

AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

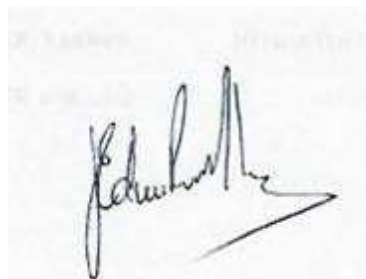
Yo, **Segovia Candela, Ricardo Angel** con DNI 48200835, en mi condición de autor de la tesis presentada para optar el Título Profesional de "Químico Farmacéutico", autorizo a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para reproducir y publicar de manera permanente e indefinida en su repositorio institucional, bajo la modalidad de acceso abierto, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Asimismo, declaro bajo juramento que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud de **5 %** y que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

En señal de conformidad con lo autorizado y declarado, firmo el presente documento a los 03 días del mes de febrero del año 2023.



SEGOVIA CANDELA RICARDO
EDWIN 48200835



DR. RODRIGUEZ LICHTENHELDT JOSE
10734121

¹ Se emite la presente declaración en virtud de lo dispuesto en el artículo 8°, numeral 8.2, tercer párrafo, del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos conducentes a Grados y Títulos – RENATI, aprobado mediante Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU/CD, modificado por Resolución de Consejo Directivo N° 174- 2019-SUNEDU/CD y Resolución de Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD.

AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, **Morales Huaromo, Angélica Cecilia**, con DNI **46091111** en mi condición de autora de la tesis presentada para optar el Título Profesional de "Químico Farmacéutico", autorizo a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para reproducir y publicar de manera permanente e indefinida en su repositorio institucional, bajo la modalidad de acceso abierto, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Asimismo, declaro bajo juramento que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud de **5 %** y que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

En señal de conformidad con lo autorizado y declarado, firmo el presente documento a los 03 días del mes de febrero del año 2023



MORALES HUAROMO, ANGELICA CECILIA
46091111



DR. RODRIGUEZ LICHTENHELDT, JOSE EDWIN
10734121

¹ Se emite la presente declaración en virtud de lo dispuesto en el artículo 8°, numeral 8.2, tercer párrafo, del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos conducentes a Grados y Títulos – RENATI, aprobado mediante Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU/CD, modificado por Resolución de Consejo Directivo N° 174- 2019-SUNEDU/CD y Resolución de Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD.

APlagio EXPOSICIÓN A METALES PESADOS TÓXICOS EN LOS TRASTORNOS

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	zagan.unizar.es Fuente de Internet	2%
2	roderic.uv.es Fuente de Internet	1%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.undac.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	archive.org Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**

**EXPOSICIÓN A METALES PESADOS TÓXICOS EN LOS
TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO Y
CRECIMIENTO EN NIÑOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTORES:

Bach. MORALES HUAROMO, ANGÉLICA CECILIA

<https://orcid.org/0000-0003-4168-9679>

Bach. SEGOVIA CANDELA, RICARDO ANGEL

<https://orcid.org/0000-0003-0727-412X>

ASESOR:

Dr. RODRIGUEZ LICHTENHELDT, JOSE EDWIN ADALBERTO

<https://orcid.org/0000-0003-1876-6496>

LIMA - PERÚ

2023

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo de tesis a mi familia y muchos amigos. Un sentimiento especial de gratitud a mis amados padres, cuyas palabras de aliento y empuje por la tenacidad resuenan y nunca se han separado de mi lado y son muy especiales. Ellos durante los últimos meses, me han alentado con su atención más completa y verdadera para realizar el trabajo de tesis con sinceridad y autoconfianza.

Angélica Cecilia

Este trabajo de tesis está dedicado a mis padres, quien ha sido una fuente constante de apoyo y aliento durante los desafíos en la vida universitaria. Estoy verdaderamente agradecido por tenerlos en mi vida y quienes siempre me han amado incondicionalmente y cuyos buenos ejemplos me han enseñado a trabajar duro por las cosas que aspiro conseguir.

Ricardo Angel

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro agradecimiento hacia la Universidad María Auxiliadora por su amable cooperación y estímulo que nos han ayudado a completar nuestra formación profesional. Al personal administrativo que en todo momento fueron grandes personas con su empatía y amabilidad durante la gestión de los trámites y requisitos solicitados.

Agradecemos al Dr. Rodriguez Lichtenheldt, Jose Edwin Adalberto por su orientación y supervisión constante, así como por proporcionar la información necesaria en relación con el informe final. Su constante orientación y su voluntad de compartir sus vastos conocimientos en gran profundidad, nos han hecho comprender el contexto actual de la problemática del tema tratado.

A nuestros maestros, su dinamismo, visión, sinceridad y motivación nos han inspirado profundamente. Nos han enseñado la metodología para llevar a cabo la investigación y para presentar el trabajo de investigación con la mayor claridad posible. Ha sido un gran privilegio y un honor trabajar y estudiar bajo su dirección.

Por último, nuestro agradecimiento a todos los profesionales Químicos Farmacéuticos del ámbito de la investigación, que nos han apoyado de forma anónima pero valiosa, para concluir el trabajo de investigación directa o indirectamente, especialmente en los datos de las revisiones sistemáticas y en el diseño de los instrumentos. No habría sido posible la finalización del presente, sin el amable apoyo de ellos.

Angélica Cecilia

Ricardo Angel

ÍNDICE GENERAL

	Páginas
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	6
II.1. Enfoque y diseño de la investigación	6
II.2. Población, muestra y muestreo	6
II.3. Variables de la investigación	8
II.4. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos	9
II.5. Plan metodológico para la recolección de datos	9
II.6. Procesamiento del análisis estadístico	10
II.7. Aspectos éticos	10
III. RESULTADOS	11
IV. DISCUSIÓN	34
IV.1. Discusión	35
IV.2. Conclusiones	40
IV.3. Recomendaciones	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	54

ÍNDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Países incluidos en la revisión sistemática	14
Tabla 2. Características de los artículos: Tipo del estudio, medida del efecto y técnica analítica	16
Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a los metales pesados tóxicos en los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños	23

ÍNDICE DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos	11
Figura 2. Bases de datos electrónicos	12
Figura 3. Ubicación de los metales pesados tóxicos	13
Figura 4. Porcentajes de países incluidos en la revisión sistemática	15
Figura 5. Tipo de estudio: Transversal, cohorte y casos y controles	17
Figura 6. Medida del efecto neurodesarrollo y crecimiento en niños	17
Figura 7. Técnicas analíticas	19

ÍNDICE DE ANEXOS

	Páginas
ANEXO A: Operacionalización de variables	55
ANEXO B: Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos	56

RESUMEN

Objetivo: Revisar sistemáticamente la evidencia sobre la exposición a metales pesados tóxicos en los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños.

Materiales y métodos: El presente estudio es de enfoque cualitativo y diseño observacional. Se utilizó la estrategia de ubicación de tres bases de datos (PubMed, Scopus y Google académico), la búsqueda de la lista de referencias de los artículos seleccionados y la literatura científica, se introdujeron en esta revisión artículos desde enero 2011 hasta diciembre del 2021.

Resultados: Cuarenta y dos artículos que evaluaban los efectos de los elementos metálicos sobre el neurodesarrollo y el crecimiento en niños cumplían los criterios de inclusión: el 26% examinaron al mercurio, 21% arsénico, 17% plomo, 12% manganeso, 10% cadmio, 5% cobalto, 5% talio, cromo 2% y 2% titanio. El diseño de estudio más común fue de tipo transversal (n=19); en 18 estudios de cohortes, y 5 estudios de casos y controles.

Conclusiones: Esta revisión sistemática proporciona evidencias convincentes de que la exposición a metales pesados tóxicos, se asocia negativamente con el neurodesarrollo infantil, especialmente con las habilidades cognitivas y motoras, asimismo, afecta negativamente el crecimiento longitudinal de los niños.

Palabras claves: *Arsénico, mercurio, metales pesados, neurodesarrollo, revisión sistémica.*

ABSTRACT

Objective: To systematically review the evidence on toxic heavy metal exposure in neurodevelopmental and growth disorders in children.

Materials and methods: The present study is qualitative in approach and observational in design. We used the strategy of locating three databases (PubMed, Scopus and Google scholar), searching the reference list of selected articles and scientific literature, articles from January 2011 to December 2021 were introduced in this review.

Results: Forty-two articles evaluating the effects of metallic elements on neurodevelopment and growth in children met the inclusion criteria: 26% examined mercury, 21% arsenic, 17% lead, 12% manganese, 10% cadmium, 5% cobalt, 5% thallium, 2% chromium and 2% titanium. The most common study design was cross-sectional (n=19); in 18 cohort studies, and 5 case-control studies.

Conclusions: This systematic review provides convincing evidence that exposure to toxic heavy metals is negatively associated with children's neurodevelopment, especially cognitive and motor skills, and negatively affects children's longitudinal growth.

Key words: *Arsenic, heavy metal, mercury, neurodevelopment, systematic review*

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos ha aumentado la preocupación por el medio ambiente y la salud pública como consecuencia de la contaminación por metales pesados tóxicos¹. La exposición humana a estos metales también va en aumento debido a sus crecientes aplicaciones en la fabricación, la agricultura, los hogares y la tecnología. Aunque los metales pesados tóxicos existen de forma natural, las actividades humanas como la minería, la fundición, la agricultura y la fabricación contribuyen significativamente a su liberación en el medio ambiente².

Se ha observado que las implicaciones de los metales pesados tóxicos con respecto a la salud de los niños son más graves en comparación con los adultos. Las consecuencias nocivas del elemento en la salud de los niños incluyen retraso mental, trastornos neurocognitivos, trastornos del comportamiento, problemas respiratorios, cáncer y enfermedades cardiovasculares³.

El Comité Consultivo para la Prevención de la Intoxicación por plomo (Pb) en la Infancia encontró que no hay un nivel de Pb seguro, se informa que el Pb en sangre inferior a 5-10 µg/dL puede afectar al desarrollo de la enfermedad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁴. Estudios se han centraron en la exposición prenatal a bajas dosis de metilmercurio (MeHg) en poblaciones con un consumo frecuente de pescado. Los estudios de las Islas Feroe y Nueva Zelanda indicaron algún tipo de deterioro en las funciones neurocognitivas⁵.

El mercurio (Hg) es una potente sustancia química neurotóxica. Los niños no nacidos (fetos) son el grupo de población más susceptible, ya que la exposición proviene principalmente del pescado de la dieta de la madre. La ingesta dietética tolerable de Hg en forma de MeHg se supera entre las subpoblaciones que consumen grandes cantidades de pescado, por ejemplo, en Escandinavia, Norteamérica y Francia⁶.

En otras investigaciones, los trastornos del neurodesarrollo infantil sobre niños canadienses con un trastorno no especificado relacionado con el autismo reveló niveles elevados de Pb y otros metales pesados en la orina⁷. En niños kuwaitíes, se informó de elevaciones significativas de Hg fueron 15 veces mayores que en los controles⁸. Asimismo, la asociación entre la prevalencia del autismo en 1184

distritos escolares de Texas (EE.UU.) y la liberación local de Hg en el medio ambiente, había un aumento aproximadamente el 61% en la tasa de autismo⁹.

Los niños expuestos a metales pesados tóxicos fueron reclutados que vivían alrededor de fundiciones no ferrosas en Francia, la República Checa y Polonia que contaminan el medio ambiente pueden causar efectos leves en los sistemas dopaminérgicos de los niños¹⁰.

En el Perú, según la investigación de Source International evidenció que los niños que residen en Paragsha, pueblo minero, en Cerro de Pasco, están gravemente afectados por arsénico (As), Pb y cadmio (Cd), elementos tóxicos que perjudican su salud y su desarrollo cognitivo¹¹.

El centro nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades del Ministerio de Salud indicó que 4,085 niños de entre 0 y 11 años estuvieron expuestos a metales pesados tóxicos en el 2018. La mayor parte de los niños expuestos se encuentran en la región Cerro de Pasco, Junín, Madre de Dios, Huancavelica, Apurímac, Cajamarca y Loreto¹². En una situación específica, en La Oroya, en el peor momento de perjuicio por la actividad de la refinera, el 99% de niños tenía Pb en la sangre¹³.

Por lo tanto, existe la necesidad de generar conocimiento conciso que pueda guiar la implementación de contramedidas para mitigar las complicaciones de salud en los niños derivadas de la exposición a metales pesados tóxicos.

El marco teórico destaca que los metales pesados se definen como elementos metálicos que tienen una densidad relativamente alta en comparación con el agua¹⁴. Los metales pesados incluyen metaloides, como el As, Cd, el Hg o el Pb, pueden ser agudos o gravemente perjudiciales para la salud y el medio ambiente incluso a bajas concentraciones¹⁵.

En las aguas subterráneas y los riesgos ecológicos para la salud, un estudio reveló la presencia de los metales pesados en las aguas subterráneas con un orden de dominancia medio de $Fe > Zn > Sr > Mn > Cr > Pb > Ni > Cu > Cd$ donde las concentraciones medias de los carcinógenos, Pb y Fe excedieron sus límites máximos permisibles¹⁶.

Los metales pesados tóxicos no son degradables, el suelo y el polvo urbano sirven gradualmente como sumideros y fuentes críticas de contaminantes en el

ecosistema urbano¹⁷. Se sabe que los metales pesados tóxicos son perjudiciales para la salud a través de varias vías que incluyen la ingestión, la inhalación y el contacto dérmico¹⁸.

Los niños están expuestos a metales pesados y se han documentado los riesgos para la salud (de 7 a 12 años) que viven cerca de un área contaminada típica por múltiples vías de exposición. Más aún, la ingestión de alimentos es la principal vía de exposición de los niños a los metales pesados tóxicos¹⁹.

Los trastornos del neurodesarrollo infantil (TNI) están causados por un desarrollo atípico del cerebro y dan lugar a problemas cognitivos, neuropsiquiátricos o motores²⁰. Los TNI representan una gama muy amplia de problemas neurológicos y psiquiátricos, entre los que se incluyen esquizofrenia, trastorno del espectro autista u otros trastornos del aprendizaje²¹.

Los hallazgos de la gran mayoría (74 %) de los estudios sugieren que el mercurio es un factor de riesgo del trastorno del espectro autista especialmente en la población infantil²².

El crecimiento es un proceso biológico natural que depende de una serie de factores como la dieta, los determinantes genéticos, el equilibrio hormonal y la presencia o ausencia de enfermedades crónicas²³. El estado general de salud de un niño o adolescente puede monitorearse mediante mediciones de la altura corporal²⁴. Una evaluación de la altura del cuerpo de un niño es importante para prevenir anomalías en el desarrollo, ya que la baja estatura en un niño aparentemente sano puede ser indicativa de una enfermedad no diagnosticada²⁵.

