidad inducida por metales.
 - Determinar niveles umbral de exposición neurotóxica a metales pesados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se va a realizar una revisión sistemática para responder a las siguientes cuestiones:

1. ¿Causan niveles bajos de exposición prenatal a metales pesados alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso?
2. ¿Existe un umbral de exposición conocido para estos metales?
3. ¿Existen diferencias en función del sexo en los efectos de exposición prenatal a metales pesados?

3.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed MEDLINE, el 25 de mayo de 2022.

Para realizar la búsqueda se seleccionaron las siguientes palabras clave en base a los objetivos y la hipótesis planteada: “heavy metal” “nervous system” “development”, y con los siguientes filtros: “en los últimos 10 años”, “Humanos”, “Inglés”, “Adolescente: 13-18 años”, “Niño: nacimiento-18 años”, “Recién nacido: nacimiento-1 mes”, “Bebé: nacimiento-23 meses”, “Bebé: 1-23 meses”, “Niño preescolar: 2-5 años”, “Niño: 6-12 años”.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión empleados fueron los siguientes:

- (1) Incluyesen individuos a los que cuales se les hubiesen realizado las pruebas neuropsicológicas o evaluación de algún aspecto del desarrollo del sistema nervioso correspondientes antes de los 18 años.
- (2) Incluyesen medidas prenatales de la concentración de uno o varios metales pesados
- (3) El artículo hubiese sido publicado en los últimos 10 años.
- (4) Acceso completo al texto y que este estuviese escrito en inglés.

Criterios de exclusión:

- (1) Tratarse de revisiones o reportajes de casos.
- (2) Los individuos tuviesen alguna patología o trastorno del SN.
- (3) La exposición implicase “envenenamiento” o fuese resultado de contaminación puntual debida a accidentes humanos.

3.3. Cribado y selección

El cribado inicial consistió en la evaluación de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, y la exclusión de aquellos que no se adecuaban al objetivo de la revisión. A continuación, se completó el cribado con la lectura completa de los artículos seleccionados y la exclusión de aquellos que no cumplieren los criterios de inclusión.

De la búsqueda inicial se obtuvieron **176** resultados. Revisando los títulos y los resúmenes se descartan, en un primer cribado, 117 artículos, quedando **59** seleccionados, que cumplieren los criterios de inclusión: últimos 10 años, ensayo en humanos entre el nacimiento y los 18 años que evaluase algún aspecto del desarrollo neurológico, ya sea conductual, cognitivo, motor o sensorial, texto en inglés, acceso al texto completo y no se tratasen de revisiones ni estudios de casos.

Tras el segundo cribado, finalmente se incluyeron 19 artículos en la revisión, que cumplieren todos los criterios de inclusión. Por otro lado, se incluyeron 3 artículos encontrados en otras fuentes (Vigeh *et al.* 2014; (Mora *et al.* 2015; Vigeh *et al.* 2014; Prpić *et al.* 2017).

En la Figura 2 se recoge el algoritmo de búsqueda llevado a cabo en esta revisión sistemática.

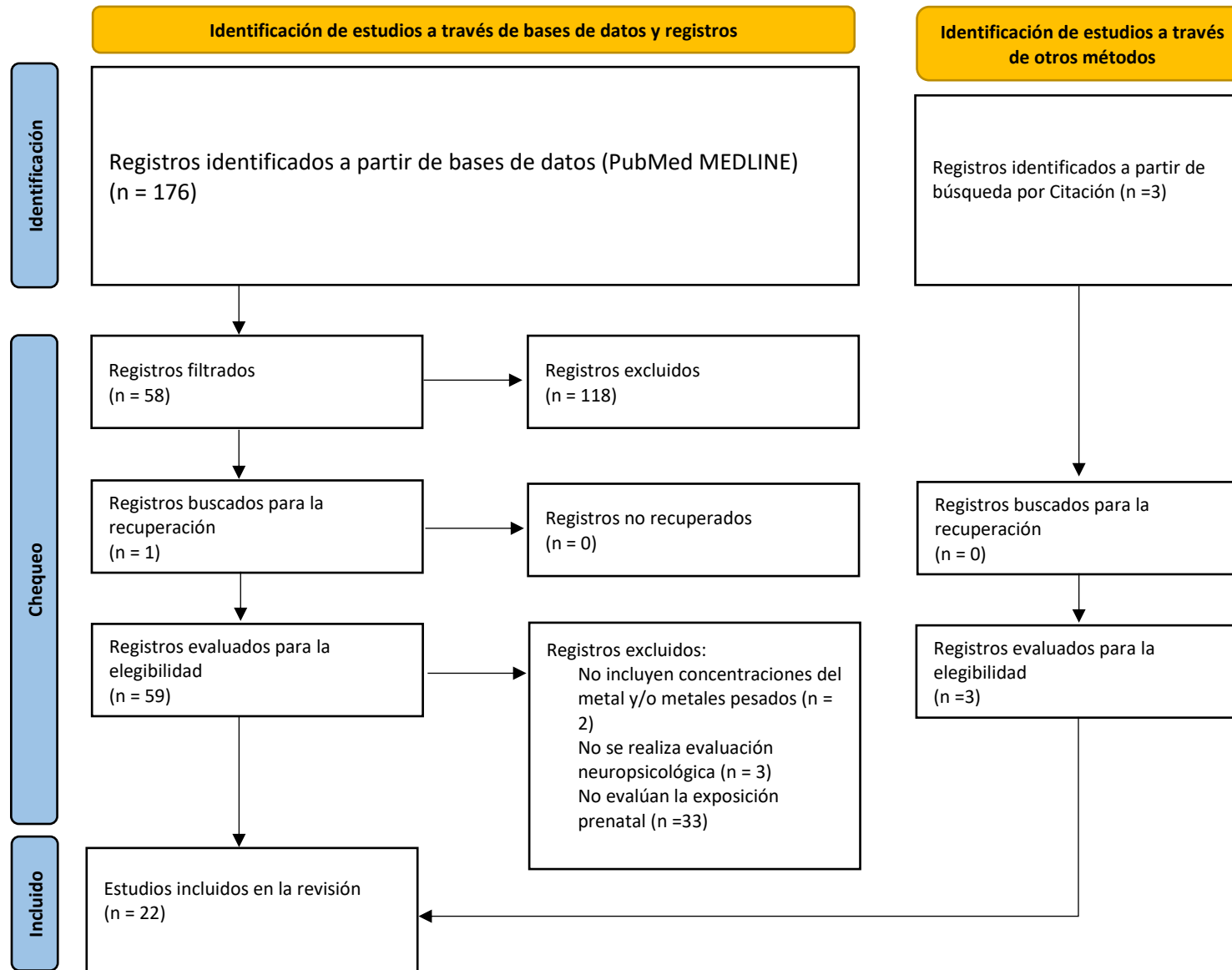


Figura 2. Diagrama PRISMA. Modificado de Page MJ et al. doi: 10.1136/bmj.n71.

3.1. Extracción de datos

Se extrajeron las siguientes variables de los artículos: concentración natal (en el recién nacido) o prenatal (en la madre durante el embarazo), tipo de estudio, prueba(s) o test(s) realizado(s), y efectos observados.

3.2. Síntesis de los datos y análisis

Se realizó un resumen cualitativo de los datos y estos fueron incluidos en la tabla 1 incluida en el Anexo I.

4. RESULTADOS

La Tabla 3 recogida en el Anexo I proporciona un resumen de las dosis de exposición y los biomarcadores utilizados para medir la exposición a metales pesados de los sujetos de los 22 estudios incluidos en esta revisión, en relación con los resultados observados en el neurodesarrollo.

Los resultados han sido clasificados en función de los diferentes metales, obteniéndose finalmente 3 estudios que evaluaron la exposición a plomo, 8 a mercurio, 4 a manganeso, 1 a molibdeno y 6 evaluaron la exposición conjunta a una mezcla de metales.