Los antecedentes internacionales se distinguen la investigación de Cai et al. (2019) en China, evaluaron los riesgos para la salud de los metales pesados tóxicos en niños. Los resultados mostraron que los riesgos para la salud de los niños locales en el área afectada por la fundición fueron 30.25 veces más altos que el nivel aceptable de 1, y la mayoría de los riesgos se debieron al Cd (46 %), As (27 %) y Pb (20 %). Los estudiosos concluyen que las actividades de fundición de cobre en la provincia de Hubei, sin una gestión ambiental eficaz en el pasado, han dado lugar a la liberación de grandes volúmenes de metales pesados tóxicos en el medio ambiente²⁶.

Santra et al. (2018) en India, evaluaron la relación entre los niveles sanguíneos de Pb, Cd, As y Hg, con la pérdida auditiva neurosensorial en niños de uno a diez años. Los resultados encontraron una concentración de Pb en sangre significativamente mayor en niños con pérdida auditiva (53.2 mg/L) en comparación con controles sanos (38.4 mg/L). Los investigadores concluyen que los niveles de Pb en la sangre de los niños ≥ 50 mg/L en comparación con los niveles < 10 mg/L se asociaron con una mayor probabilidad de pérdida auditiva²⁷.

Tan et al. (2018) en Malasia, determinaron las concentraciones de metales pesados tóxicos y sus fuentes potenciales en el polvo de las aulas recolectado de las palmas de las manos de los niños. Los resultados que se encontraron en las palmas de las manos de los niños se muestra en el siguiente orden: Zn ($1.25E+01$ $\mu\text{g/g}$) > Cu ($9.59E-01$ $\mu\text{g/g}$) > Ni ($5.34E-01$ $\mu\text{g/g}$) > Cr ($4.72E-02$ $\mu\text{g/g}$) > Co ($2.34E-02$ $\mu\text{g/g}$) > As ($1.77E-02$ $\mu\text{g/g}$) > Cd ($9.60E-03$ $\mu\text{g/g}$) > Pb ($5.00E-03$ $\mu\text{g/g}$). Los investigadores concluyen que la evaluación del riesgo para la salud mostró que no se encontraron riesgos potenciales no cancerígenos y cancerígenos para los niños en la zona de estudio²⁸.

De acuerdo a los antecedentes nacionales, Carhuas (2022) en Cerro de Pasco, identifico y determino la relación que existe entre los beneficios económicos y la reducción de Pb en sangre de la población infantil de menores de 9 años en una zona expuesta a contaminantes tóxicos en el distrito Simón Bolívar. Los resultados resaltan que los beneficios económicos totales calculados es un gran aporte económico y beneficiario a favor de la población infantil perjudicada. El autor concluye que existe evidencia relación entre el beneficio económico y la reducción de Pb en sangre de la población menor a 9 años²⁹.

Huaman (2019) en Cerro de Pasco, evaluó el nivel de contaminación por metales pesados en muestras de cabello de la población infantil residente en el centro poblado de Paragsha. Los resultados señalan que la concentración Pb fue 3.6 mg/kg, Mn 2.12 mg/kg y arsénico 0.39 mg/kg. El autor concluye que los metales pesados identificados son un peligro latente en niños³⁰.

Perez (2018) en Lima, determino el nivel de conocimiento de las madres sobre contaminación por Pb en niños de 3 a 5 años de la I.E.I. Inmaculada Virgen de Guadalupe. Los resultados obtenidos demuestran que el 58% de las madres tienen un nivel de conocimiento bueno sobre contaminación por Pb. La autora

concluye que si bien el conocimiento es bueno, aún falta mejorar las actitudes y prácticas³¹.

El presente trabajo de investigación se justifica desde el punto de vista teórico, de generar nuevos conocimientos ante los vacíos de investigación sobre los efectos en el desarrollo neurológico y crecimiento en niños asociados a la exposición de metales pesados tóxicos. Asimismo, creemos que es una responsabilidad ética y social de la sociedad civil, de la profesión de salud y de la industria de difundir ampliamente entre el público en general lo que se sabe sobre las fuentes de exposición a metales pesados tóxicos y sus efectos adversos en la salud.

Se justifica desde la óptica práctica que la evidencia obtenida de esta revisión sistemática apunta a los efectos adversos en el desarrollo neurológico de la exposición a metales pesados en niños, especialmente para los resultados cognitivos, conductuales y motores. Esta información es crítica para evaluar la exposición y los déficits neurológicos para futuras revisiones del sistema regulatorio. Por lo tanto, puede ser una referencia útil para la prevención y el tratamiento, además de reducir la exposición innecesaria a los metales tóxicos.

El objetivo general es revisar sistemáticamente la evidencia sobre la exposición a metales pesados tóxicos en los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

II.1. Enfoque y diseño de la investigación

El presente estudio es de enfoque cualitativo, porque proporciona una visión y comprensión del entorno del problema. Es un método de investigación no estructurado y exploratorio que obtiene una visión y una comprensión de fenómenos mediante la recopilación y el estudio intensivo de datos narrativos. Asimismo, enlaza las ciencias naturales como las sociales para explicar los fenómenos con teorías confirmables derivadas de supuestos comprobables³².

De diseño observacional, porque los efectos de un factor de riesgo, las pruebas de diagnóstico, los tratamientos u otras intervenciones se investigan en un entorno natural sin ninguna manipulación experimental. En la mayoría de los estudios observacionales, hay solo unos pocos criterios de inclusión y exclusión predefinidos y los investigadores tienen la intención de describir lo que realmente está sucediendo, en la medida en que la calidad de los datos lo permita. Los estudios observacionales también permiten el examen de múltiples comparaciones de tratamientos³³.

Asimismo es una revisión sistemática, porque reúne e integra información exhaustiva de la investigación sobre un tema, para extraer conclusiones sobre el estado de la evidencia. Es una investigación metódica y estudios cualitativos que suelen adoptar la forma de metasíntesis, que implica la integración de los resultados de la investigación cualitativa sobre un tema específico que son a su vez síntesis interpretativas de información narrativa³⁴.

II.2. Población, muestra y muestreo

Se identificaron un total de 109 citas relevantes de las bases de datos electrónicas. Después de seleccionar y leer el texto completo de los artículos, se incluyeron como muestra representativa 42 artículos en la revisión sistemática sobre los efectos de los metales pesados tóxicos en el neurodesarrollo y crecimiento en niños.

Esta revisión sistemática fue diseñada y realizada de acuerdo con las pautas proporcionadas de la herramienta PICO (del castellano, Población, Intervención, Comparación, Resultados). Porque es un método para realizar

búsquedas bibliográficas prácticas basadas en evidencia para mejorar la calidad de las intervenciones y programas de educación para la salud nuevos y existentes³⁵.

Cuando se aplica el tema de investigación, al ser de naturaleza cualitativa el uso del enfoque PICO es más válido. Los investigadores se aseguraron de que las propuestas de investigación fueran claras lógicas y relevantes para el estudio, así como en la selección de los artículos de investigación a la hora de formular los criterios de elegibilidad.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en web utilizando la lógica de búsqueda avanzada para identificar artículos calificados que cumplen con criterios específicos.

A continuación, se observa los criterios de inclusión y exclusión:

Criterio de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Estudios originales descriptivos, experimentales y clínicos	Artículos de opinión, y comunicaciones científicas
Intervención	Estudios de metales pesados tóxicos	Otras investigaciones no relacionado a los metales pesados tóxicos
Acceso	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital o papel a través de bibliotecas de universidades	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital o bibliotecas
Población	Arsénico (As), cadmio (Cd), cromo (Cr), manganeso (Mn) mercurio (Hg), plomo (Pb), talio (Tl) y titanio (Ti)	Metales químicos no pesados ni tóxicos
Periodo temporal	De enero del 2011 hasta diciembre del 2021	Estudios publicados antes de diciembre 2010
Idioma de publicación	Inglés, Español y Portugués	Idiomas distintos a los mencionados
Bases de datos	Googlea académico, Pubmed y Scopus	Cualquier otra base de datos no relacionada con la temática

II.3. Variables de la investigación

V1: Metales pesados tóxicos

Definición conceptual: Ciertos metales pesados a saber el arsénico (As), el cadmio (Cd), el cromo (Cr)(VI), el mercurio (Hg) y el plomo (Pb) son toxinas sin umbral y pueden ejercer efectos tóxicos en concentraciones muy bajas. Estos se conocen como los metales pesados más problemáticos y como metales pesados tóxicos. Varias actividades industriales y algunos procesos naturales son responsables de su alta contaminación en el medio ambiente y en la salud³⁶.

Definición operacional: La exposición a metales pesados tóxicos sobre la salud en niños, se realizará una revisión sistemática en el período comprendido entre enero del 2011 hasta diciembre del 2021. Para encontrar los artículos relevantes, se utilizará las bases de datos científicas, principalmente PubMed, Scopus y Google scholar.

V2: Trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños

Definición conceptual: El neurodesarrollo es una interrelación dinámica entre los procesos genéticos, cerebrales, cognitivos, emocionales y conductuales a lo largo de la vida del desarrollo. La interrupción significativa y persistente de este proceso dinámico a través del riesgo ambiental y genético puede conducir a trastornos del desarrollo neurológico y discapacidad, especialmente en niños que viven en la pobreza se ven afectados de manera desproporcionada³⁷.

La falta de crecimiento y el retraso en el desarrollo son manifestaciones típicas en niños con deficiencia grave. La baja estatura puede ser fuente de angustia física y emocional en la niñez³⁸.

Definición operacional: Se realizará búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scopus y Google académico, para confirmar los estudios publicados desde enero 2011 hasta diciembre del 2021 sobre la relación entre la los metales pesados tóxicos y los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños. La pregunta de investigación se generó fusionando palabras clave que representan los componentes de exposición y resultado de acuerdo con la guía PICO.

II.4. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos

La técnica que se utilizó durante la recolección de datos fue la revisión crítica de artículos científicos. Asimismo, se desarrolló de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el modelo de Sarihi et al. (2021)³⁹, la misma que fue adaptada, modificada y actualizada.

En cuanto al instrumento se tomó en cuenta el algoritmo de búsqueda de información (véase anexo B).

II.5. Plan metodológico para la recolección de datos

La revisión abarcó el siguiente procedimiento:

1. Planteamiento de la pregunta de revisión: Se planteó las proposiciones específicas de acuerdo con cada variable definida.
2. Criterios de inclusión y exclusión: A partir de cada variable se estableció los siguientes criterios de inclusión y exclusión según el análisis PICO (Población, Intervención, Comparación y Outcomes o resultados):

a. Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica publicada en los últimos diez años; para ello se consultó las bases de datos mencionadas en los criterios de inclusión. Además, se desarrolló búsquedas en otros sistemas de información local como revistas científicas, bibliotecas de las universidades públicas y privadas nacional e internacional empleando como palabras claves: "metales tóxicos" "metales pesados" "envenenamiento por metales pesados" "toxicidad por metales", "neurodesarrollo", "crecimiento".

b. Evaluación de la calidad, heterogeneidad y síntesis de la información

Una vez seleccionados los estudios se procedió de la siguiente manera:

- (i): La clasificación de datos fue realizada de forma independiente por los autores utilizando un formulario de extracción de datos
- (ii): Los datos extraídos se comparó para todos los estudios incluidos y los desacuerdos se resolverá oportunamente. La información extraída de cada estudio se describió en el protocolo

(iii) : Se evaluó los sesgos de cada estudio pudiendo identificar la calidad de la evidencia disponible. Los datos fueron doblemente verificados antes de realizar el análisis, para evitar errores

c. Interpretación de los resultados

Se discutió entre los resultados que se encontró, lo que mayoritariamente se identificó, casos extraordinarios, características llamativas a destacar de algún estudio o cuando el investigador consideró que los estudios sean elegibles, pero no el otro, se debatió los estudios para llegar a una decisión por consenso. Las conclusiones se relacionan con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones no respaldadas suficientemente por los datos disponibles.

II.6. Procesamiento del análisis estadístico

Se evaluó la calidad de las investigaciones fundamentalmente a una estadística básica de análisis de los resultados a través de cantidades, porcentajes, tablas y figuras, vertidos desde los estudios seleccionados. Aún más, se llevó a cabo sobre la naturaleza y la combinación de diferentes estudios.

II.7. Aspectos éticos

El presente estudio se ejecutó aplicando la investigación sin riesgo, es decir, estudios en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Solo se consideró la revisión sistemática que pueden proporcionar buena evidencia para guiar las decisiones en situaciones de controversias.

RESULTADOS

En seguida, se muestran los resultados del estudio: Exposición a metales pesados tóxicos en los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños: una revisión sistemática de la evidencia disponible.

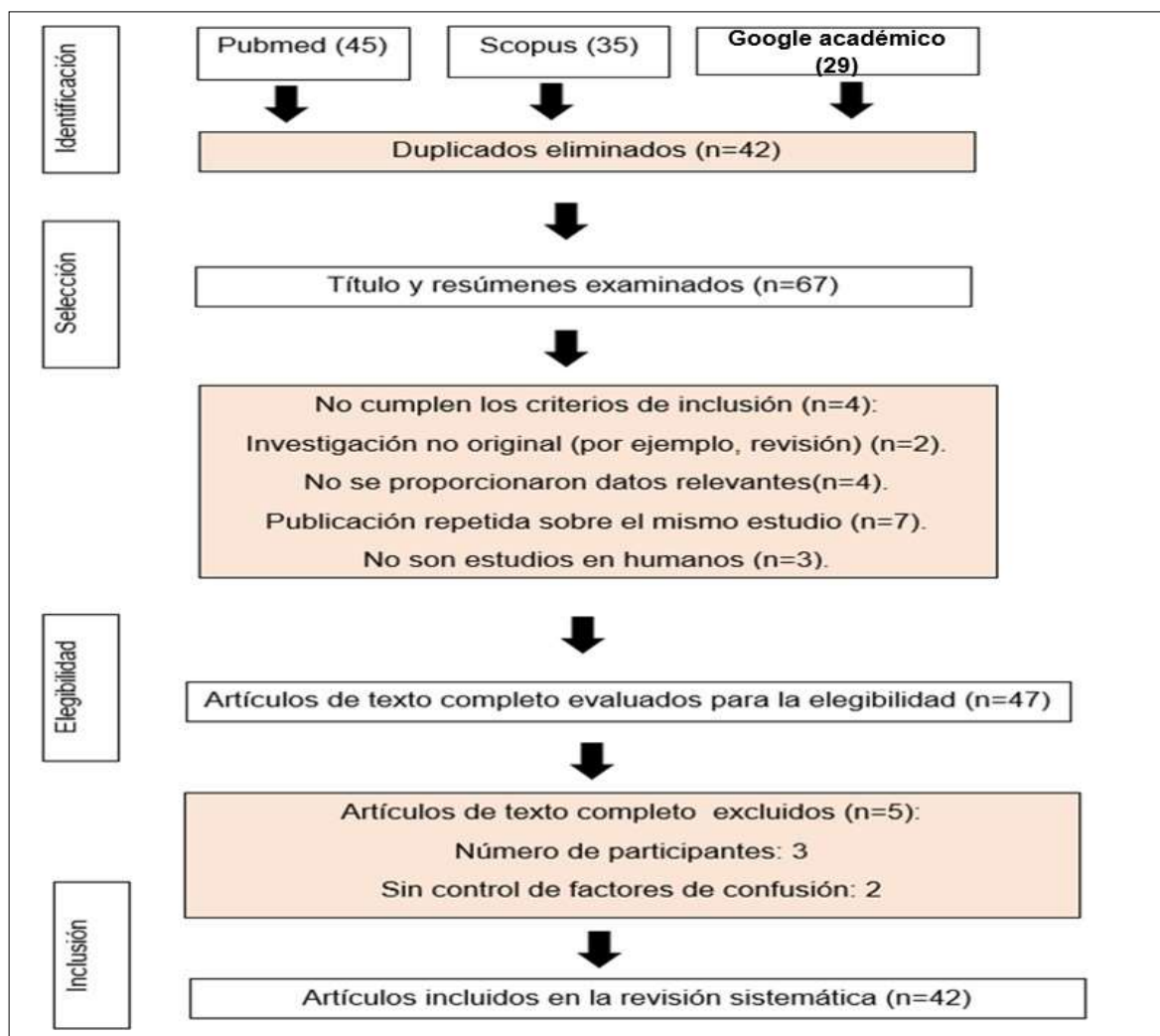


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos

Fuente: Elaborado por los autores

En la Figura 1, se identificaron 109 citas potencialmente relevantes de las bases de datos electrónicas. Después de eliminar las duplicaciones, se realizó una primera revisión del título y el resumen en 67 citas. Después de examinar los títulos y los resúmenes, se evaluó la elegibilidad de 47 citas mediante la lectura del texto completo. Después de leer el texto completo de los artículos, se incluyeron 42 artículos en la revisión sistemática sobre los efectos de los metales pesados tóxicos en el neurodesarrollo y crecimiento en niños.

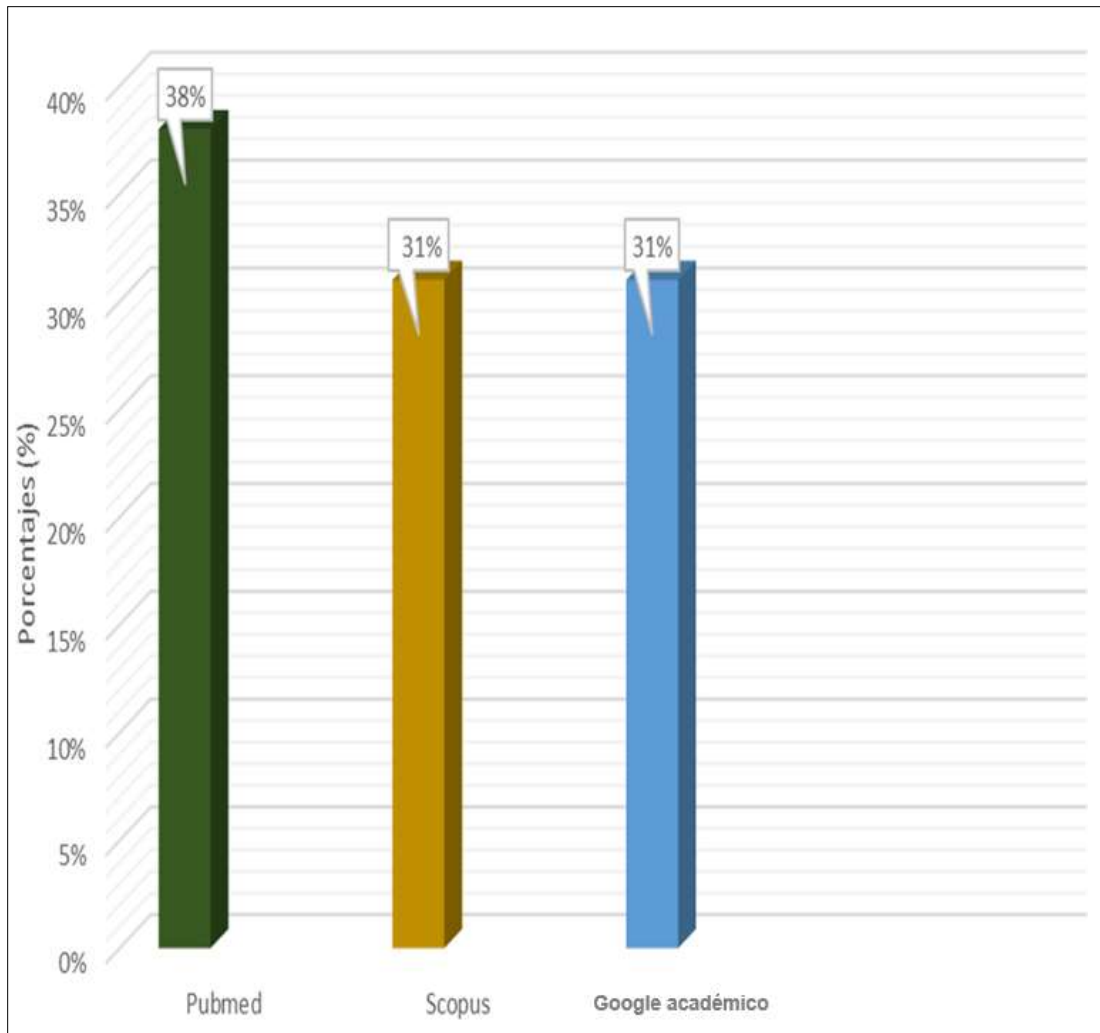


Figura 2. Bases de datos electrónicas

Fuente: Elaborado por los autores

En la Figura 2 se observa la utilización de las bases de datos electrónicas en PubMed (38%, n=16), Scopus (31%, n=13) y Google académico (31%, n=13) para identificar la lista inicial de artículos para su posible inclusión. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante agosto 2022, utilizando las combinaciones de términos de búsqueda, con algunos resultados que aparecen en más de una consulta, como era de esperar.

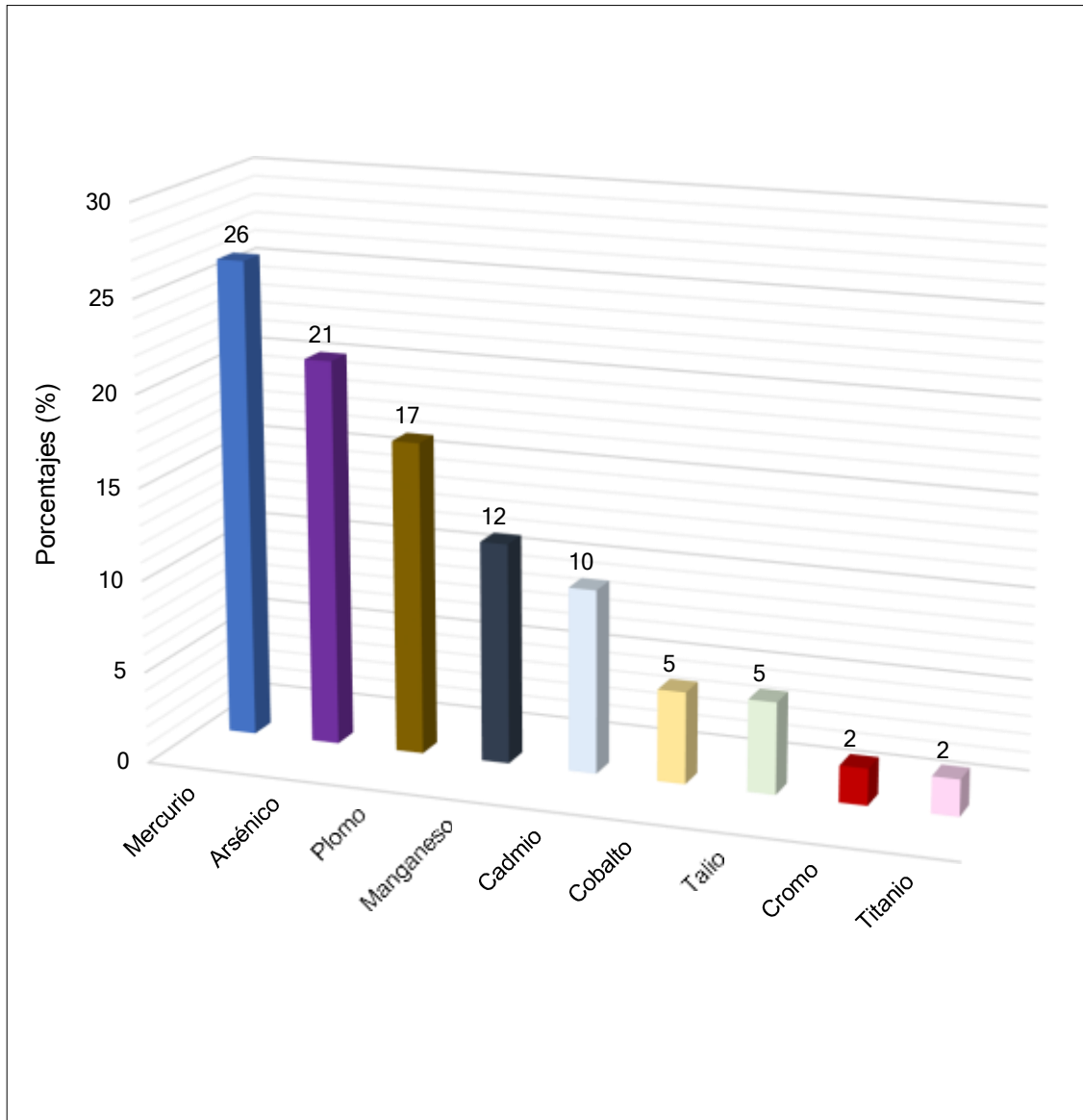


Figura 3. Ubicación de los metales pesados tóxicos

Fuente: Elaborado por los autores

En la Figura 3, se observa la revisión que abordaron 9 metales pesados tóxicos, entre ellos, arsénico 21% (n=9), cadmio 10% (n =4), cobalto 5% (n =2), cromo 2% (n = 1), manganeso 12% (n=5), mercurio 26% (n=11), plomo 17% (n=7), talio 5% (n=2) y titanio 2% (n=1). Paralelamente, se ofrece información básica sobre la cantidad porcentual mayor, representada por mercurio, arsénico y plomo. Además la presencia menor del cromo y titanio.

Nº	Países	Frecuencia	Porcentaje (%)
1.	España	7	17
2.	China	5	12
3.	Taiwán	5	12
4.	Bangladesh	3	8
5.	Estados Unidos	3	8
7.	Brasil	2	6
8.	Congo	2	6
9.	Noruega	2	6
10.	Arabia Saudita	1	2
11.	Corea del Sur	1	2
12.	Grecia	1	2
13.	Italia	1	2
14.	Irak	1	2
15.	Jamaica	1	2
16.	Japón	1	2
17.	México	1	2
16.	Nepal	1	2
19.	Polonia	1	2
20.	Turquia	1	2
21.	Uruguay	1	2
22.	Zimbabue	1	2
Total		42	100.0

Tabla 1. Países incluidos en la revisión sistemática

Fuente: Elaborado por los autores

En la Tabla 1 y Figura 4 incluye los 42 estudios en diferentes países. En el continente de América se logró ubicar 5 estudios, África 2, en Europa 5 y en Asia 9. En ese sentido, en 7 estudios se realizaron en España (12%), luego 5 estudios en China y Taiwán (12%), a continuación, 3 en Bangladesh y Estados Unidos (8%), luego, 2 en Brasil, Congo y Noruega (8%). Mientras tanto, Arabia Saudita, Corea del Sur, Grecia, Italia, Irak, Jamaica, Japón, México, Nepal, Polonia, Turquía, Uruguay y Zimbabue, en todos ellos se realizaron una investigación que represento en cada país el 2%. El año de publicación osciló entre 2011 y 2021.