Para evaluar el neurodesarrollo de los sujetos se emplearon distintas herramientas, aunque en algunos casos se repitieron. Yun *et al.* (2015), Yu *et al.* (2014), Yang *et al.* (2013) y Parajuli *et al.* (2015) emplearon la herramienta NBNA (Evaluación neurológica conductual neonatal), mientras que Kim *et al.* (2013), Valent *et al.* (2013), Parajuli *et al.* (2015), Prpić *et al.* (2017), Nišević *et al.* (2019) y Kim *et al.* (2020) emplearon alguna edición de las Escalas Bayley de desarrollo infantil (BSID), siendo esta última la más repetida. Asimismo, Vázquez-Salas *et al.* (2014) y Marques *et al.* (2014) midieron el PDI y el MDI, y Parajuli *et al.* (2015) únicamente el MDI, índices del desarrollo pertenecientes también a las escalas Bayley. Otras herramientas empleadas por más de un estudio fueron la Escala McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad (MSCA), empleada por Forns *et al.* (2014), Llop *et al.* (2016) e Irizar *et al.* (2021)), la Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) por Grandjean *et al.* (2014) y Mora *et al.* (2015), la batería de pruebas psicomotoras Luria Nebraska Motor Battery (Mora *et al.*, 2015; Chiu *et al.*,

2017) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad basándose en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (ADHD-DSM) por Forns *et al.* (2014) y Mora *et al.* (2015).

Como biomarcadores de exposición prenatal, los más utilizados en los 22 estudios incluidos son la sangre materna (Yun *et al.*, 2015; Joo *et al.*, 2018; Irizar *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2013) y la sangre del cordón umbilical del neonato (Nišević *et al.* 2019; Prpić *et al.* 2017; Yu *et al.* 2014; Yang *et al.* 2013; Lin *et al.* 2013; Parajuli *et al.* 2015); en algunos casos se emplearon ambos (Vigeh *et al.* 2014; Kim *et al.* 2020; Hu *et al.* 2016).

Otros biomarcadores utilizados fueron orina de la madre (Vázquez-Salas *et al.*, 2014), dentina (Mora *et al.*, 2015; Chiu *et al.*, 2017), o combinaciones de todas las anteriores, en algunas de ellas también empleando el pelo de la madre como biomarcador (Valent *et al.*, 2013; Grandjean *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2014; Al-Saleh *et al.*, 2016).

5. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática, se ha revisado y resumido el actual estado de la evidencia epidemiológica en relación con los efectos perniciosos de la exposición a metales pesados en concentraciones bajas o medias en el desarrollo neuropsicológico humano.

Plomo

En relación con el plomo estudiado de manera aislada, los estudios evaluados coinciden en que la exposición prenatal a plomo produce alteraciones en el correcto neurodesarrollo infantil incluso en bajas concentraciones. De los tres estudios analizados, el que observó una concentración más baja de plomo en los individuos fue el estudio realizado por Vigeh *et al.* (2014), con una concentración en sangre materna de 3.79 $\mu\text{g/dL}$ y de 2.86 $\mu\text{g/dL}$ en la sangre del cordón umbilical; incluso en estas concentraciones de Pb prenatales, se observaron alteraciones en el neurodesarrollo de los sujetos, en los aspectos evaluados, incluyendo comprensión y expresión del lenguaje, motricidad gruesa e interacción personal-social, entre otros. Estos hallazgos se ven respaldados por estudios experimentales, como los realizados por Flores-Montoya y Sobin (2015) en los que se observaron problemas de neurocomportamiento, reducción del reconocimiento olfativo y la actividad exploratoria, así como la reducción de la memoria, la capacidad de aprendizaje y la inteligencia en ratones con concentraciones de plomo en sangre de 1,98 $\mu\text{g/dL}$ a 2,02 $\mu\text{g/dL}$. Sobin *et al.* (2013) observó en ratones crónicamente expuestos a plomo en concentraciones sanguíneas de entre 2.48 g/dL y 4.65 g/dL una variabilidad anormalmente amplia en el tamaño de las células de la microglía, lo que indica una posible disrupción del sistema neuroinmunológico a causa de la exposición crónica a plomo. Estos hallazgos presentan gran

relevancia, ya que en números países del mundo, especialmente países en desarrollo, los niños se encuentran expuestos a concentraciones de plomo similares a estas, e incluso en muchos casos, superiores.

Existe una amplia literatura tratando de estimar el umbral de exposición a plomo causante de neurotoxicidad. De acuerdo con Canfield *et al.*, (2003) por debajo de los 10 $\mu\text{g/dL}$, cada aumento de 1 $\mu\text{g/dL}$ en la concentración media de plomo en sangre a lo largo de la vida se encuentra asociado con una disminución de 1,37 puntos en el CI. Los centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron un valor de referencia de 5 $\mu\text{g/dL}$ (de acuerdo con el percentil 97,5 del National Health and Nutrition de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES)) sobre la distribución del plomo en sangre entre los niños (Centers for Disease Control and Prevention, 2013)), aunque existen pruebas de que concentraciones incluso menores son capaces de causar alteraciones neuropsicológicas, como disminuciones en el rendimiento matemático y la capacidad de comprensión lectora, así como aumentar las probabilidades de padecer ADHD.

Los mecanismos causantes de la neurotoxicidad del plomo son diversos, pero principalmente se centran en la capacidad del ion plomo para sustituir al ion calcio en las distintas rutas metabólicas. El ion plomo, incluso en concentraciones picomolares, es capaz de sustituir al ion calcio en sus lugares de unión a proteínas y enzimas calcio-dependientes, como la proteína quinasa C (Shefa y Héroux 2017), y esta unión se ha asociado con la formación de una microvasculatura disfuncional en el cerebro. La capacidad del ion plomo para sustituir al ion calcio le permite atravesar la barrera hematoencefálica, y acumularse en las células de la glía, que no son capaces de proteger a las neuronas de este neurotóxico, ya que no cuentan con las proteínas necesarias para eliminarlo.

Por otro lado, bajas concentraciones de plomo son capaces de inhibir la actividad óxido nítrico sintasa (NOS) neuronal, la cual es necesaria para la modulación de la plasticidad sináptica y para el desarrollo neuronal. La actividad NOS desempeña un papel importante en el hipocampo, en el desarrollo de funciones como el aprendizaje y la memoria, lo que explicaría la pérdida de memoria olfativa en ratones observada por Flores-Montoya y Sobin (2015) y la disminución de algunas funciones cognitivas en niños observadas en numerosos estudios epidemiológicos.

Una evidencia bastante amplia demuestra que no existe un nivel de tolerancia al plomo para el cual este no desencadene ningún tipo de neurotoxicidad, tanto en humanos como en otros modelos animales, especialmente durante el desarrollo, una ventana de exposición crítica en la que los mecanismos de defensa a sustancias neurotóxicas actúan solo parcialmente. A pesar de que la literatura acerca del estudio de los efectos neurotóxicos en la infancia es amplia, gran parte

de esta se centra en estudiar los efectos de la exposición post natal, siendo la información conocida acerca del impacto de la exposición prenatal mucho más reducida.

Mercurio

En los estudios realizados por Kim *et al.* (2020) y Hu *et al.* (2016), en los que se tomaron muestras tanto de sangre materna durante el embarazo como de sangre del cordón umbilical de los sujetos, se observa, como indica la literatura disponible, que la concentración de mercurio en el cordón umbilical es superior a la concentración en la sangre materna. Esto confirma que el mercurio no solo atraviesa la placenta libremente, sino que, además, este queda acumulado en el feto.

Las concentraciones de mercurio de las distintas muestras biológicas en los estudios son, en general, dispersas. De entre los cinco artículos revisados que midieron la concentración de mercurio en el cordón umbilical de los sujetos, la concentración más alta fue de 23.3 µg/L (Grandjean *et al.* 2014). Sin embargo, los resultados de este estudio no permiten conocer los efectos de la exposición prenatal, ya que, mediante modelos de ecuaciones estructurales, se determina la denominada “variable de exposición latente”, de tal manera que los efectos analizados implican tanto la exposición prenatal como post natal.

La principal vía de exposición humana al mercurio es a través de la dieta, principalmente debido al consumo de pescado. El análisis comparativo de los artículos revisados muestra que los factores nutricionales son un factor de confusión importante a la hora de estimar los efectos neurotóxicos del mercurio. Estos factores pueden enmascarar los resultados de los estudios, como se puede observar en varios de los estudios analizados en esta revisión.

De acuerdo con Llop *et al.*, (2016), la relación entre la concentración de mercurio en la sangre del cordón umbilical y el neurodesarrollo infantil se ve fuertemente influenciado por los factores nutricionales de la madre. Los resultados de este estudio de cohortes realizado en España muestran en general asociaciones positivas entre la exposición prenatal a mercurio y las puntuaciones obtenidas en las escalas neuropsicológicas evaluadas. Sin embargo, esta relación fue inversa en aquellos niños cuyas madres consumieron menos de tres raciones de pescado a la semana durante el embarazo. Los resultados también muestran que la asociación entre el mercurio y el desarrollo neuropsicológico se ve influenciada por la exposición a ácidos grasos poliinsaturados (en inglés, PUFA), observándose peores resultados en escalas de rendimiento motor en aquellos sujetos con una menor concentración de n-3 PUFA (ácidos grasos poliinsaturados n3) o con una mayor ratio n-6/n-3 (concentración de n-6 PUFA respecto de n-3 PUFA), para una misma exposición a Hg. Teniendo en cuenta que el consumo de pescado es la

vía de exposición tanto de mercurio como de n-3 PUFA, estimar los efectos de estas sustancias de manera aislada es complejo, y los resultados del estudio llevado a cabo por (Llop et al. 2016) conducen a la conclusión de que los resultados se encuentran sesgados por la ingesta de pescado por parte de las madres de los sujetos evaluados.

En el estudio realizado por (Hu et al. 2016), la concentración de Hg en los sujetos fue especialmente baja (1.20 µg/L en cordón umbilical), probablemente debido a la baja tasa de consumo de pescado por parte de las madres participantes en este estudio, de las cuales un 32.7% ingirieron pescado únicamente una vez a la semana durante el embarazo, mientras que el 27.8% de ellas lo hicieron únicamente una vez al mes o menos. Los resultados de este estudio no mostraron efectos adversos de los niveles de Hg en el neurodesarrollo, y, además, indicaron la importancia del consumo materno de pescado durante el embarazo. De acuerdo con los autores, el estudio cuenta con algunas limitaciones, como por ejemplo el empleo de la frecuencia total de consumo de pescado como factor de confusión, y no otros parámetros como puede ser el nivel de LCPUFA (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga).

Al-Saleh *et al.* (2016) mostraron que, incluso niveles bajos de mercurio fueron responsables de la generación de estrés oxidativo en los sujetos. Se observaron interacciones entre el Hg y algunos biomarcadores de estrés oxidativo asociados a alteraciones en el neurodesarrollo. La generación de estrés oxidativo como mecanismo de neurotoxicidad se encuentra respaldado por la literatura, siendo varios los estudios animales que han mostrado el impacto del estrés oxidativo generado por MeHg en el sistema nervioso, como el realizado por Zhao *et al.* (2014).

Los resultados en relación con el análisis de los efectos de la exposición prenatal a mercurio son contradictorios. Una posible explicación para este hecho es la variabilidad en la metodología utilizada en los estudios epidemiológicos: empleo de diversos biomarcadores de exposición, heterogeneidad en las pruebas y escalas empleadas para la evaluación del desarrollo neuropsicológico, y, principalmente, posibles errores en el ajuste de los factores de confusión, fundamentalmente relacionados con la dieta y el consumo de pescado, la fuente de procedencia de este y los efectos beneficiosos de dicho consumo.

Otra de las problemáticas a la hora de estudiar la neurotoxicidad del Hg, es la necesidad de establecer una definición clara de “niveles bajos de exposición”.

Manganeso

En cuanto al manganeso, existe cierta dispersión y poca homogeneidad tanto en la metodología empleada en los análisis, como en los resultados obtenidos. De los estudios seleccionados, dos de ellos (Chiu et al. 2017; Mora et al. 2015) utilizaron como biomarcador para

conocer el nivel de exposición de Mn la dentina, y expresaron los resultados en unidades de $^{55}\text{Mn}:^{43}\text{Ca AUC} \times 10^4$, mientras que (Irizar et al. 2021) emplearon como biomarcador la sangre materna y (Yu et al. 2014), la sangre del cordón umbilical.

Las concentraciones en dentina observadas por (Chiu et al. 2017; Mora et al. 2015) fueron similares, y ambos estudios encontraron diferencias entre sexos en las alteraciones neurológicas causadas por la exposición al Mn. Estas diferencias en los efectos observados podrían ser explicadas por diferencias biológicas entre ambos sexos. En estudios realizados en roedores (Dorman *et al.*, 2004; Madison *et al.*, 2011) se observó que la acumulación de Mn en los tejidos variaba en roedores machos respecto de las hembras. (Chiu et al. 2017) relacionaron la exposición prenatal a manganeso con una mejor estabilidad corporal en niños, y, en contraposición, con una peor estabilidad en las niñas. Estos resultados se encuentran en la misma línea que los obtenidos por (Mora et al. 2015) quienes observaron diferencias significativas en las pruebas de “Finger tapping” a los 7 años, y en la escala motora de Luria-Nebraska a los 9 y 10.5 años, únicamente en niños.

Por otro lado, el estudio realizado por (Yu et al. 2014), empleó como biomarcador de exposición prenatal a Mn la sangre del cordón umbilical. En este estudio se observó un menor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas a partir de los 5.0 $\mu\text{g/L}$, mientras que Irizar *et al.* (2021) no encontraron asociaciones entre los niveles de Mn y las escalas evaluadas. Estos resultados podrían ser consistentes, ya que en el estudio realizado por Irizar *et al.* 2021 la concentración de Mn es inferior (1.56 $\mu\text{g/L}$), aunque esta es medida en sangre materna. Ambos estudios emplean biomarcadores distintos, y realizan distintas pruebas para la evaluación neuropsicológica.

En el estudio realizado por Irizar *et al.* (2021), también se observó una dependencia del sexo en los resultados obtenidos. Se asoció la exposición a Mn a los 4 años con una mejora en el rendimiento de las pruebas llevadas a cabo, que midieron funciones verbales, cuantitativas y general-cognitivas, únicamente en niñas; sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre la exposición a Mn prenatal y el rendimiento en ninguna de las pruebas realizadas en el caso de los niños. En un estudio de cohortes realizados por Rahman y Singh (2019) con exposición a niveles elevados de Mn (medidos como la concentración de Mn en el agua de consumo, y no en muestras biológicas), se observó una mejora de la habilidad cognitiva únicamente en niñas, así como otras diferencias en pruebas de carácter neuroconductual.

Riojas-Rodríguez *et al.* (2010) realizaron un estudio en niños de 7 a 11 años, y emplearon como biomarcadores de exposición muestras de pelo y sangre. En el estudio participaron dos grupos de individuos, uno considerado expuesto a Mn (Mn en pelo, 12.6 $\mu\text{g/g}$ y Mn en sangre,

9.5 µg/L) y el otro, no expuesto (Mn en pelo, 0.6 µg/g y Mn en sangre, 8.0 µg/L). La concentración de Mn en pelo fue inversa y significativamente asociada con el CI, mientras que la concentración en sangre fue inversa pero no significativamente asociada. Teniendo en cuenta que la exposición de los individuos en este estudio es relativamente alta, los resultados podrían ser consistentes con los obtenidos por Yu et al, quienes estimaron una concentración umbral de 5 µg/L en sangre de Mn. Sin embargo, tanto las ventanas de exposición como las pruebas realizadas en los estudios difieren, por lo que no es posible la extracción de conclusiones sólidas.

Son varios los estudios que confirman la existencia de diferencias en las consecuencias provocadas por el Mn en el sistema nervioso en desarrollo, aunque en ocasiones los resultados son inconsistentes. Además, el empleo de distintos biomarcadores de exposición (pelo, sangre, dentina) y la variedad de pruebas neuropsicológicas dificulta el análisis comparativo de los diferentes estudios.