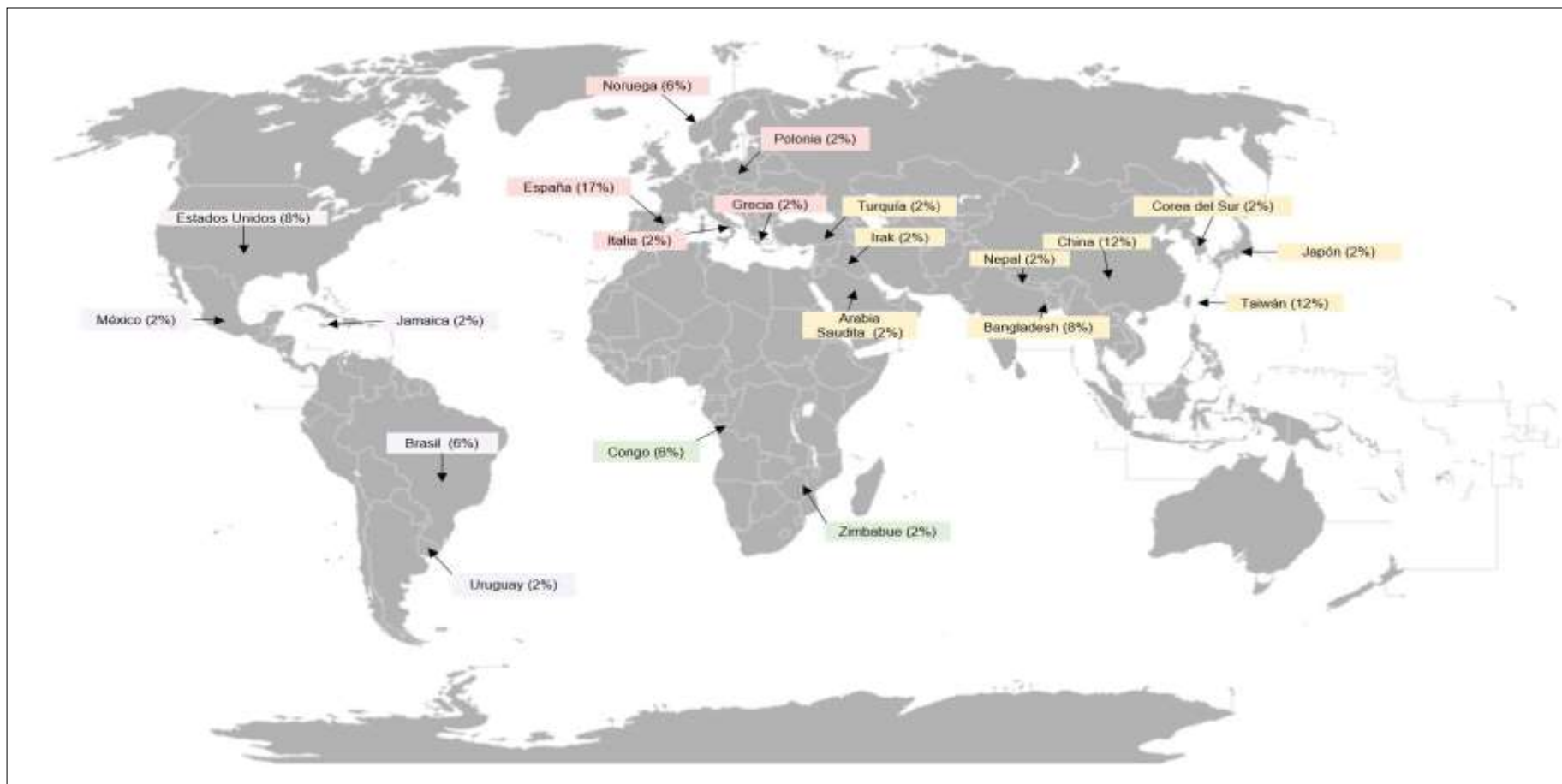


Figura 4. Porcentajes de países incluidos en la revisión sistemática

Fuente: Elaborado por los autores

<i>Tipo de estudio</i>	As=9	Cd=4	Co=2	Cr=1	Mn=5	Hg=11	Pb=7	Tl=2	Ti=1	Total
Estudio transversal	5	1	1	1	3	3	4	0	1	19
Estudio de cohorte	2	2	1	0	1	8	2	2	0	18
Casos y controles	2	1	0	0	1	0	1	0	0	5
<i>Medida del efecto</i>										
Neurodesarrollo	8	4	1	1	5	10	6	1	1	37
Crecimiento	1	0	1	0	0	1	1	1	0	5
<i>Técnica analítica</i>										
Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo	4	3	2	1	3	2	3	2	1	21
Espectrometría de absorción atómica	0	1	0	0	2	5	3	0	0	11
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Microscopio electrónico de barrido	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Método de espectrometría de absorción atómica por vapor frío	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
Voltamperometría (LeadCare® II)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

Tabla 2. Características de los artículos: Tipo del estudio, medida del efecto y técnica analítica

Fuente: Elaborado por los autores

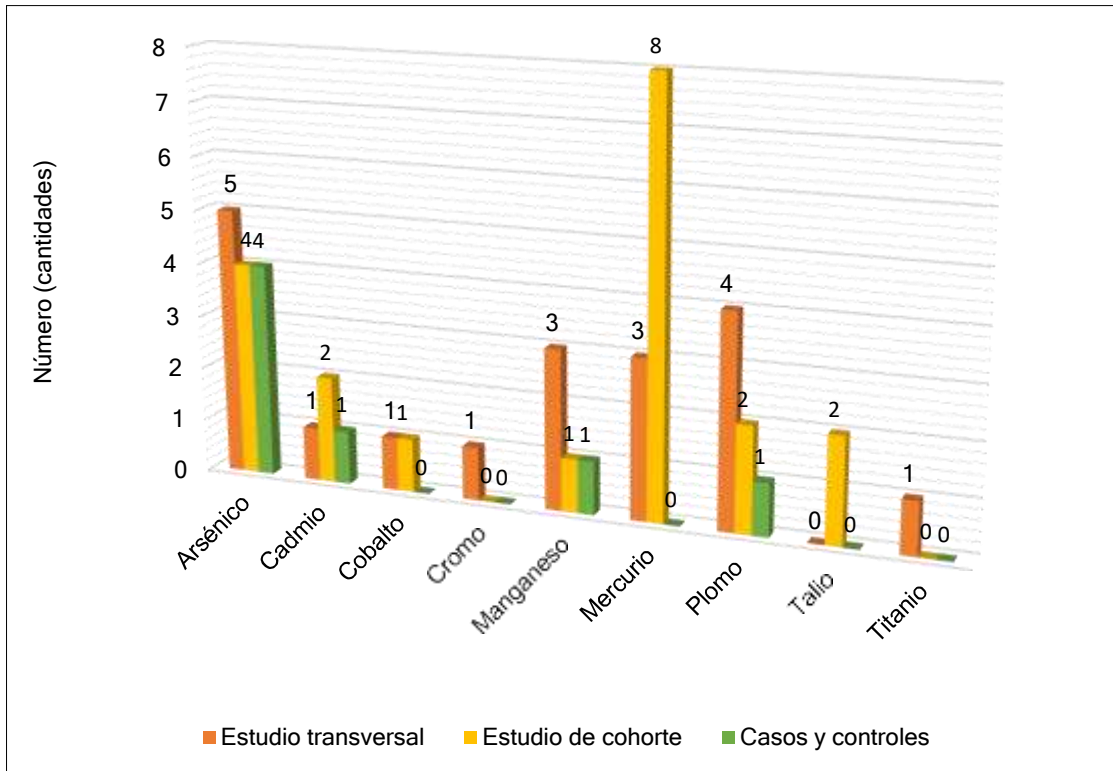


Figura 5. Tipo de estudio: Transversal, cohorte y casos y controles

Fuente: Elaborado por los autores

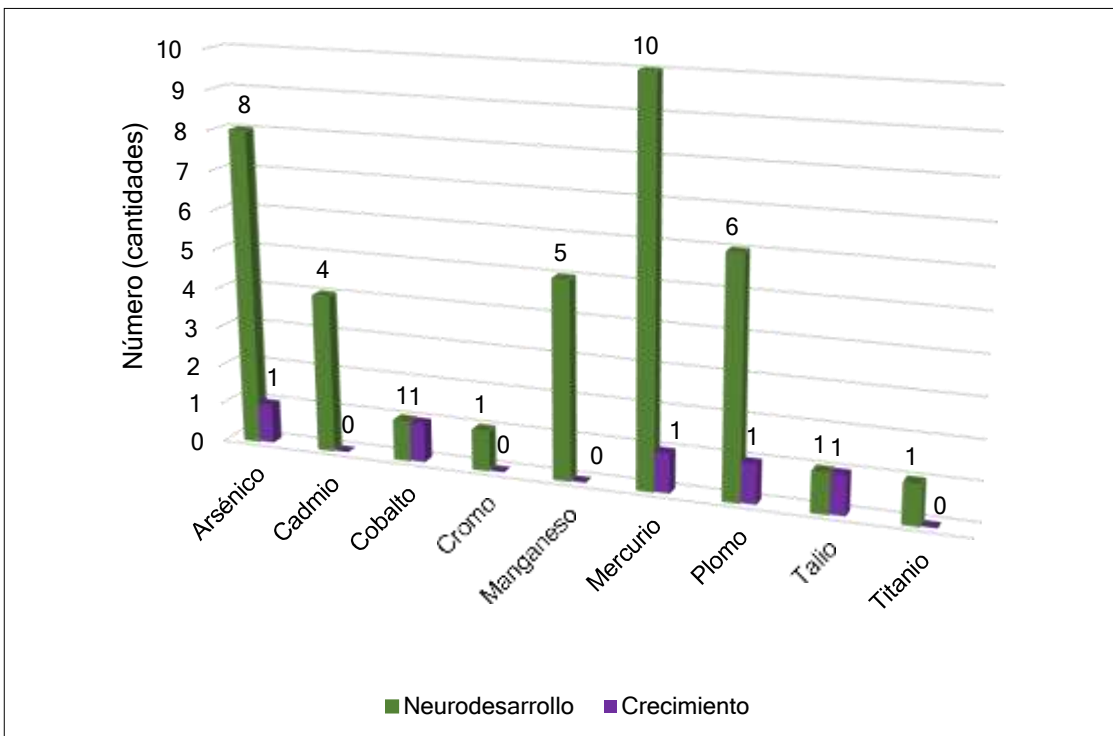


Figura 6. Medida del efecto neurodesarrollo y crecimiento en niños

Fuente: Elaborado por los autores

En la Tabla 2 se resume las características de los artículos: Tipo del estudio, medida del efecto y técnica analítica. En esa misma línea, en la Figura 5, el diseño de estudio más común fue de tipo epidemiológico transversal (n = 19); en 18 fueron estudios de cohortes prospectivos, y 5 fueron estudios de casos y controles. La exposición se midió principalmente en sangre materna, cordón umbilical, leche materna, cabellos, uñas y orina.

En la Figura 6, de las 42 publicaciones revisadas, 37 midieron los metales pesados y el efecto durante el neurodesarrollo en niños, de forma creciente a decreciente en el siguiente orden: mercurio se identificaron 10 estudios, seguido del arsénico (n=8), plomo (n=6), manganeso (n=5), cadmio (n=4). Además, con un solo estudio se identificó a cobalto, cromo, talio y titanio. Por otra parte, en relación al efecto del crecimiento en niños, solo se identificaron un total de 5 artículos que corresponde al arsénico, cobalto, mercurio, plomo y talio.

En la siguiente, la Figura 7, los metales pesados tóxicos se midieron por espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo en 21 artículos. De los cuales el arsénico tuvo 4 publicaciones; cadmio, manganeso y plomo 3 en cada uno; cobalto, mercurio y talio en 2 cada metal pesado tóxico, también, cromo y titanio solo una por unidad. De forma análoga, en 11 artículos por espectrometría de absorción atómica, la cual se destaca al mercurio (n=5), plomo (n=3), manganeso (n=2) y cadmio (n=1). De forma semejante, en 4 artículos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), donde se deriva principalme y único al arsénico. Del mismo modo, se obtuvo un solo artículo por el método analítico de microscopio electrónico de barrido, la que correspondió al arsénico. En 4 artículos se logró identificar sólo al mercurio, la misma que fue aplica la técnica de espectrometría de absorción atómica por vapor frío. Finalmente, la técnica de voltamperometría se aplicó sólo en el plomo.

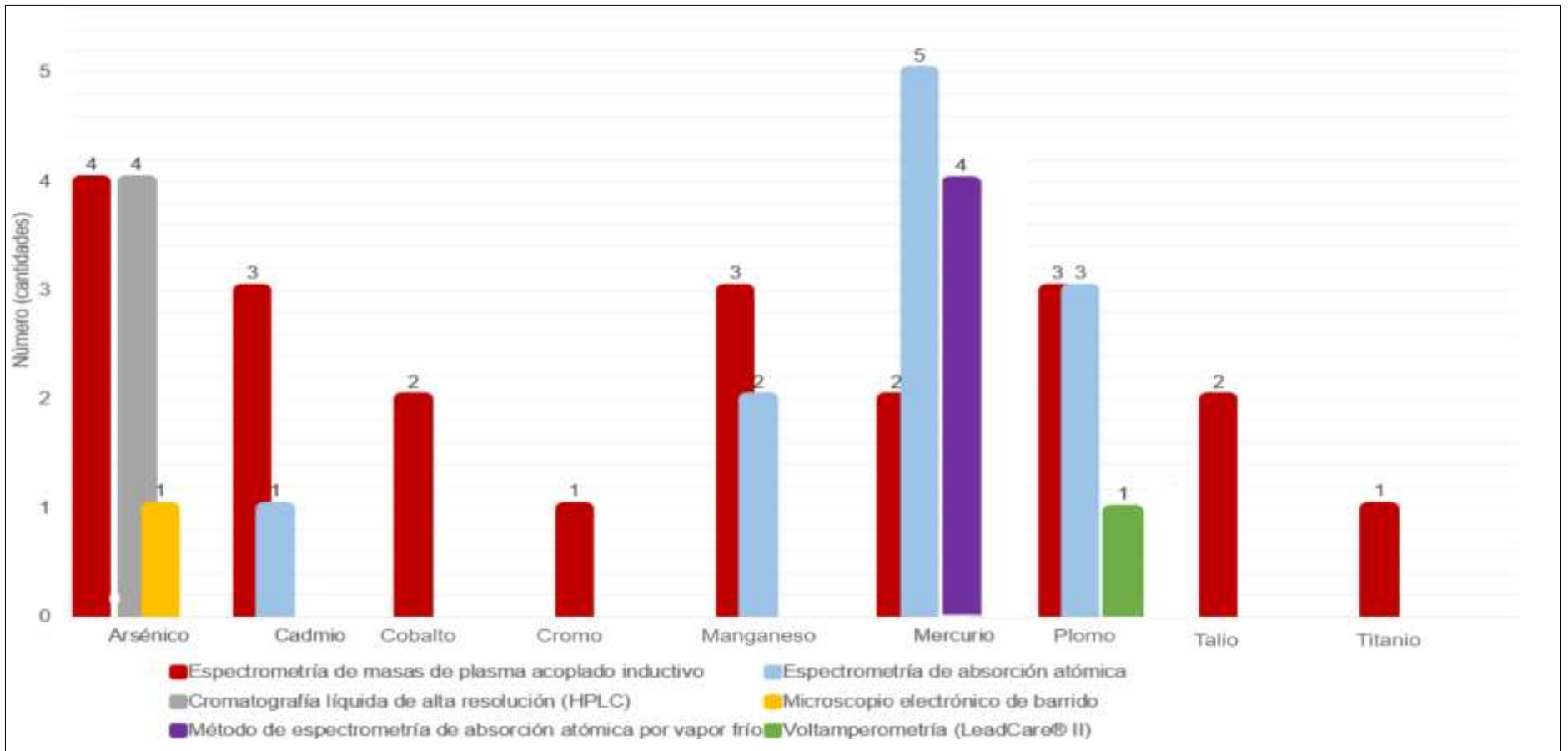


Figura 7. Técnicas analíticas

Fuente: Elaborado por los autores

La Tabla 3, muestran las características más relevantes de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Los resultados de esta revisión muestran que existen pruebas en la literatura científica reciente que relacionan la exposición los metales pesados tóxicos con problemas de neurodesarrollo y crecimiento en los niños.