Co-exposición

En el estudio llevado a cabo por Kim *et al.* (2020), las concentraciones de Pb observadas en la sangre materna son similares a las observadas en los estudios que analizaron los efectos del Pb de manera aislada (Joo *et al.* 2018; Vigehe *et al.* 2014; Yun *et al.* 2015). En este estudio de 2013 no se encontraron asociaciones con las pruebas de PDI y MDI durante el embarazo temprano, pero sí se observó una asociación negativa entre el Pb y el PDI durante la última etapa del embarazo, a pesar de que la concentración de Pb en sangre materna disminuyó de un momento respecto a otro. Los resultados de este estudio coinciden con los resultados de Joo *et al.* (2018; Vigehe *et al.* (2014) y Yun *et al.* (2015) encontrando asociaciones negativas entre la exposición prenatal a Pb y el neurodesarrollo, pero puesto que las pruebas de evaluación neuropsicológica no son las mismas, no se puede realizar un análisis comparativo de las mismas. Además, en el estudio realizado por Kim *et al.* (2013) se observó un efecto antagónico dependiente de la dosis entre el Pb y el Cd durante el embarazo temprano, y un efecto sinérgico durante el final del embarazo. El efecto antagónico se produjo únicamente cuando los niveles de Cd eran inferiores a la mediana. Tanto el Pb como el Cd han reportado en la literatura producir efectos negativos en el neurodesarrollo, mediante distintos mecanismos como la generación de estrés oxidativo en los astrocitos, interferencia en la cascada de señalización del calcio y en la regulación de la hormona tiroidea. Estudios animales en roedores han demostrado que la exposición a Pb y Cd afecta al eje hipotálamo-pituitaria-hepático, produce cambios en la peroxidación de los lípidos y modifica la ultraestructura del cerebro. La exposición prenatal a Cd se ha asociado con alteraciones en la formación de los tubos neurales, debido a alteraciones en las rutas del ciclo celular y de apoptosis; disminución de los niveles de hormona del crecimiento, entre otras. Sin embargo, los resultados

de este estudio mostraron que, bajos niveles de Cd prenatal durante el embarazo temprano obtuvieron resultados más altos en las pruebas de MDI y PDI conforme los niveles de Pb aumentaban. Esta observación sugiere un efecto “protector” de la baja exposición a Cd en el neurodesarrollo. Los resultados de este estudio requieren de más pruebas, con tamaños de muestra más grandes y una evaluación más exhaustiva de los factores de confusión. El Cd ha mostrado en diferentes estudios efectos opuestos en función de su concentración. Henson y Chedrese (2004) observaron que bajos niveles de Cd son capaces de estimular la síntesis de progesterona, mientras que altos niveles son capaces de inhibirla. Antonio García y Corredor (2004) observaron en ratones un efecto “protector” contra la nefrotoxicidad de la coadministración de Pb y Cd. Recientemente, también se ha demostrado que la presencia de Cd interfiere con la absorción del Pb (Smith *et al.*, 2012)

Por otra parte, Marques *et al.* (2014) compararon los efectos de la exposición a Pb conjuntamente con Hg (MeHg y EtHg, dos formas de Hg orgánico) y Al. Se utilizaron como biomarcadores pelo de los recién nacidos para el Hg y leche materna para el Pb, por lo que los biomarcadores fueron distintos a los empleados por Kim *et al.* (2013).

Forns *et al.* (2014) no encontraron asociaciones significativas entre la exposición a metales pesados y la puntuación obtenida en ninguna de las escalas McCarthy evaluadas (MSCA). En este caso el biomarcador empleado es la orina, por lo que se dificulta el análisis comparativo con los estudios realizados por Kim *et al.* (2013 y Marques *et al.* (2014), quienes también emplearon biomarcadores distintos, respectivamente. Los resultados del estudio llevado a cabo por Forns *et al.* (2014) no obtuvieron una relación significativa entre el Pb y las escalas evaluadas, a pesar de que, se encuentra bastante aceptada en la literatura la evidencia de que no existe un nivel “seguro” de exposición a Pb durante el desarrollo. Los autores señalan el empleo de orina como un método poco eficaz para estimar la exposición a plomo, coincidiendo con la evidencia encontrada en la literatura de que la sangre es el biomarcador óptimo en este caso. En el caso Cd y el As, tampoco se encontraron asociaciones significativas. Esto podría deberse a los bajos niveles de exposición a estos dos metales de los individuos participantes en este estudio, debido a razones geográficas. No es posible realizar una comparación directa con los demás estudios incluidos en la presente revisión, ya que ninguno de estos utilizó el mismo biomarcador (orina). Sin embargo, es sabido que la concentración de As en el agua potable es notablemente baja en España (localización del estudio llevado a cabo por Forns *et al.* (2014), donde en la mayoría de los lugares el As en agua potable no supera la concentración de 1 µg/L.

Los estudios realizados por Lin *et al.* (2013) y Parajuli *et al.* (2015) emplearon sangre del cordón umbilical como biomarcador, y analizaron los efectos en el neurodesarrollo de dos

mezclas de metales distintas, ambas formadas por Pb y As, entre otros metales. Lin *et al.* (2013) observaron efectos adversos de la exposición a manganeso y plomo en pruebas realizadas a los dos años, mientras que no encontraron ninguna relación significativa con la exposición a arsénico y mercurio. El efecto adverso producido por el Mn podría deberse a la elevada concentración de Mn en el cordón umbilical de los sujetos (una media de 50.66 $\mu\text{g/L}$), en comparación con las concentraciones observadas en otros estudios, como los realizados por Irizar *et al.* (2021) y Yu *et al.* (2014), con concentraciones de 1.56 $\mu\text{g/L}$ en sangre materna y 4.0 $\mu\text{g/L}$ en cordón umbilical, respectivamente. Teniendo en cuenta las conclusiones obtenidas por (Yu et al. 2014), que indican que una concentración de 5.0 $\mu\text{g/L}$ en sangre supone un umbral de exposición a Mn, las concentraciones obtenidas por (Lin et al. 2013) se encontrarían muy por encima de los límites causantes de neurotoxicidad por Mn. Este estudio también reportó el efecto adverso del Pb en el neurodesarrollo, de acuerdo con la evidencia de la no existencia de un umbral seguro de exposición a Pb en niños. Además, son varios los estudios que muestran un efecto sinérgico entre Mn y Pb (Henn *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2013), aunque los mecanismos que subyacen este fenómeno no son claros. Estudios animales realizados por Chandra *et al.* (1981; 1983) respaldan estas evidencias.

En el estudio llevado a cabo por (Parajuli et al. 2015) no se observó ningún tipo de efecto adverso significativo en el neurodesarrollo de la exposición prenatal a Pb, As y Zn a los 24 meses; sin embargo, dicho efecto sí fue observado en el momento del nacimiento para el Pb y el As. Estos resultados discrepan de la evidencia general de la toxicidad del Pb.

Los resultados de los estudios que analizan la exposición a mezclas de metales pesados muestran la complejidad de analizar los efectos de manera conjunta, aunque esta aproximación es la más cercana a la realidad.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El presente Trabajo de Fin de Grado se ha centrado en la revisión de artículos presentes en la literatura de los últimos 10 años para responder a las preguntas planteadas acerca de los niveles de los distintos metales pesados capaces de producir alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso debido a la exposición prenatal. De esta revisión se pueden extraer las conclusiones descritas en los siguientes puntos:

- La literatura se centra en analizar los efectos de los metales plomo, mercurio y la exposición a mezclas de metales.
- Existe un consenso generalizado en la literatura acerca de que no existe un nivel seguro de exposición prenatal a plomo.

- Los resultados de la neurotoxicidad causada por el mercurio no son claros, debido a que, en general, existen sesgos en los estudios llevados a cabo debido a factores de confusión como el estado nutricional de la madre, los niveles de PUFAs en el organismo, entre otros.
- Conocer los efectos producidos por la exposición a mezclas de metales es un proceso complejo y por ello, en general los resultados de estos estudios son inconclusos. Sin embargo, la evidencia muestra que en algunos casos podrían existir efectos sinérgicos o antagónicos entre metales, como, por ejemplo, en el caso de la exposición simultánea a Cd y Pb.
- Existe una heterogeneidad considerable en la metodología empleada en los estudios, tanto en los biomarcadores de exposición empleados (sangre materna, sangre del cordón umbilical, orina, dentina, pelo, etc.), como en las pruebas llevada a cabo para evaluar neuropsicológicamente a los sujetos y la forma de expresar la concentración de los metales medida en los sujetos.
- Existen estudios experimentales y animales que respaldan los efectos encontrados en humanos en los artículos incluidos en esta revisión.

Por todo ello, tras esta revisión se plantean los siguientes puntos:

- Una mayor homogeneidad en la metodología de los ensayos facilitaría el análisis comparativo de los mismos y permitiría obtener conclusiones más consistentes.
- En casos como el mercurio, sería interesante el desarrollo de metodologías que separasen de manera eficaz los efectos producidos por el metal de los demás factores de exposición del individuo, en este caso, la dieta, para obtener resultados no sesgados.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Absalon, Damian, y Barbara Ślesak. 2010. «The Effects of Changes in Cadmium and Lead Air Pollution on Cancer Incidence in Children». *Science of The Total Environment* 408 (20): 4420-28. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.06.030>.

Al osman, Muwaffak, Fei Yang, y Isaac Yaw Massey. 2019. «Exposure Routes and Health Effects of Heavy Metals on Children». *BioMetals* 32 (4): 563-73. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00193-5>.

Al-Saleh, Iman, Rola Elkhatib, Reem Al-Rouqi, Mai Abduljabbar, Chafica Eltabache, Tahreer Al-Rajudi, y Michael Nester. 2016. «Alterations in Biochemical Markers Due to Mercury (Hg) Exposure and Its Influence on Infant's Neurodevelopment». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 219 (8): 898-914. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.07.002>.

Antonio Garcia, Teresa, y Laura Corredor. 2004. «Biochemical Changes in the Kidneys after Perinatal Intoxication with Lead and/or Cadmium and Their Antagonistic Effects When Coadministered». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 57 (2): 184-89. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(03\)00063-0](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(03)00063-0).

Anyanwu, Brilliance, Anthonet Ezejiolor, Zelinjo Igweze, y Orish Orisakwe. 2018. «Heavy Metal Mixture Exposure and Effects in Developing Nations: An Update». *Toxics* 6 (4): 65. <https://doi.org/10.3390/toxics6040065>.

Canfield, Richard L., Charles R. Henderson, Deborah A. Cory-Slechta, Christopher Cox, Todd A. Jusko, y Bruce P. Lanphear. 2003. «Intellectual Impairment in Children with Blood Lead Concentrations below 10 Mg per Deciliter». *New England Journal of Medicine* 348 (16): 1517-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022848>.

Chandra, Satya V., M. Mohd. Ali, D. K. Saxena, y R. C. Murthy. 1981. «Behavioral and Neurochemical Changes in Rats Simultaneously Exposed to Manganese and Lead». *Archives of Toxicology* 49 (1): 49-56. <https://doi.org/10.1007/BF00352071>.

Chandra, Satya V, R.C Murthy, D.K Saxena, y Bachchu Lal. 1983. «Effects of Pre- and Postnatal Combined Exposure to Pb and Mn on Brain Development in Rats.» *INDUSTRIAL HEALTH* 21 (4): 273-79. <https://doi.org/10.2486/indhealth.21.273>.

Chiu, Yueh-Hsiu Mathilda, Birgit Claus Henn, Hsiao-Hsien Leon Hsu, Mathew P. Pendo, Brent A. Coull, Christine Austin, Giuseppa Cagna, et al. 2017. «Sex Differences in Sensitivity to Prenatal and Early Childhood Manganese Exposure on Neuromotor Function in Adolescents». *Environmental Research* 159 (noviembre): 458-65. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.035>.

Cim, N., H.E. Tolunay, B. Boza, M. Bilici, E. Karaman, O. Cetin, R. Yildizhan, y H.G. Sahin. 2018. «Is There Any Association between Fetal Nervous System Anomalies and Heavy Metal-Trace Element Levels in Amniotic Fluid?» *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 45 (4): 555-57. <https://doi.org/10.12891/ceog4378.2018>.

Dórea, José G. 2019. «Environmental Exposure to Low-Level Lead (Pb) Co-Occurring with Other Neurotoxicants in Early Life and Neurodevelopment of Children.» *Environmental Research* 177 (octubre): 108641. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108641>.

Dorman, David C, Brian E McManus, Marianne W Marshall, R.Arden James, y Melanie F Struve. 2004. «Old Age and Gender Influence the Pharmacokinetics of Inhaled Manganese Sulfate and Manganese Phosphate in Rats». *Toxicology and Applied Pharmacology* 197 (2): 113-24. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.02.010>.

Farley, Alistair, Carolyn Johnstone, Charles Hendry, y Ella McLafferty. 2014. «Nervous System: Part 1». *Nursing Standard* 28 (31): 46-51. <https://doi.org/10.7748/ns2014.04.28.31.46.e7004>.

Flores-Montoya, Mayra Gisel, y Christina Sobin. 2015. «Early Chronic Lead Exposure Reduces Exploratory Activity in Young C57BL/6J Mice: Chronic Low-Level Lead Exposure and Behavior». *Journal of Applied Toxicology* 35 (7): 759-65. <https://doi.org/10.1002/jat.3064>.

Forns, Joan, Marta Fort, Maribel Casas, Alejandro Cáceres, Mònica Guxens, Mireia Gascon, Raquel Garcia-Esteban, Jordi Julvez, Joan O. Grimalt, y Jordi Sunyer. 2014. «Exposure to Metals during Pregnancy and Neuropsychological Development at the Age of 4 Years». *NeuroToxicology* 40 (enero): 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.10.006>.

- Fu, Zhushan, y Shuhua Xi. 2020. «The Effects of Heavy Metals on Human Metabolism». *Toxicology Mechanisms and Methods* 30 (3): 167-76. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>.
- Gardner, Renee M., Maria Kippler, Fahmida Tofail, Matteo Bottai, Jena Hamadani, Margaretha Grandér, Barbro Nermell, Brita Palm, Kathleen M. Rasmussen, y Marie Vahter. 2013. «Environmental Exposure to Metals and Children's Growth to Age 5 Years: A Prospective Cohort Study». *American Journal of Epidemiology* 177 (12): 1356-67. <https://doi.org/10.1093/aje/kws437>.
- Goyer, Robert A., Jie Liu, y Michael P. Waalkes. 2004. «Cadmium and Cancer of Prostate and Testis». *BioMetals* 17 (5): 555-58. <https://doi.org/10.1023/B:BIOM.0000045738.59708.20>.
- Grandjean, Philippe, Pal Weihe, Frodi Debes, Anna L. Choi, y Esben Budtz-Jørgensen. 2014. «Neurotoxicity from Prenatal and Postnatal Exposure to Methylmercury». *Neurotoxicology and Teratology* 43 (mayo): 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.03.004>.
- Grantham-McGregor, Sally, Yin Bun Cheung, Santiago Cueto, Paul Glewwe, Linda Richter, y Barbara Strupp. 2007. «Developmental Potential in the First 5 Years for Children in Developing Countries». *The Lancet* 369 (9555): 60-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60032-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60032-4).
- Gundacker, Claudia, y Markus Hengstschläger. 2012. «The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Heavy Metals». *Wiener Medizinische Wochenschrift* 162 (9-10): 201-6. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0074-3>.
- Hartwig, Andrea. 2013. «Cadmium and Cancer». En *Cadmium: From Toxicity to Essentiality*, editado por Astrid Sigel, Helmut Sigel, y Roland KO Sigel, 11:491-507. Metal Ions in Life Sciences. Dordrecht: Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5179-8_15.
- Heng, Yi Yan, Iqra Asad, Bailey Coleman, Laura Menard, Sarah Benki-Nugent, Faridah Hussein Were, Catherine J. Karr, y Megan S McHenry. 2022. «Heavy Metals and Neurodevelopment of Children in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review». Editado por David M. Lehmann. *PLOS ONE* 17 (3): e0265536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265536>.
- Henn, Birgit Claus, Lourdes Schnaas, Adrienne S. Ettinger, Joel Schwartz, Héctor Lamadrid-Figueroa, Mauricio Hernández-Avila, Chitra Amarasiwardena, et al. 2012. «Associations of Early Childhood Manganese and Lead Coexposure with Neurodevelopment». *Environmental Health Perspectives* 120 (1): 126-31. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003300>.
- Henson, Michael C., y P. Jorge Chedrese. 2004. «Endocrine Disruption by Cadmium, a Common Environmental Toxicant with Paradoxical Effects on Reproduction». *Experimental Biology and Medicine* 229 (5): 383-92. <https://doi.org/10.1177/153537020422900506>.
- Hu, Yi, Limei Chen, Caifeng Wang, Yijun Zhou, Yan Zhang, Yiwen Wang, Rong Shi, Yu Gao, y Ying Tian. 2016. «Prenatal Low-Level Mercury Exposure and Infant Neurodevelopment at 12 Months in Rural Northern China». *Environmental Science and Pollution Research* 23 (12): 12050-59. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6395-9>.
- Irizar, Amaia, Amaia Molinuevo, Ainara Andiarena, Alba Jimeno-Romero, Anne San Román, Karin Broberg, Sabrina Llop, et al. 2021. «Prenatal Manganese Serum Levels and Neurodevelopment at 4 Years of Age». *Environmental Research* 197 (junio): 111172. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111172>.