La exposición materna al arsénico durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil, se asociaron negativamente en niños ($4.85 \mu\text{g/L}$), se relacionó con ciertos dominios de las puntuaciones de función neuropsicológica, en particular el desarrollo motor. Un estudio informó que los niveles de arsénico ($0.5 \mu\text{g/dL}$) en el cordón umbilical durante el embarazo se asociaron negativamente con una disminución en la puntuación cognitiva. En la misma línea, la exposición al As ($43 \mu\text{g/L}$) en el agua potable en concentraciones relativamente bajas está relacionada con las puntuaciones más bajas de los niños en una prueba estandarizada de habilidades motoras. Se resalta que la capacidad de metilación del arsénico inorgánico ($6.30\text{-}6.34 \mu\text{g/L}$) e indirectamente disminuye el retraso en el crecimiento en niños de edad preescolar.

La exposición materna a cadmio durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil, dos estudios mostraron una asociación negativa, la elevada exposición prenatal al cadmio ($0.70 \mu\text{g/L}$) se asoció significativamente con el desarrollo neurológico retrasado en niños varones, cuyas madres fumaban y en niños nacidos de madres con diabetes gestacional. En un estudio transversal, la exposición al Cd (orina $0.75 \mu\text{g/g}$ y cabello $0.01 \mu\text{g/g}$) de bajo nivel entre los niños se asoció con el retraso cognitivo. Sin embargo, dos estudios no respaldan una asociación entre las concentraciones de Cd ($0.16 \mu\text{g/L}$) en sangre posnatal en niños jamaicanos de 2 a 8 años de edad y trastornos del espectro autista. Así como, cadmio en la orina materna ($<0.8 \mu\text{g/L}$) y las diferentes puntuaciones de los resultados del neurodesarrollo, no son estadísticamente significativas.

En niños, solo el cobalto urinario $> 5 \mu\text{g/L}$ se asoció con un procesamiento simultáneo deficiente (memoria). Además, Las concentraciones de cobalto ($1.9 \mu\text{g/g}$ creatinina) se asociaron negativamente con los niveles de ferritina. La presencia de este metal en niños con anemia ferropénica puede representar un factor adicional de perturbación de la salud especialmente en el crecimiento corporal. Con similar muestra objetivo, el cromo mostró, en la orina ($0.44 \mu\text{g/L}$) y

en el pelo (0.33 ug/g) están asociados a un desarrollo neuropsicológico deficiente.

En 5 publicaciones, las puntuaciones del coeficiente intelectual en niños de 7 a 9 años se asociaron negativamente con los niveles de manganeso en el cabello (360.22 ng/g) y sangre (10.06 µg/L), además, el manganeso en la sangre materna y del cordón umbilical, respectivamente, fueron 24.0 µg/L y 43.1 µg/L. Las concentraciones del tóxico se asociaron negativamente en las puntuaciones de cognición y función psicomotora a los 2 años de edad. Se halló una combinación con plomo (1.2 µg/dL) y se asocia con el déficit intelectual en los niños, especialmente en aquellos con manganeso en las uñas (0.85 µg/g). Aún más, los niveles de Mn (47.90 µg/L) a exposición ambiental en el útero, puede tener una asociación negativa con el desarrollo cognitivo y del lenguaje a los 2 años de edad. Aunque en España destacó, que existe asociación beneficiosa entre los niveles prenatales de Mn en suero (1.56 µg/L) y el neurodesarrollo de la descendencia femenina a los 4 años de edad.

Es destacable en 10 publicaciones, el mercurio, en diseños de tipo transversal y de cohorte, los niños expuestos prenatalmente a altos niveles (Hg \geq 2.23 µg/L) tenían más probabilidades de seguir una trayectoria de crecimiento reducida de 1 mes a 8 años. La relación entre las concentraciones de mercurio (8.8 µg/L) y el desarrollo neuropsicológico infantil estuvo influenciada por factores nutricionales maternos, como el consumo de pescado y el estado de ácidos grasos poliinsaturados. Entretanto, en China, la concentración de mercurio en muestras de cabello (1.4 µg/g) y orina (1.4 µg/g creatinina) puede ser irreversible y el deterioro del intelecto con un probable impacto adverso en la capacidad mental. Como estado de confusión de una combinación, en Turquía, el nivel de plomo (1.91 µg/dL) y mercurio (0.84 µg/L) a nivel sanguíneo en niños con enfermedades del neurodesarrollo no eran diferentes en comparación con los niños sanos. En oposición, en Brasil, la exposición del mercurio orgánico resultante de consumo de pescado por parte de la madre y las vacunas que contienen timerosal no mostraron asociación significativa con el neurodesarrollo. En cuanto al desarrollo longitudinal, en una publicación, los niños expuestos prenatalmente a altos niveles de mercurio (Hg \geq 2.23 µg/L) tenían más probabilidades de seguir una trayectoria de crecimiento reducida de 1 mes a 8 años.

En el metal pesado plomo, las 7 publicaciones, en 6 se destaca asociaciones negativas tanto en el neurodesarrollo. Se identificó una disminución significativa en los puntajes de cociente intelectual en los niños de la ciudad industrializada ($p < 0.05$) en plomo en sangre ($65.89 \mu\text{g/L}$); alto en sangre ($7.6 \mu\text{g/dL}$) se asoció con puntuaciones cognitivas más bajas. En Congo, los niños expuestos al plomo tenían dificultades de temperamento incluso con niveles en sangre $<10 \mu\text{g/dL}$. Entretanto, en una publicación, un valor promedio de plomo en sangre ($7.30 \mu\text{g/dL}$) se asoció con una menor estatura y una mayor reabsorción ósea en los niños.

El talio en una publicación se halló que en suero del cordón umbilical (61.7 ng/L) pueden contribuir a la disminución de la estatura y el peso especialmente en niñas. En otro estudio, los altos niveles de exposición ($> 60.25 \text{ ng/L}$) en el segundo trimestre del embarazo se asociaron con los síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 36 meses.

En un estudio transversal, en Irak en muestras de cabellos de niños de 1 a 12 años de edad, el titanio fue 1.3 veces mayor en niños con trastornos del neurodesarrollo (2198 ± 1108 frente a $1942 \pm 779 \mu\text{g/kg}$) en niños sin trastornos del neurodesarrollo

Con estos hallazgos, se resume los estudios de diferentes diseños sobre las exposiciones a metales pesados tóxicos que experimentan los niños y las consecuencias adversas para la salud en el desarrollo neurológico y crecimiento.

Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a los metales pesados tóxicos en los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
1.	Mn	Irizar et al. (2021) ⁴⁰ .	España	Estudio transversal	Niños: 428 Niñas:411 (4-5 años de edad)	Suero venosa	Existe asociación beneficiosa entre los niveles prenatales de Mn medidos en suero (1.56 µg/L) y el neurodesarrollo de la descendencia femenina a los 4 años de edad.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
2.	Pb	Kao et al. (2021) ⁴¹ .	Taiwán	Estudio transversal	En total, 139 niños sanos menores de 3 años de edad	Cabello	Las concentraciones de Pb en el cabello (2.9 µg/g), se asociaron negativamente con las puntuaciones del lenguaje expresivo	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
3.	Cd	Ma et al. (2021) ⁴² .	Japón	Estudio de cohorte	Niños: 1781 Niñas: 1764 (2-13 años de edad)	Sangre venosa materna y de cordón umbilical	La elevada exposición prenatal al Cd (0.70 µg/L) se asoció significativamente con el desarrollo neurológico retrasado en niños varones, cuyas madres fumaban y en niños nacidos de madres con diabetes gestacional.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
4.	Hg	Papadopoulou et al. (2021) ⁴³ .	Noruega	Estudio de cohorte	En total, 2277 niños (1 mes hasta 8 años de edad)	Sangre venosa materna	Los niños expuestos prenatalmente a altos niveles de mercurio (Hg ≥2.23 µg/L) y tenían más probabilidades de seguir una trayectoria de crecimiento reducida de 1 mes a 8 años.	Método de espectrometría de absorción atómica por vapor frío
Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
5.	Hg	Al-Saleh et al. (2020) ⁴⁴ .	Arabia Saudita	Estudio transversal	En 82 niños (36 niños y 46	Orina	La exposición temprana al Hg medida en la orina (0.143 µg/L)	Espectrometría de absorción atómica

					niñas) de 3 meses a 8 años de edad		de los bebés tenía una asociación adversa con el rendimiento de los niños	
6.	As	Desai (2020) ⁴⁵ .	Uruguay	Estudio transversal	En 357 niños (5 a 8 años de edad)	Orina	Los resultados del rendimiento académico, no hubo asociación entre el As urinario (9.9 µg/L) y las puntuaciones amplias en matemáticas y lectura,	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
7.	As	Fiton et al. (2020) ⁴⁶ .	Polonia	Casos y controles	En 60 niños (2 a 8 años de edad)	Cabello	Los niños diagnosticados con trastornos del espectro autista (TEA) sufren de deficiencia de calcio (254.7 mg/kg) y sobrecarga de metales tóxicos de As (0.216 mg/kg) y Pb (6.028 mg/kg).	Microscopio electrónico de barrido
8.	TI	Tong et al. (2020) ⁴⁷ .	China	Estudio de cohorte	En un total de 2851 niños de tres años de edad	Sangre venosa materna	Los altos niveles de exposición al TI (> 60.25 ng/L) en el segundo trimestre del embarazo se asociaron con los síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de los niños de 36 meses. La exposición mayor al TI en suero (> 75.21 ng/L) en el segundo trimestre del embarazo con el riesgo de síntomas de TDAH sólo se encontró en los varones.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
9.	Co	Bora et al. (2019) ⁴⁸ .	Congo	Estudio transversal	De un total de 95 niños (46 niños y 49 niñas)	Suero y orina	El Co urinario > 5 µg/L y el 15 µg/L de As se asoció con un	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo

					de 6 a 11 años de edad)		procesamiento simultáneo deficiente (memoria)	
10.	Cr	Caparros-Gonzalez et al. (2019) ⁴⁹ .	España	Estudio transversal	En 393 niños (6 -11 años de edad)	Cabello Orina	Los hallazgos muestran que los niveles de Cr en la orina (0.44 ug/L) y en el pelo (0.33 ug/g) están asociados a un desarrollo neuropsicológico deficiente. Los niveles elevados de Cr están relacionados con un mal rendimiento neuropsicológico evaluado mediante el WISC-IV (Escala de inteligencia para niños)	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
11.	Co	Junqué et al. (2019) ⁵⁰ .	España	Estudio de cohorte	De un total de 485 niños (niños:254 niñas: 231) de 4 años de edad	Orina	Las concentraciones de Co (1.9 µg/g creatinina) se asociaron negativamente con los niveles de ferritina. La presencia de este metal en niños con anemia ferropénica puede representar un factor adicional de perturbación de la salud especialmente en el crecimiento corporal.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
12.	As	Lin et al. (2019) ⁵¹ .	Taiwán	Casos y controles	En 266 niños de edad preescolar	Orina	La combinación de niveles altos de folato en plasma y niveles altos de vitamina B12 aumenta la capacidad de metilación del As inorgánico (6.30-6.34 µg/L) e indirectamente disminuye el retraso en el crecimiento en niños de edad preescolar.	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
13.	TI	Qi et al. (2019) ⁵² .	China	Estudio de cohorte	De un total de 3080 niños (1561 niños y 1519 niñas) de cero a 2 años de edad	Sangre venosa materna	Los niveles de TI en suero del cordón umbilical (61.7 ng/L) pueden contribuir a la disminución de la estatura y el peso especialmente en niñas.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
14.	As	Signes-Pastor et al. (2019) ⁵³ .	España	Estudio transversal	361 niños (niños: 176 y niñas:185) de 4-5 años de edad	Orina	La presencia de As inorgánico en niños (4.85 µg/L) se relacionó con ciertos dominios de las puntuaciones de función neuropsicológica, en particular el desarrollo motor. La exposición relativamente baja a As inorgánico puede afectar el desarrollo neuropsicológico de los niños.	Cromatografía iónica Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
15.	Hg	Barbone et al. (2018) ⁵⁴ .	Italia	Estudio de cohorte	De un total de 1305 (niños: 634 y niñas: 671) de 16-20 meses de edad	Cabello Sangre venosa Sangre del cordón umbilical Leche materna	La mediana de Hg total (ng/g) fue: 704 en el cabello materno, 2.4 en la sangre materna, 3.6 en la sangre del cordón umbilical y 0.6 en la leche materna. No se encontró evidencia de efectos perjudiciales de Hg para los resultados cognitivos y del lenguaje en estos niveles bajos	Método de espectrometría de absorción atómica por vapor frío
16.	Mn	Haynes et al. (2018) ⁵⁵ .	EEUU	Estudio transversal	Niños de 7 a 9 años de edad (Total=106)	Cabello Sangre venosa	Las puntuaciones de coeficiente intelectual de los niños de 7 a 9 años se asociaron negativamente con los niveles de Mn en el cabello (360.22 ng/g) y sangre (10.06 µg/L)	Espectrometría de Absorción Atómica
17.	As	Jiang et al., (2018) ⁵⁶ .	Taiwán	Estudio transversal	En 60 niños (6, 12 y 24 meses de edad)	Orina Uñas	La concentración media de As total fue de 13.14 (rango: 1.28-62,1) µg/L en la orina y de 225 ± 15.8 (rango: 72.5-560) ng/g en las uñas de los pies. No se observó un riesgo de exposición al As relacionado con el neurodesarrollo	Cromatografía líquida de alto rendimiento resolución (HPLC)
18.	Mn	Menezes et al. (2018) ⁵⁷ .	Brasil	Estudio transversal	225 niños en edad escolar (7-12 años)	Cabello (Mn) Uñas (Mn) Sangre venosa (Pb)	La baja exposición al Pb (1.2 µg/dL) se asocia con el déficit intelectual en los niños, especialmente en aquellos con Mn en las uñas (0.85 µg/g).	Espectrometría de absorción atómica