Joo, Hyunjoo, Jong Hyuk Choi, Eunae Burm, Hyesook Park, Yun-Chul Hong, Yangho Kim, Eun-Hee Ha, Yeni Kim, Bung-Nyun Kim, y Mina Ha. 2018. «Gender Difference in the Effects of Lead Exposure at Different Time Windows on Neurobehavioral Development in 5-Year-Old Children». *Science of The Total Environment* 615 (febrero): 1086-92. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.007>.

Karri, Venkatanaidu, Marta Schuhmacher, y Vikas Kumar. 2016. «Heavy Metals (Pb, Cd, As and MeHg) as Risk Factors for Cognitive Dysfunction: A General Review of Metal Mixture Mechanism in Brain». *Environmental Toxicology and Pharmacology* 48 (diciembre): 203-13. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.016>.

Kim, Byungmi, Surabhi Shah, Hye-Sook Park, Yun-Chul Hong, Mina Ha, Yangho Kim, Boong-Nyun Kim, Yeni Kim, y Eun-Hee Ha. 2020. «Adverse Effects of Prenatal Mercury Exposure on Neurodevelopment during the First 3 Years of Life Modified by Early Growth Velocity and Prenatal Maternal Folate Level». *Environmental Research* 191 (diciembre): 109909. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109909>.

Kim, Yeni, Eun-Hee Ha, Hyesook Park, Mina Ha, Yangho Kim, Yun-Chul Hong, Eui-Jung Kim, y Bung-Nyun Kim. 2013. «Prenatal Lead and Cadmium Co-Exposure and Infant Neurodevelopment at 6 Months of Age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study». *NeuroToxicology* 35 (marzo): 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.11.006>.

Kippler, Maria, Fahmida Tofail, Jena D. Hamadani, Renee M. Gardner, Sally M. Grantham-McGregor, Matteo Bottai, y Marie Vahter. 2012. «Early-Life Cadmium Exposure and Child Development in 5-Year-Old Girls and Boys: A Cohort Study in Rural Bangladesh». *Environmental Health Perspectives* 120 (10): 1462-68. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104431>.

Kothapalli, Chandrasekhar R. 2021. «Differential Impact of Heavy Metals on Neurotoxicity during Development and in Aging Central Nervous System». *Current Opinion in Toxicology* 26 (junio): 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.04.003>.

Kumar, Abhishek, Nitika Singh, Rukmani Pandey, Vivek Kumar Gupta, y Bechan Sharma. 2018. «Biochemical and Molecular Targets of Heavy Metals and Their Actions». En *Biomedical Applications of Metals*, editado por Mahendra Rai, Avinash P. Ingle, y Serenella Medici, 297-319. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_14.

Leong, Yoong Kit, y Jo-Shu Chang. 2020. «Bioremediation of Heavy Metals Using Microalgae: Recent Advances and Mechanisms». *Bioresource Technology* 303 (mayo): 122886. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.122886>.

Leonhard, Megan J., Ellen T. Chang, Anne E. Loccisano, y Michael R. Garry. 2019. «A Systematic Literature Review of Epidemiologic Studies of Developmental Manganese Exposure and Neurodevelopmental Outcomes». *Toxicology* 420 (mayo): 46-65. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.03.004>.

Lin, Ching-Chun, Yu-Chuan Chen, Feng-Chiao Su, Chien-Mu Lin, Hua-Fang Liao, Yaw-Huei Hwang, Wu-Shiun Hsieh, Suh-Fang Jeng, Yi-Ning Su, y Pau-Chung Chen. 2013. «In Utero Exposure to Environmental Lead and Manganese and Neurodevelopment at 2 Years of Age». *Environmental Research* 123 (mayo): 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.003>.

Llop, Sabrina, Ferran Ballester, Mario Murcia, Joan Forn, Adonina Tardon, Ainara Andiarrena, Jesús Vioque, et al. 2016. «Prenatal Exposure to Mercury and Neuropsychological Development

in Young Children: The Role of Fish Consumption». *International Journal of Epidemiology*, noviembre, dyw259. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw259>.

Madison, Jennifer L., Michal Wegrzynowicz, Michael Aschner, y Aaron B. Bowman. 2011. «Gender and Manganese Exposure Interactions on Mouse Striatal Neuron Morphology». *NeuroToxicology* 32 (6): 896-906. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.05.007>.

Marques, Rejane C., José V.E. Bernardi, José G. Dórea, Maria de Fatima R Moreira, y Olaf Malm. 2014. «Perinatal Multiple Exposure to Neurotoxic (Lead, Methylmercury, Ethylmercury, and Aluminum) Substances and Neurodevelopment at Six and 24 Months of Age». *Environmental Pollution* 187 (abril): 130-35. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.01.004>.

Mason, Lisa H., Jordan P. Harp, y Dong Y. Han. 2014. «Pb Neurotoxicity: Neuropsychological Effects of Lead Toxicity». *BioMed Research International* 2014: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/840547>.

Mora, Ana M., Manish Arora, Kim G. Harley, Katherine Kogut, Kimberly Parra, David Hernández-Bonilla, Robert B. Gunier, Asa Bradman, Donald R. Smith, y Brenda Eskenazi. 2015. «Prenatal and Postnatal Manganese Teeth Levels and Neurodevelopment at 7, 9, and 10.5 years in the CHAMACOS Cohort». *Environment International* 84 (noviembre): 39-54. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.07.009>.

Mulware, Stephen Juma. 2013. «Trace Elements and Carcinogenicity: A Subject in Review». *3 Biotech* 3 (2): 85-96. <https://doi.org/10.1007/s13205-012-0072-6>.

Nawrot, Tim, Michelle Plusquin, Janneke Hogervorst, Harry A Roels, Hilde Celis, Lutgarde Thijs, Jaco Vangronsveld, Etienne Van Hecke, y Jan A Staessen. 2006. «Environmental Exposure to Cadmium and Risk of Cancer: A Prospective Population-Based Study». *The Lancet Oncology* 7 (2): 119-26. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70545-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70545-9).

Nišević, Jelena Radić, Igor Prpić, Ivana Kolić, Ksenija Baždarić, Janja Snoj Tratnik, Ingrid Škarpa Prpić, Darja Mazej, Zdravko Špirić, Fabio Barbone, y Milena Horvat. 2019. «Combined Prenatal Exposure to Mercury and LCPUFA on Newborn's Brain Measures and Neurodevelopment at the Age of 18 Months». *Environmental Research* 178 (noviembre): 108682. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108682>.

Parajuli, Rajendra Prasad, Takeo Fujiwara, Masahiro Umezaki, y Chiho Watanabe. 2015. «Home Environment and Cord Blood Levels of Lead, Arsenic, and Zinc on Neurodevelopment of 24 Months Children Living in Chitwan Valley, Nepal». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 29 (enero): 315-20. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.006>.

Prpić, Igor, Ana Milardović, Inge Vlašić-Cicvarić, Zdravko Špirić, Jelena Radić Nišević, Petar Vukelić, Janja Snoj Tratnik, Darja Mazej, y Milena Horvat. 2017. «Prenatal Exposure to Low-Level Methylmercury Alters the Child's Fine Motor Skills at the Age of 18 Months». *Environmental Research* 152 (enero): 369-74. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.10.011>.

Rahman, Zeeshanur, y Ved Pal Singh. 2019. «The Relative Impact of Toxic Heavy Metals (THMs) (Arsenic (As), Cadmium (Cd), Chromium (Cr)(VI), Mercury (Hg), and Lead (Pb)) on the Total Environment: An Overview». *Environmental Monitoring and Assessment* 191 (7): 419. <https://doi.org/10.1007/s10661-019-7528-7>.

Riojas-Rodríguez, Horacio, Rodolfo Solís-Vivanco, Astrid Schilmann, Sergio Montes, Sandra Rodríguez, Camilo Ríos, y Yaneth Rodríguez-Agudelo. 2010. «Intellectual Function in Mexican

Children Living in a Mining Area and Environmentally Exposed to Manganese». *Environmental Health Perspectives* 118 (10): 1465-70. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901229>.

Sall, Mohamed Lamine, Abdou Karim Diagne Diaw, Diariatou Gningue-Sall, Snezana Efremova Aaron, y Jean-Jacques Aaron. 2020. «Toxic Heavy Metals: Impact on the Environment and Human Health, and Treatment with Conducting Organic Polymers, a Review». *Environmental Science and Pollution Research* 27 (24): 29927-42. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09354-3>.

Sharma, Rajesh Kumar, y Madhoolika Agrawal. 2005. «Biological Effects of Heavy Metals: An Overview». *Journal of Environmental Biology* 26 (2 Suppl): 301-13.

Shefa, Syeda T., y Paul Héroux. 2017. «Both Physiology and Epidemiology Support Zero Tolerable Blood Lead Levels». *Toxicology Letters* 280 (octubre): 232-37. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.08.015>.

Smith, Euan, Dorota Gancarz, Allan Rofe, Ivan M. Kempson, John Weber, y Albert L. Juhasz. 2012. «Antagonistic Effects of Cadmium on Lead Accumulation in Pregnant and Non-Pregnant Mice». *Journal of Hazardous Materials* 199-200 (enero): 453-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.11.016>.

Snyder, Russell D. 1971. «Congenital Mercury Poisoning». *New England Journal of Medicine* 284 (18): 1014-16. <https://doi.org/10.1056/NEJM197105062841806>.

Sobin, Christina, Mayra Gisel Flores Montoya, Natali Parisi, Tanner Schaub, Miguel Cervantes, y Rodrigo X. Armijos. 2013. «Microglial Disruption in Young Mice with Early Chronic Lead Exposure». *Toxicology Letters* 220 (1): 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.04.003>.

Tchounwou, Paul B., Clement G. Yedjou, Anita K. Patlolla, y Dwayne J. Sutton. 2012. «Heavy Metal Toxicity and the Environment». En *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, editado por Andreas Luch, 101:133-64. *Experientia Supplementum*. Basel: Springer Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6.

Tellez-Plaza, Maria, Eliseo Guallar, Barbara V. Howard, Jason G. Umans, Kevin A. Francesconi, Walter Goessler, Ellen K. Silbergeld, Richard B. Devereux, y Ana Navas-Acien. 2013. «Cadmium Exposure and Incident Cardiovascular Disease»: *Epidemiology* 24 (3): 421-29. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828b0631>.

Thau, Lauren, Vamsi Reddy, y Paramvir Singh. 2022. «Anatomy, Central Nervous System». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>.

Valent, Francesca, Marika Mariuz, Maura Bin, D'Anna Little, Darja Mazej, Veronica Tognin, Janja Tratnik, et al. 2013. «Associations of Prenatal Mercury Exposure From Maternal Fish Consumption and Polyunsaturated Fatty Acids With Child Neurodevelopment: A Prospective Cohort Study in Italy». *Journal of Epidemiology* 23 (5): 360-70. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20120168>.

Vázquez-Salas, Ruth Argelia, Lizbeth López-Carrillo, José A. Menezes-Filho, Stephen J. Rothenberg, Mariano E. Cebrián, Lourdes Schnaas, Gustavo Freitas de Souza Viana, y Luisa Torres-Sánchez. 2014. «Prenatal Molybdenum Exposure and Infant Neurodevelopment in Mexican Children». *Nutritional Neuroscience* 17 (2): 72-80. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000076>.



Vigeh, Mohsen, Kazuhito Yokoyama, Takehisa Matsukawa, Atsuko Shinohara, y Katsumi Ohtani. 2014. «Low Level Prenatal Blood Lead Adversely Affects Early Childhood Mental Development». *Journal of Child Neurology* 29 (10): 1305-11. <https://doi.org/10.1177/0883073813516999>.

Wu, Xiangyang, Samuel J. Cobbina, Guanghua Mao, Hai Xu, Zhen Zhang, y Liuqing Yang. 2016. «A Review of Toxicity and Mechanisms of Individual and Mixtures of Heavy Metals in the Environment». *Environmental Science and Pollution Research* 23 (9): 8244-59. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6333-x>.

Yang, Xin, XiaoDan Yu, HuanHuan Fu, LuanLuan Li, y TianHong Ren. 2013. «Different Levels of Prenatal Zinc and Selenium Had Different Effects on Neonatal Neurobehavioral Development». *NeuroToxicology* 37 (julio): 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.04.001>.

Yokel, Robert A. 2006. «Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration». Editado por Andrei C. Miu y Oana Benga. *Journal of Alzheimer's Disease* 10 (2-3): 223-53. <https://doi.org/10.3233/JAD-2006-102-309>.

Yu, Xiao-Dan, Jun Zhang, Chong-Huai Yan, y Xiao-Ming Shen. 2014. «Prenatal Exposure to Manganese at Environment Relevant Level and Neonatal Neurobehavioral Development». *Environmental Research* 133 (agosto): 232-38. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.012>.

Yun, Li, Weixing Zhang, y Kejun Qin. 2015. «Relationship among Maternal Blood Lead, ALAD Gene Polymorphism and Neonatal Neurobehavioral Development». *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8 (6): 7277-81.

Zahir, Farhana, Shamim J. Rizwi, Soghra K. Haq, y Rizwan H. Khan. 2005. «Low Dose Mercury Toxicity and Human Health». *Environmental Toxicology and Pharmacology* 20 (2): 351-60. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2005.03.007>.

Zhao, Wenchang, Jinping Cheng, Jinmin Gu, Yuanyuan Liu, Masatake Fujimura, y Wenhua Wang. 2014. «Assessment of Neurotoxic Effects and Brain Region Distribution in Rat Offspring Prenatally Co-Exposed to Low Doses of BDE-99 and Methylmercury». *Chemosphere* 112 (octubre): 170-76. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.04.011>.

Zheng, Wei, Michael Aschner, y Jean-Francois Gherzi-Egea. 2003. «Brain Barrier Systems: A New Frontier in Metal Neurotoxicological Research». *Toxicology and Applied Pharmacology* 192 (1): 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00251-5](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00251-5).

ANEXO I

Tabla 3. Datos extraídos y clasificados por metal de los 22 artículos incluidos en la revisión sistemática sobre exposición prenatal a metales pesados.

	Tipo de muestra	Dosis de exposición	Evaluación neuropsicológica	Efecto observado	Referencia
Plomo					
	Sangre materna	0.35 $\mu\text{mol/L}$ (72.52 $\mu\text{g/L}$)	NBNA	El grupo de neonatos con concentraciones superiores de Pb obtuvieron menores puntuaciones en NANB ($P < 0.05$).	Yun, 2015
	Sangre materna	12.8 $\mu\text{g/L}$, 12.4 $\mu\text{g/L}$, 9.0 $\mu\text{g/L}^1$ (MG)	Korean Child Behavior Checklist	Los niveles de Pb en sangre durante en etapas avanzadas del embarazo se asociaron un aumento de los problemas conductuales en los varones. Los efectos producidos por el Pb mostraron diferencias en función del sexo en las diferentes ventanas de exposición.	Joo, 2018
	Sangre materna y del cordón umbilical	41.5 $\mu\text{g/L}$, 34.4 $\mu\text{g/L}$, 37.9 $\mu\text{g/L}$, 28.6 $\mu\text{g/L}^2$	Harold Ireton Early Child Development Inventory	Niveles relativamente bajos de exposición prenatal a Pb ($< 6.5 \mu\text{g/dL}$) se asociaron con puntuaciones más bajas en las pruebas de neurodesarrollo.	Vigeh, 2014
Mercurio					
	Sangre materna y del cordón umbilical	3.05-3.41 $\mu\text{g/L}$, 5.19-5.63 $\mu\text{g/L}^3$ (mediana)	BSID-II	Los niveles de Hg se asociaron con un desarrollo más rápido en niños, que a su vez se asoció con puntuaciones más bajas en pruebas de desarrollo psicomotor.	Kim, 2020
	Sangre del cordón umbilical	8.8 $\mu\text{g/L}$ (MG)	MSCA	La relación entre los niveles prenatales de Hg y el desarrollo neuropsicológico mostraron ser influidos	Llop, 2017