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
19.	Pb	Pan et al. (2018) ⁵⁸ .	China	Estudio transversal	En 530 niños, entre 9 y 11 años de edad	Sangre venosa	Se identificó una disminución significativa en los puntajes de cociente intelectual en los niños de la ciudad industrializada ($p < 0.05$) en Pb en sangre (65.89 $\mu\text{g/L}$)	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
20.	Mn	Claus Henn et al. (2017) ⁵⁹ .	EEUU	Estudio de cohortes	En 224 niños de 2 años de edad	Sangre materna y del cordón umbilical	Los niveles medios de Mn en la sangre materna y del cordón umbilical, respectivamente, fueron 24.0 $\mu\text{g/L}$ y 43.1 $\mu\text{g/L}$. Las concentraciones de Mn en la sangre materna se asociaron negativamente en las puntuaciones de cognición y función psicomotora a los 2 años de edad.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
21.	Hg	Llop et al. (2017) ⁶⁰ .	España	Estudio de cohorte	En 1362 niños de 4 a 5 años de edad	Sangre del cordón umbilical	La relación entre las concentraciones de Hg (8.8 $\mu\text{g/L}$) y el desarrollo neuropsicológico infantil estuvo influenciada por factores nutricionales maternos, como el consumo de pescado y el estado de ácidos grasos poliinsaturados	Espectrometría de absorción atómica

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
22.	Pb	Tamayo y Ortiz et al. (2017) ⁶¹ .	México	Casos y controles	Un total de 541 niños de 2 años de edad	Sangre venosa materna	El Pb (3.9 µg/dL) durante el tercer trimestre y el estrés se asociaron negativamente con el desarrollo neurológico de Bayley III.	Espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inductivo
23.	As	Valeri et al. (2017) ⁶² .	Bangladesh	Estudio de cohorte	827 niños (20 a 40 meses de edad)	Sangre del cordón umbilical	El As (0.5 µg/dL) y el Mn (5.8 µg/dL) estaban en la mediana y se asoció con una disminución en la puntuación cognitiva. El As podría ser un potenciador de la toxicidad del Mn.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
24.	Hg	Du et al.(2016) ⁶³ .	China	Estudio transversal	En 217 niños escolares de primaria	Cabello Orina	La concentración media de Hg en todas las muestras de cabello fue de 1.4 µg/g, en orina fue 1.4 µg/g creatinina. La neurotoxicidad asociada con la exposición a Hg en niños pequeños es irreversible y el deterioro del intelecto con un probable impacto adverso en la capacidad mental.	Método de espectrometría de absorción atómica por vapor frío
25.	Cd	Kippler et al. (2016) ⁶⁴ .	Grecia	Estudio de cohorte	En 575 niños (2½ a 8½ años de edad)	Orina	Las asociaciones positivas entre las concentraciones más bajas de cadmio en la orina materna (<0.8 µg/L) y las diferentes puntuaciones de los resultados del neurodesarrollo, no son estadísticamente significativas.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
26.	Pb	Kashala et al. (2016) ⁶⁵ .	Congo	Estudio transversal	Un total de 89 niños (1 a 2 años de edad)	Sangre venosa	Los niños expuestos al Pb tenían dificultades de temperamento incluso con niveles de plomo en sangre <10 µg/dL	Espectrofotometría de absorción atómica
27.	Hg	Oken et al. (2016) ⁶⁶ .	EEUU	Estudio de cohorte	En 872 (10 meses a 8 años de edad)	Sangre venosa	No existe evidencia de una asociación entre el consumo materno de pescado prenatal, Hg (3.6 ng/g), con la inteligencia verbal o memoria visual en niños.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
28.	Pb	Rodrigues et al. (2016) ⁶⁷ .	Bangladesh	Estudio de cohorte	En 524 niños (20 y 40 meses de edad)	Sangre venosa	El Pb alto en sangre (7.6 µg/dL) se asoció con puntuaciones cognitivas más bajas.	Voltamperometría (LeadCare® II)
29.	Pb	Shah-Kulkarni et al. (2016) ⁶⁸ .	Corea del Sur	Estudio de cohorte	En 965 niños (niños: 502 niñas: 463) de 6, 12, 24 y 36 meses de edad	Sangre venosa	Los niveles de Pb en la sangre materna al final del embarazo <5 µg/dL afectan el neurodesarrollo de los niños hasta los 36 meses de edad en madres que tuvieron una menor ingesta de hierro en la dieta durante el embarazo.	Espectrometría de absorción atómica
30.	Hg	Vejrup et al. (2016) ⁶⁹ .	Noruega	Estudio de cohorte	46,750 niños de tres años de edad	Sangre venosa	Se encontraron asociaciones significativas entre la exposición prenatal al metil Hg por encima del percentil 90 (>2.6µg/día, >0.29µg//semana) y el retraso en las habilidades lingüísticas y comunicativas en una población generalmente poco expuesta.	Espectrofotometría de absorción atómica

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
31.	As	Parajuli et al. (2015) ⁷⁰ .	Nepal	Estudio de cohorte	En 70 niños de 6, 12 y 36 meses de edad	Sangre del cordón umbilical	La exposición de As (1.63 ug/L) no fueron lo suficientemente altas como para causar un efecto tóxico en el desarrollo neurológico en niños de 3 años de edad.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
32.	Ti	Savabieasfahani et al. (2015) ⁷¹ .	Irak	Estudio transversal	26 niños (1-12 años de edad)	Cabello	El Ti fue 1.3 veces mayor en niños con trastornos del neurodesarrollo (2198 ± 1108 frente a 1942 ± 779 µg/kg) en niños sin trastornos del neurodesarrollo	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
33.	As	Hsieh et al. (2014) ⁷² .	Taiwán	Estudio transversal	En 63 niños (4.7 a 6.1 años de edad)	Orina	Los niños preescolares con retrasos en el desarrollo tenían niveles de As total en la orina (31.68 ug/g creatinina) en comparación con los niños sin retrasos (25.75 ug/g creatinina).	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
34.	Hg	Marques et al. (2014) ⁷³ .	Brasil	Estudio transversal	En 294 niños (105 niños y 189 niñas) de 6 y a los 24 meses de edad	Cabello	La exposición del Hg orgánico resultante de consumo de pescado por parte de la madre y las vacunas que contienen timerosal no mostraron asociación significativa con el neurodesarrollo.	Método de espectrometría de absorción atómica por vapor frío
35.	Cd	Rahbar et al. (2014) ⁷⁴ .	Jamaica	Casos y controles	En 220 niños de 2 a 8 años de edad	Sangre venosa	Los hallazgos no respaldan una asociación entre las concentraciones de Cd (0.16 µg/L) en sangre posnatal en niños jamaicanos de 2 a 8 años de edad y trastornos del espectro autista	e masas de plasma acoplado inductivo

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
36.	Cd	Rodríguez-Barranco et al. (2014) ⁷⁵ .	España	Estudio transversal	En 261 niños (126 niñas y 135 niños) de 6 a 9 años de edad	Orina Cabello	La exposición al Cd (orina (0.75 µg/g y cabello 0.01 µg/g) de bajo nivel entre los niños se asoció con el retraso cognitivo	Espectrometría de absorción atómica
37.	Hg	Bose-O'Reilly et al. (2013) ⁷⁶ .	Zimbabue	Estudio de cohorte	De un total de 121 niños de 3 a 9 meses de edad	Orina Cabello Leche materna	Los niveles de Hg en orina (441 µg/L) y leche materna (24.80 µg/L) fueron significativamente más altos para los niños de 3 y 9 meses de edad expuestos. Se mostraron resultados negativos como la capacidad de los niños para sentarse o ponerse de pie a una determinada edad.	Espectrometría de absorción atómica
38.	Hg	Dikme et al. (2013) ⁷⁷ .	Turquía	Estudio de cohorte	De un total de 59 niños (niños: 39 y niñas: 20) de 1.6 a 16 años de edad	Sangre venosa	El nivel medio de Pb (1.91 µg/dL) y el de Hg (0.84 µg/L) a nivel sanguíneo en niños con enfermedades del neurodesarrollo no eran diferentes en comparación con los niños sanos.	Espectrofotometría de absorción atómica
39.	Mn	Lin et al. (2013) ⁷⁸ .	Taiwán	Casos y controles	En 230 niños de 2 años de edad.	Sangre del cordón umbilical	Los niveles de Mn (47.90 µg/L) a exposición ambiental en el útero, puede tener una asociación negativa con el desarrollo cognitivo y del lenguaje a los 2 años de edad.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
40.	Pb	Yang et al. (2013) ⁷⁹ .	China	Estudio transversal	En 246 niños de 3-8 años de edad	Sangre venosa	Un valor medio de Pb en sangre (7.30 ug/dL) se asoció con una menor estatura y una mayor reabsorción ósea en los niños.	Espectrometría de absorción atómica

Nº	MPT	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de Muestra	Medida de exposición	Medida de resultado	Método analítico
41.	Hg	Llop et al. (2012) ⁸⁰ .	España	Estudio de cohorte	En 1683 niños hasta 2 años de edad	Sangre venosa	La media geométrica de los niveles de Hg total en la sangre del cordón umbilical en los niños que participaron fue 8.4 µg/L. Los hallazgos estratificados por sexo sugieren una asociación negativa entre la exposición prenatal al Hg total y el desarrollo psicomotor de las niñas, aunque se deben realizar más estudios similares para confirmar estos resultados.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo
42.	As	Parvez et al. (2011) ⁸¹ .	Bangladesh	Estudio transversal	En 304 niños, de 8 a 11 años de edad.	Sangre venosa Orina	La exposición al As (43 µg/L) en el agua potable en concentraciones relativamente bajas está relacionada con las puntuaciones más bajas de los niños en una prueba estandarizada de habilidades motoras.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivo

Fuente: Elaborado por los autores

Abreviaturas: MPT: Metal pesado tóxico; As: Arsénico; Cd: Cadmio; Co: Cobalto; Cr: Cromo; Mn: Manganeso; Hg: Mercurio; Pb:

Plomo; Tl: Talio; Ti: Titanio

IV. DISCUSIÓN

IV.1. Discusión:

Los resultados de esta revisión muestran que existen pruebas en la literatura científica reciente que relacionan la exposición de metales pesados tóxicos con problemas de neurodesarrollo y crecimiento longitudinal en los niños.

En 9 estudios de As se reportaron 8 que estaban relacionados al neurodesarrollo, entre los que sobresalen, que los niños diagnosticados con trastornos del espectro autista sufren de sobrecarga de As⁴⁶. La exposición relativamente baja a As inorgánico puede afectar el desarrollo neuropsicológico de los niños⁵³. En niños preescolares con retrasos en el desarrollo tenían niveles de As total en la orina⁷². Entretanto en Bangladesh, la exposición al As en el agua potable en concentraciones bajas está relacionada con las puntuaciones más bajas de los niños en una prueba de habilidades motoras⁸¹. La evidencia general respalda una asociación causal de la exposición al As en dosis bajas con efectos en el desarrollo neurológico en humanos es relativamente débil, con poca variación explicada en los limitados estudios mejor realizados e inconsistencias en los criterios de valoración específicos, las dosis y las medidas de exposición. En oposición, la concentración de As total en orina y uñas de los pies, no se observó un riesgo de exposición al As relacionado con el neurodesarrollo⁵⁶. Una publicación en Taiwán, señala que la combinación de niveles altos de folato y vitamina B12 en plasma aumenta la capacidad de metilación del As inorgánico e indirectamente disminuye el retraso en el crecimiento en niños de edad preescolar⁵¹. Los estudios en animales e *in vitro* sugieren que el estrés oxidativo puede ser un mecanismo de neurotoxicidad por As. Además, en estudios epidemiológicos indican que la exposición en la vida temprana está asociada con déficits en la inteligencia y la memoria. Estos efectos pueden ocurrir a niveles de exposición por debajo de las pautas de seguridad actuales, y algunas consecuencias neurocognitivas pueden manifestarse solo más tarde en la vida. El género, las exposiciones concomitantes y el momento de la exposición parecen modificar la neurotoxicidad del As en el desarrollo (Tolins et al., 2014)⁸².

El Cd es neurotóxico y se ha relacionado con una disminución de la cognición, temblores y enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer. Todavía queda mucho por comprender sobre los mecanismos de acción del Cd, pero es probable que la interferencia dependiente del Cd en los mecanismos de reparación del ADN, así como la generación de especies reactivas de oxígeno, sean las causas más importantes de su toxicidad celular (Branca et al., 2018)⁸³. Dos de los 4 estudios que evaluaron el Cd en sangre venosa, cabello y orina, mostraron una asociación negativa con el desarrollo neurológico retrasado en niños varones⁴². El cabello se considera un indicador fiable de la exposición al Cd durante los últimos meses, al menos en niveles altos. Dado que el Cd se une a los glóbulos rojos, los niveles medidos en la sangre total se espera que sean más altos que en el plasma. Algunos autores señalan que los mecanismos por los que los metales pesados afectan a la función neurológica pueden ser el deterioro de la excreción o de la capacidad de eliminar los metales del cerebro, lo que podría dar lugar a niveles más bajos del metal a medir en las muestras biológicas. En esos casos, una asociación negativa entre la exposición y el resultado no implica necesariamente que no haya relación, porque podría ser que el metal se haya acumulado dentro del sistema nervioso central (Skalny et al., 2017)⁸⁴. En un estudio epidemiológico, se informó de que una mayor concentración de Cd en el pelo de los niños estaba asociada a deficiencias neuroconductuales y a dificultades de aprendizaje y/o dislexia. La mayoría de estos estudios mecanicistas se basaron en etapas postnatales del desarrollo del sistema nervioso (Liu et al., 2019)⁸⁵. Por otra parte, dos publicaciones mostraron una asociación positiva, entre ellos, en sangre posnatal en niños jamaicanos de 2 a 8 años de edad y trastornos del espectro autista⁷⁴.

Referente al Co, se identificó en España, la presencia de este metal en niños con anemia ferropénica que puede representar un factor adicional de perturbación de la salud especialmente en el crecimiento corporal⁵⁰. Asimismo, el Co y el As se asociaron con un procesamiento simultáneo deficiente de memoria. De manera opuesta el Cr en muestras de cabello y orina están relacionados con un mal rendimiento neuropsicológico⁴⁹. La susceptibilidad de los bebés y los niños a los productos químicos industriales aumenta aún más

con el incremento de la exposición, las tasas de absorción más altas y la capacidad disminuida para desintoxicar muchos compuestos exógenos en relación con los adultos. El deterioro del desarrollo neurológico que puede resultar como consecuencia de la exposición a tóxicos representa un continuo, desde el retraso mental y otros síndromes clínicos en un extremo hasta pequeños déficits subclínicos en el deterioro sensorial, motor y cognitivo (Capelo et al., 2022)⁸⁶.