			por factores nutricionales durante el embarazo, como el consumo de pescado y los niveles de PUFOs.	
Sangre del cordón umbilical	> 5.8 µg/L y < 5.8 µg/L ⁴	BSID-III	No se observaron evidencias de correlación entre los niveles de Hg y el neurodesarrollo a los 18 meses. Los resultados enfatizan la importancia de la influencia común del Hg y los LCPUFA en el neurodesarrollo.	Nišević, 2019
Sangre materna y del cordón umbilical	0.72 µg/L, 1.2 µg/L (MG)	GDS	No se encontraron asociaciones negativas entre la exposición prenatal a bajas concentraciones de Hg y el neurodesarrollo. Dada la baja concentración de Hg y la fuente de procedencia (consumo de pescado), la asociación potencialmente positiva observada entre Hg y el neurodesarrollo podría deberse a los nutrientes provenientes del pescado.	Hu, 2016
Pelo, sangre y orina maternas, sangre del cordón umbilical y leche materna	785 ng/g, 2.15 ng/g, 0.64 ng/g, 3.88 ng/g, 0.18 ng/g (MG)	BSID-III	Los niveles de Hg prenatales no fueron asociados con el neurodesarrollo a los 18 meses.	Valent, 2013
Sangre del cordón umbilical y pelo materno	23.3 µg/L y 4.35 µg/g	NES2 Finger Tapping Test, NES2 Hand-Eye Coordination Test; NES2 CPT; Bender Visual Motor Gestalt Test, WISC-R	Los resultados obtenidos en el “Boston Naming Test” mostraron ser altamente sensibles a la exposición prenatal. Otros efectos neurotóxicos como aquellos relacionados con el	Grandjean, 2014

			subtests, California Verbal Learning Test para niños (traducción al ferocés); Boston Naming Test	procesamiento visoespacial y la memoria se relacionaron principalmente con la exposición postnatal.	
Sangre del cordón umbilical	2.98 ng/g (mediana)	BSID-III		La exposición prenatal a MeHg se asoció significativamente con alteraciones en el desarrollo de la capacidad motriz a los 18 meses.	Prpić, en prensa
Orina de la madre y del lactante, pelo de la madre y del lactante, sangre y leche maternas	0.995 µg/L, 0.716 µg/L, 0.118 µg/g, 0.101 µg/g, 0.635 µg/L, 0.884 µg/L	DDST-II, Evaluación por los padres del estado del desarrollo (PEDS, del inglés Parents' Evaluation of Developmental Status)		Los niveles de MeHg se asociaron con un menor rendimiento en las pruebas de DDST-II.	Al-Saleh, 2016
Manganeso					
Sangre materna	1.50 µg/L	MSCA		No se encontró ninguna asociación entre los niveles de Mn y el rendimiento en ninguna de las escalas MSCA evaluadas. Se observó una asociación positiva significativa en las niñas en las escalas verbal, cuantitativa y cognitiva general.	Irizar, 2021
Dentina	0.43 ⁵⁵ Mn: ⁴³ Ca AUC × 10 ⁴ (mediana)	Pursuit Aiming Test, Luria Nebraska Motor Battery; Tremor and Sway system del CATSYS		Existen ventanas de exposición a Mn específicas en función del sexo en relación con el desarrollo de la función neuromotora.	Chiu, 2017
Sangre del	4.0 µg/L (mediana)	NBNA		El rendimiento en las pruebas neuropsicológicas disminuyó a partir de	Yu, 2014



	cordón umbilical			concentraciones de Mn en sangre superiores a 5.0 µg/L.	
	Dentina	0.5 ⁵⁵ Mn: ⁴³ Ca AUC × 10 ⁴	BASC-2, ADHD-DSM-IV, CPT-II, NEPSY-II Memory for Designs; CAVLT-2; Finger-tapping test, WRAVMA, Luria Nebraska Motor Battery; WISC-IV	Los niveles de Mn se asociaron con peores resultados de comportamiento en sujetos de ambos sexos en edad escolar y una mejor función motora, memoria y/o capacidades cognitivas. Se observaron diferencias en función del sexo en algunos aspectos evaluados.	Mora, 2015
Molibdeno					
	Orina en la madre	45.6 - 54.0 µg/g	PDI, MDI	El aumento de la concentración de Mo en sangre durante el tercer trimestre de embarazo supuso una reducción significativa en los resultados del PDI, y ningún efecto en los de MDI.	Vázquez-Salas, 2014
Co-exposición					
Zn, Se	Sangre del cordón umbilical	Zn: 794.3 µg/L; Se: 63.1 µg/L	NBNA	Los resultados de las pruebas NBNA mostraron resultados decrecientes con respecto a concentraciones de Zn en sangres crecientes a partir de los 794.3 µg/L. Se observó una forma de U invertida con un umbral de 100 mg/L entre el nivel de Se en sangre y el NBNA.	Yang, 2013
Pb, Cd	Sangre materna	Pb: 13.6 y 12.7; Cd: 1.42 y 1.52 ⁵	BSID	Las concentraciones prenatales de Pb y Cd durante el período inicial del embarazo no mostraron ninguna asociación con las puntuaciones del MDI o del PDI. Los niveles de Pb durante el período final del embarazo	Kim, 2013



				estaban inversamente asociados con la puntuación del MDI. La puntuación MDI y PDI de los lactantes con niveles de Cd >1,51 µg/L se asociaron significativamente con el nivel de Pb, mientras que no hubo tales asociaciones en aquellos con niveles de Cd <1,51 µg/L.	
Hg, Pb, Al	Pelo y leche materna	Hg: 1.58, 2.04 µg/g Pb: 10.04, 3.89 µg/L	PDI, MDI	Una mayor concentración de Hg y Pb se asoció con un menor rendimiento en MDI y PDI a los 24 meses de edad.	Marques, 2014
Co, Cu, As, Cd, Sb, Tl, Pb	Orina	Co: 0.54, Cu: 9.08, As: 27.10, Cd: 0.55, Tl: 0.14; Sb: 0.39; Pb: 3.44 (ng/mL)	MSCA; ADHD-DSM-IV	No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición prenatal a los metales estudiados y los resultados de las pruebas MSCA ni la sintomatología de ADHD.	Forns, 2014
Mn, Pb, As, Hg	Sangre del cordón umbilical	Mn: 47.90; Pb: 11.41; As: 4.05; Hg: 12.17 (µg/L)	CDIIT	Los niveles de Mn y Pb por encima del percentil 75 mostraron una asociación significativamente adversa con los resultados global y del lenguaje de las pruebas CDIIT.	Lin, 2013
Pb, As, Zn	Sangre del cordón umbilical	Pb: 20.6; As: 1.33; Zn: 2112 (µg/L)	NBAS III; BSID II; MDI	A diferencia de la NBAS III realizada en recién nacidos, las puntuaciones del BSID II en los bebés de 24 meses no se asociaron con los niveles de Pb, As y Zn en la sangre del cordón umbilical.	Parajuli, 2015

¹Muestras tomadas durante etapas tempranas del embarazo, etapas avanzadas, y en el cordón umbilical, respectivamente.

²Primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre del embarazo y cordón umbilical, respectivamente.



³Medianas respectivas para los dos grupos de sujetos evaluados, en sangre materna y cordón umbilical respectivamente.

⁴Los sujetos fueron divididos en dos grupos, el grupo “expuesto” ($> 5.8 \mu\text{g/L}$) y el grupo “no expuesto” ($< 5.8 \mu\text{g/L}$).

⁵Para cada metal, medidas durante etapas iniciales y avanzadas del embarazo, respectivamente.