Las publicaciones de Mn, se observó en una investigación, asociación beneficiosa entre los niveles prenatales de Mn medidos en suero y el neurodesarrollo de la descendencia femenina a los 4 años de edad⁴⁰. Aunque en 4 estudios hubo asociaciones negativas, tal es el caso de la exposición ambiental en el útero, con el desarrollo cognitivo y del lenguaje a los 2 años de edad⁷⁸. En la sangre materna se asociaron negativamente en las puntuaciones de cognición y función psicomotora a los 2 años de edad⁵⁹, así como la presencia de Mn en el cabello y sangre se asociaron negativamente en el coeficiente intelectual⁵⁵. Diferentes estudios transversales han observado una asociación inversa entre la exposición al Mn en el agua y aire, y las capacidades cognitivas de los niños (Bouchard et al., 2018)⁸⁷, el comportamiento, la memoria (Carvalho et al., 2018)⁸⁸, el coeficiente intelectual y los resultados académicos (Khan et al., 2012)⁸⁹. Sin embargo, los resultados de los estudios prospectivos que evalúan la exposición al Mn durante el embarazo y el neurodesarrollo en la infancia siguen siendo poco concluyentes. Se han observado asociaciones adversas entre la exposición al Mn durante el embarazo y el neurodesarrollo durante la primera infancia y la niñez (Freire et al., 2018)⁹⁰, mientras que varios estudios no encontraron ninguna asociación (Soler-Blasco et al., 2020)⁹¹.

Entre las 11 publicaciones incluídas, un estudio reporta que la exposición del Hg orgánico resultante de consumo de pescado por parte de la madre y las vacunas que contienen timerosal no mostraron asociación significativa con el neurodesarrollo⁷³. Cabe destacar que el conservante de las vacunas contiene etilmercurio orgánico (EtHg), que no se acumula, se excreta rápidamente y no se ha encontrado que cause problemas de salud (Da Cunha et al., 2020)⁹². En ese sentido, la presencia de Hg total en el cabello materno, sangre materna,

sangre del cordón umbilical y en la leche materna, no se encontró evidencia de efectos perjudiciales de Hg para los resultados cognitivos y del lenguaje⁵⁴. Los niños expuestos en la etapa prenatal a altos niveles de Hg tenían más probabilidades de seguir una trayectoria de crecimiento reducida de 1 mes a 8 años⁴³. En oposición, se encontraron asociaciones significativas entre la exposición prenatal al metil Hg y el retraso en las habilidades lingüísticas y comunicativas en una población generalmente poco expuesta⁶⁹. Aun más, se halló Hg en orina y leche materna en niños de 3 y 9 meses de edad expuestos. Se mostraron resultados negativos como la capacidad de los niños para sentarse o ponerse de pie a una determinada edad⁷⁶. El Hg en la sangre se resenta como metil mercurio (MeHg) o etilmercurio (EtHg), que está altamente unido a los glóbulos rojos y tiene una vida media de aproximadamente 50 días. El aumento de los niveles de Hg en el cabello, la orina y la sangre puede reflejar una alteración en el metabolismo del Hg en los niños con el desarrollo neurológico. Varios autores han sugerido que los niños con problemas de desarrollo pueden tener alterada la desintoxicación y excreción del Hg. Por lo tanto, la exposición prolongada puede dar lugar a la acumulación de cantidades nocivas. Sin embargo, no está claro si la exposición a niveles bajos de Hg durante el embarazo daña el crecimiento fetal en algún grado medible (Patel et al., 2019)⁹³. Ha habido muchos estudios observacionales que investigan esta cuestión, pero no se han publicado metanálisis ni revisiones sistemáticas anteriores.

El Pb en sangre se asoció con una menor estatura y una mayor reabsorción ósea en los niños⁷⁹. Los efectos del Pb en el desarrollo neurológico, un creciente cuerpo de evidencia ha demostrado que el retraso en el crecimiento, un indicador de desnutrición crónica, está asociado con un logro educativo reducido y un desarrollo neurológico que incluye niveles de rendimiento más bajos, coeficiente intelectual y procesamiento cognitivo de orden superior (Gleason et al., 2016)⁹⁴. Los modelos experimentales sugieren la posibilidad de varias vías mecánicas para esta asociación, incluida la reducción del apetito inducida por Pb, el efecto directo en el desarrollo de la placa de crecimiento y a través de la interrupción de la acumulación de hueso en la vida temprana a través de la interrupción de actividad de los osteoclastos (Beier et al., 2016)⁹⁵.

En 6 publicaciones se observó un total efecto tóxico en el neurodesarrollo en niños, a ello se sostiene que el neurodesarrollo puede verse irreversiblemente alterado. La exposición al Pb durante el desarrollo puede alterar las estructuras neuronales, la formación de sinapsis, la transmisión sináptica y la supervivencia celular (Gundacker et al., 2021)⁹⁶. De 214 neurotóxicos humanos, el Pb se identificó como el neurotóxico que más contribuyó a la desregulación de la expresión génica en el cerebro de los ratones durante los períodos críticos de plasticidad (Smith et al., 2018)⁹⁷. La acumulación de datos muestra que el Pb puede interferir con la regulación epigenética (Khalid y Abdollahi 2019)⁹⁸. El nivel socioeconómico bajo y ciertos factores genéticos pueden aumentar la susceptibilidad de los niños a los efectos neurotóxicos del Pb.

En 2 publicaciones de Tl, los altos niveles de exposición durante el embarazo se asociaron con los síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de los niños de 36 meses de edad⁴⁷. Asimismo en China, en suero del cordón umbilical materno pueden contribuir a la disminución de la estatura y el peso especialmente en niñas⁵². El talio se ha asociado con resultados adversos en el parto y resultados negativos en el desarrollo, incluidos partos prematuros, bajo peso al nacer, reducción del crecimiento físico durante los primeros años de vida y mayor riesgo de trastornos por déficit de atención e hiperactividad (Wu et al., 2021)⁹⁹.

El Ti solo se halló una publicación, la misma que refiere que su presencia puede hasta 1.3 veces ser mayor en niños con trastornos del neurodesarrollo que en niños sin trastornos del neurodesarrollo⁷¹. En contraste, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición al Ti y el retraso en el desarrollo infantil en las áreas motora, adaptativa y social. Los hallazgos indicaron que una mayor exposición prenatal al titanio se asoció con un desarrollo del lenguaje deficiente, lo que sugiere que el titanio podría actuar como neurotóxico para el desarrollo (Jiang et al., 2022)¹⁰⁰. Los estudios han demostrado que la exposición al Ti da como resultado la activación microglial, la producción de especies reactivas de oxígeno y la activación de vías de señalización involucradas en la inflamación y la muerte celular. En consecuencia, tal acción conduce a la neuroinflamación, más daño cerebral (Czajka et al., 2015)¹⁰¹.

Los resultados de la revisión sistemática, proporcionan alguna evidencia de la asociación entre la exposición a múltiples metales pesados y el neurodesarrollo así como el crecimiento de los niños. Mientras tanto, se debe prestar más atención porque afecta su calidad de vida y destaca la necesidad crítica de comprender el impacto de los metales químicos. Al hacer esto, podemos informar mejor y priorizar futuras investigaciones y políticas para optimizar los resultados para los infantes en entornos saludables.

Las fortalezas del estudio, es la primera revisión sistemática en Perú de una gran cantidad de estudios que se realizaron sobre la exposición de MPT en niños sobre los efectos en el neurodesarrollo y el crecimiento. El estudio utilizó criterios de selección rigurosos, incluyendo tres diseños y la edad de las poblaciones de estudio se halló entre 0-16 años. Este estudio extrajo y analizó varios datos de los MPT, algunos no se habían estudiado en revisiones anteriores (cobalto, talio, titanio). Se incluyó otros artículos originales publicados en los últimos años, así como estudios que se pasaron por alto en revisiones anteriores. Finalmente, se aplicó métodos preespecificados por un protocolo y se utilizó herramientas como diagramas de PICO para revisar la evidencia de manera sistemática. Al hacerlo, se evita centrarnos únicamente en los resultados positivos o más interesantes de cada estudio.

Esta investigación presenta algunas limitaciones. El número de estudios incluidos es limitado porque el contenido de MPT en niños con alteraciones en el neurodesarrollo y crecimiento sólo se ha examinado en unos pocos estudios. La heterogeneidad de las muestras utilizadas para medir a los MPT dificultó la comparación de los resultados entre todos los estudios. Existe muchos factores de confusión que es difícil tener en cuenta, como la dieta, la medicación, el estado nutricional, la edad y el estado de salud de la madre, la educación, el nivel socioeconómico, la exposición a la contaminación del humo de cigarrillo, entre otros. Además, había una gran heterogeneidad en los niveles de exposición y variabilidad entre los estudios, esto se debe principalmente a la diferencia de la distribución de la exposición dentro de los estudios (es decir, algunas áreas de estudio pueden tener fuentes de metales más complejas y variabilidad que las demás).

IV.2. Conclusiones

- Se utilizó las bases de datos electrónicas de PubMed, Scopus y Google académico para identificar la lista inicial de artículos para su posible inclusión. Asimismo, se abordaron 9 metales pesados tóxicos, entre ellos, arsénico, cadmio, cobalto, cromo, manganeso, mercurio, plomo, talio y titanio.
- Una mayor exposición al As, Cd, Mn, Hg, Pb se asocia negativamente con el neurodesarrollo infantil, especialmente con las habilidades cognitivas y motor para los niños menores de 6 años. Los estudios experimentales sugieren que el estrés oxidativo puede ser un mecanismo de neurotoxicidad por metales pesados.
- Se identificó que la exposición a metales pesados tóxicos (As, Co, Hg, Pb y Tl) afecta negativamente el crecimiento longitudinal de los niños. Quizás el efecto directo se desarrolle a través de la interrupción de actividad de los osteoclastos.
- En el estudio ha observado por primera vez una asociación beneficiosa entre los niveles prenatales de Mn medidos en suero y el neurodesarrollo de la descendencia femenina a los 4 años de edad. Sin embargo, una mayor exposición al Mn se asocia negativamente con el neurodesarrollo infantil, especialmente con las habilidades cognitivas.

IV.3. Recomendaciones

- Es recomendable, para reducir los efectos ambientales y de salud pública de la contaminación por metales pesados, las agencias gubernamentales y de salud deben prestar atención adicional al medio ambiente y las actividades antropogénicas. Es necesario que las autoridades reguladoras en salud ambiental sean más estrictas en la mejora y el cumplimiento de las normas existentes para proteger a la población de la exposición a metales pesados resultante del medio ambiente.
- Es recomendable más estudios clínicos a gran escala para investigar el papel de los metales tóxicos en el desarrollo de las enfermedades neurológicas. Teniendo en cuenta la gran carga socioeconómica que supone para los pacientes y sus familias, especialmente, durante el embarazo, el posparto y entre la descendencia.
- Es recomendable que las universidades deben educar a los estudiantes desde los ciclos iniciales sobre la contaminación global y prepararlos para un clima cambiante para ayudar a construir una sociedad más sostenible, limpia y respetuosa con el medio ambiente.
- Es necesario estudios epidemiológicos y experimentales adicionales con mediciones repetidas de la concentración de metales pesados en diversos biomarcadores para confirmar aún más la relación observada e investigar los efectos de interacción de las exposiciones a múltiples metales especialmente en etapas tempranas de la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tepanosyan G, Sahakyan L, Belyaeva O, Asmaryan S, Saghatelyan A. Continuous impact of mining activities on soil heavy metals levels and human health. *Sci Total Environ*. 2018;639:900-909.
[doi:10.1016/j.scitotenv.2018.05.211](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.211)
2. Tracy JW, Guo A, Liang K, Bartram J, Fisher M. Sources of and Solutions to Toxic Metal and Metalloid Contamination in Small Rural Drinking Water Systems: A Rapid Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7076
[doi:10.3390/ijerph17197076](https://doi.org/10.3390/ijerph17197076)
3. Al Osman Muwaffak, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *BioMetals*. 2019;32:563-573.
[doi:10.1007/s10534-019-00193-5](https://doi.org/10.1007/s10534-019-00193-5)
4. He J, Ning H, Huang R. Low blood lead levels and attention-deficit hyperactivity disorder in children: a systematic review and metaanalysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26:17875-17884.
[doi:10.1007/s11356-017-9799-2](https://doi.org/10.1007/s11356-017-9799-2)
5. Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol*. 2006;28(3):363-375.
[doi:10.1016/j.ntt.2006.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.02.004)
6. Hassanien MA, Shahawy AME. Environmental Heavy Metals and Mental Disorders of Children in Developing Countries. *NATO Science for Peace and Security Series C: Environmental Security*. 2010;1-25.
[doi:10.1007/978-94-007-0253-0_1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0253-0_1)
7. Audhya T. Nutritional intervention in autism. Proc. Autism 1. Conf. 2004
<https://bit.ly/3zTW1h5>
8. Fido A, Al Saad S. Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism*. 2005;9:290-8.
[doi:10.1177/1362361305053255](https://doi.org/10.1177/1362361305053255)
9. Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health Place*. 2006;12:203-9.
[doi:10.1016/j.healthplace.2004.11.005](https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2004.11.005)

10. De Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, et al. Renal and Neurologic Effects of Cadmium, Lead, Mercury, and Arsenic in Children: Evidence of Early Effects and Multiple Interactions at Environmental Exposure Levels. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 114(4):584-590.
[doi:10.1289/ehp.8202](https://doi.org/10.1289/ehp.8202)
11. Chuquín R. Los niños del plomo: menores de Cerro de Pasco siguen padeciendo deficiencias por la contaminación minera. Convoca. Lima, 2 de Marzo, 2022. <https://bit.ly/3zPXxkb>
12. Gestión. Más de 4,000 niños están expuestos a metales pesados en Perú, según Minsa. Perú. Lima, 08 de agosto, 2019. <https://bit.ly/3zTdGp2>
13. Fowks J. Peruanos afectados por metales pesados llegan a la Corte Interamericana. Lima, 20 de octubre, 2021. <https://bit.ly/39EkWdX>
14. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy Metals Toxicity and the Environment. *EXS*. 2012; 101: 133-164.
[doi:10.1007/978-3-7643-8340-4_6](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6)
15. Duruibe JO, Ogwuegbu MOC, Egwurugwu JN. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *International Journal of Physical Sciences*. 2007;2(5):112-118. <https://bit.ly/3NasNxm>
16. Mukherjee I, Singh UK, Singh RP, et al. Characterization of heavy metal pollution in an anthropogenically and geologically influenced semi-arid region of east India and assessment of ecological and human health risks. *Science of The Total Environment*. 2019; 135801.1-55.
[doi:10.1016/j.scitotenv.2019.13581](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.13581)
17. Gu YG, Gao YP, Lin Q. Contamination, bioaccessibility and human health risk of heavy metals in exposed-lawn soils from 28 urban parks in southern China's largest city, Guangzhou. *Applied Geochemistry*. 2016;67:52-58.
[doi:10.1016/j.apgeochem.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2016.02.004)
18. Bi X, Liang S, Li X. A novel in situ method for sampling urban soil dust: Particle size distribution, trace metal concentrations, and stable lead isotopes. *Environmental Pollution*. 2013;177:48-57.
[doi:10.1016/j.envpol.2013.01.045](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.01.045)
19. Zhou J, Liang JN, Hu YM, et al. Exposure risk of local residents to copper near the largest flash copper smelter in China. *Sci. Total Environ*. 2018;630:453-461. [doi:10.1016/j.scitotenv.2018.02.211](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.211)

20. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(4):301-325. [doi:10.31887/DCNS.2018.20.4/jmsaudubray](https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.4/jmsaudubray)
21. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):339-346. [doi:10.1016/S2215-0366\(16\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30376-5).
22. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Haley BE, Geier MR. The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016;37:8-24. [doi:10.1016/j.jtemb.2016.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.002)
23. Alharthi, A. Idiopathic Short Stature in Children: A Hospital Based Study. *J. Med. Sci*. 2016;16(3):56-61. [doi:10.3923/jms.2016.56.61](https://doi.org/10.3923/jms.2016.56.61)
24. Cohen, L. E. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA*. 2014; 311(17): 1787-1796. [doi:10.1001/jama.2014.3970](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3970).
25. Sweilam NH, Abou Hasan MM, Albalawi AO. Numerical solutions of Benjamin-Bona-Mahony-Burgers equation via nonstandard finite difference scheme. *Electron. J. Math. Anal. Appl*. 2018;6(2):237-245. <https://bit.ly/3HHbe6V>
26. Cai LM, Wang QS, Luo J, Chen LG, Zhu RL, Wang S, Tang CH. Heavy metal contamination and health risk assessment for children near a large Cu-smelter in central China. *Science of The Total Environment*. 2019;650:725-733. [doi:10.1016/j.scitotenv.2018.09.081](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.081)
27. Santra B, Raychowdhury R, Roychoudhury A, De M. Heavy metal blood levels and hearing loss in children of West Bengal, India. *Noise Health*. 2019;21(102):189-193. [doi:10.4103/nah.NAH_30_19](https://doi.org/10.4103/nah.NAH_30_19)
28. Tan SY, Praveena SM, Abidin EZ, Cheema MS. Heavy metal quantification of classroom dust in school environment and its impacts on children health from Rawang (Malaysia). *Environmental Science and Pollution Research*. 2018; 25:34623-34635. [doi:10.1007/s11356-018-3396-x](https://doi.org/10.1007/s11356-018-3396-x)
29. Carhuas Maximiliano SS. *Beneficios económicos de la reducción de plomo en la sangre de la población infantil del Distrito de Simón Bolívar, Pasco – 2019* [Tesis]. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión; 2022. <https://bit.ly/3NbtjLH>

30. Huaman Torres, LJ. *Evaluación del nivel de contaminación por metales pesados en la población infantil del centro poblado de Paragsha para determinar la incidencia probable de la exposición ambiental frente a las sustancias producidas por la actividad minera - Distrito de Simon Bolivar-Cerro de Pasco – 2018* [Tesis]. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión; 2019. <https://bit.ly/3y6rUIb>
31. Perez Cabrera ME. *Conocimiento de las madres sobre contaminación por plomo en niños de 3 a 5 años de la I.E.I. Inmaculada Virgen de Guadalupe N° 141 – Mi Perú, 2018* [Tesis]. Universidad César Vallejo; 2018. <https://bit.ly/3HFxBdb>
32. Choy, LT. The strengths and weaknesses of research methodology: Comparison and complimentary between qualitative and quantitative approaches. *IOSR Journal of Humanities and Social Science*. 2014;19(4):99-104. <https://bit.ly/3OmHqhX>
33. Teut M, Walach H, Varanasi R, et al. Recommendations for Designing, Conducting and Reporting Observational Studies in Homeopathy. *Homeopathy*. 2020;109:114-125. [doi:10.1055/s-0040-1708045](https://doi.org/10.1055/s-0040-1708045)
34. Polit, Denise F, Beck CT. *Nursing research : generating and assessing evidence for nursing practice*. Ninth Edition. Wolters Kluwer Health; 2012.
35. Brown D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promotion Practice*. 2020;21(4):496-498. [doi:10.1177/1524839919893361](https://doi.org/10.1177/1524839919893361)
36. Rahman Z, Singh VP. 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. *Environ Monit Assess*. 2019;191:419-1-21. [doi:10.1007/s10661-019-7528-7](https://doi.org/10.1007/s10661-019-7528-7)
37. Boivin MJ, Kakooza AM, Warf BC, Davidson LL, Grigorenko EL. Reducing neurodevelopmental disorders and disability through research and interventions. *Nature*. 2015;527:S155-160. [doi:10.1038/nature16029](https://doi.org/10.1038/nature16029).
38. Hossain M, Choudhury N, Adib Binte Abdullah K, et al. Evidence-based approaches to childhood stunting in low and middle income countries: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2017;102:903-9. [doi:10.1136/archdischild-2016-311050](https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311050).

39. Sarihi S, Niknam M, Mahjour S, Hosseini-Bensenjan M, Moazzen F, Soltanabadi S, Akbari H. Toxic heavy metal concentrations in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2021;20:1571-1584. [doi:10.17179/excli2021-3484](https://doi.org/10.17179/excli2021-3484).
40. Irizar A, Molinuevo A, Andiarena A, et al. Prenatal manganese serum levels and neurodevelopment at 4 years of age. *Environ Res.* 2021;197:111172. [doi:10.1016/j.envres.2021.111172](https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111172).
41. Kao CS, Wang YL, Chuang TW, et al. Effects of soil lead exposure and land use characteristics on neurodevelopment among children under 3 years of age in northern Taiwan. *Environmental Pollution.* 2021; 286:117288.1-8. [doi:10.1016/j.envpol.2021.117288](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117288).
42. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama SF, et al. Japan Environment Children's Study Group. Association of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Int.* 2021;156:106762. [doi:10.1016/j.envint.2021.106762](https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106762).
43. Papadopoulou E, Botton J, Caspersen IH, et al. Maternal seafood intake during pregnancy, prenatal mercury exposure and child body mass index trajectories up to 8 years. *Int J Epidemiol.* 2021;50(4):1134-1146. [doi:10.1093/ije/dyab035](https://doi.org/10.1093/ije/dyab035).
44. Al-Saleh I, Moncari L, Jomaa A, et al. Effects of early and recent mercury and lead exposure on the neurodevelopment of children with elevated mercury and/or developmental delays during lactation: A follow-up study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 2020;230:113629.1-15. [doi:10.1016/j.ijheh.2020.113629](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113629)
45. Desai, Gauri Abhay. *Low-level Arsenic Exposure, B-Vitamins, and Neurodevelopment Among Uruguayan Schoolchildren.* Diss. State University of New York at Buffalo, 2020. <https://bit.ly/3Uj2Fp1>
46. Fiłon J, Ustymowicz-Farbiszewska J, Krajewska-Kułak E. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder. *BMC Public Health.* 2020;20(1):383. [doi:10.1186/s12889-020-08496-w](https://doi.org/10.1186/s12889-020-08496-w).

47. Tong J, Liang CM, Huang K, et al. Prenatal serum thallium exposure and 36-month-old children's attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Ma'anshan birth cohort study. *Chemosphere*. 2020;244:125499. [doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125499](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125499).
48. Bora BK, Ramos-Crawford AL, Sikorskii A, et al. Concurrent exposure to heavy metals and cognition in school-age children in Congo-Kinshasa: A complex overdue research agenda. *Brain Res Bull*. 2019;145:81-86. [doi:10.1016/j.brainresbull.2018.06.013](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.013).
49. Caparros-Gonzalez RA, Giménez-Asensio MJ, González-Alzaga B, et al. Childhood chromium exposure and neuropsychological development in children living in two polluted areas in southern Spain. *Environ Pollut*. 2019;252(Pt B):1550-1560. [doi:10.1016/j.envpol.2019.06.084](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.06.084).
50. Junqué E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, Tardón A. Urinary cobalt and ferritin in four-years-old children. *Environ Res*. 2019;183:109147. [doi:10.1016/j.envres.2020.109147](https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109147).
51. Lin YC, Chung CJ, Huang YL, et al. Association of plasma folate, vitamin B12 levels, and arsenic methylation capacity with developmental delay in preschool children in Taiwan. *Arch Toxicol*. 2019;93(9):2535-2544. [doi:10.1007/s00204-019-02540-4](https://doi.org/10.1007/s00204-019-02540-4).
52. Qi J, Lai Y, Liang C, et al. Prenatal thallium exposure and poor growth in early childhood: A prospective birth cohort study. *Environ Int*. 2019;123:224-230. [doi:10.1016/j.envint.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.005).
53. Signes-Pastor AJ, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, et al. Inorganic arsenic exposure and neuropsychological development of children of 4-5 years of age living in Spain. *Environ Res*. 2019;174:135-142. [doi:10.1016/j.envres.2019.04.028](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.028).
54. Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, et al. Prenatal mercury exposure and child neurodevelopment outcomes at 18 months: Results from the Mediterranean PHIME cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2018;1-13. [doi:10.1016/j.ijheh.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.07.011).
55. Haynes EN, Sucharew H, Hilbert TJ, et al. Impact of air manganese on child neurodevelopment in East Liverpool, Ohio. *Neurotoxicology*. 2018;64:94-102. [doi:10.1016/j.neuro.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.001).

56. Jiang CB, Hsueh YM, Kuo GL, Hsu CH, Chang JH, Chien LC. Preliminary study of urinary arsenic concentration and arsenic methylation capacity effects on neurodevelopment in very low birth weight preterm children under 24 months of corrected age. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12800. [doi:10.1097/MD.00000000000012800](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012800).
57. Menezes-Filho JA, Carvalho CF, Rodrigues JLG, et al. Environmental Co-Exposure to Lead and Manganese and Intellectual Deficit in School-Aged Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(11):2418.1-13. [doi:10.3390/ijerph15112418](https://doi.org/10.3390/ijerph15112418).
58. Pan S, Lin L, Zeng F, Zhang J, et al. Effects of lead, cadmium, arsenic, and mercury co-exposure on children's intelligence quotient in an industrialized area of southern China. *Environ Pollut*. 2018;235:47-54. [doi:10.1016/j.envpol.2017.12.044](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.044).
59. Claus Henn B, Bellinger DC, Hopkins MR, et al. Maternal and Cord Blood Manganese Concentrations and Early Childhood Neurodevelopment among Residents near a Mining-Impacted Superfund Site. *Environ Health Perspect*. 2017;125(6):067020. [doi:10.1289/EHP925](https://doi.org/10.1289/EHP925).
60. Llop S, Ballester F, Murcia M, et al. Prenatal exposure to mercury and neuropsychological development in young children: the role of fish consumption. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):827-838. [doi:10.1093/ije/dyw259](https://doi.org/10.1093/ije/dyw259).
61. Tamayo y Ortiz M, Téllez-Rojo MM, Trejo-Valdivia B, et al. Maternal stress modifies the effect of exposure to lead during pregnancy and 24-month old children's neurodevelopment. *Environment International*. 2017;98:191-197. [doi: 10.1016/j.envint.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.005).
62. Valeri L, Mazumdar MM, Bobb JF, et al. The Joint Effect of Prenatal Exposure to Metal Mixtures on Neurodevelopmental Outcomes at 20-40 Months of Age: Evidence from Rural Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2017;125(6):067015. [doi:10.1289/EHP614](https://doi.org/10.1289/EHP614).
63. Du B, Li P, Feng X, Qiu G, Zhou J, Maurice L. Mercury Exposure in Children of the Wanshan Mercury Mining Area, Guizhou, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1107. [doi:10.3390/ijerph13111107](https://doi.org/10.3390/ijerph13111107).

64. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, et al. Impact of prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the importance of selenium and iodine. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(11):1123-1134. [doi:10.1007/s10654-016-0151-9](https://doi.org/10.1007/s10654-016-0151-9).
65. Kashala-Abotnes E, Mumbere PP, Mishika JM, et al. Lead exposure and early child neurodevelopment among children 12-24 months in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25:1361-1367. [doi: 10.1007/s00787-016-0860-3](https://doi.org/10.1007/s00787-016-0860-3).
66. Oken E, Rifas-Shiman SL, Amarasiriwardena C, et al. Maternal prenatal fish consumption and cognition in mid childhood: Mercury, fatty acids, and selenium. *Neurotoxicol Teratol.* 2016;57:71-78. [doi:10.1016/j.ntt.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ntt.2016.07.001).
67. Rodrigues EG, Bellinger DC, Valeri L, et al. Neurodevelopmental outcomes among 2- to 3-year-old children in Bangladesh with elevated blood lead and exposure to arsenic and manganese in drinking water. *Environ Health.* 2016;15 (44):1-9. [doi: 10.1186/s12940-016-0127-y](https://doi.org/10.1186/s12940-016-0127-y).
68. Shah-Kulkarni S, Ha M, Kim BM, et al. Neurodevelopment in Early Childhood Affected by Prenatal Lead Exposure and Iron Intake. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(4):e2508.1-9. [doi: 10.1097/MD.0000000000002508](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002508).
69. Vejrup K, Schjølberg S, Knutsen HK, et al. Prenatal methylmercury exposure and language delay at three years of age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int.* 2016;92-93:63-9. [doi:10.1016/j.envint.2016.03.029](https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.029).
70. Parajuli RP, Umezaki M, Fujiwara T, Watanabe C. Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc and home environment with children neurodevelopment at 36 months living in Chitwan Valley, Nepal. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120992.1-13. [doi:10.1371/journal.pone.0120992](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120992).
71. Savabieasfahani M, Alaani S, Tafash M, Dastgiri S, Al-Sabbak M. Elevated titanium levels in Iraqi children with neurodevelopmental disorders echo findings in occupation soldiers. *Environ Monit Assess.* 2015;187(1):4127. [doi:10.1007/s10661-014-4127-5](https://doi.org/10.1007/s10661-014-4127-5).
72. Hsieh RL, Huang YL, Shiue HS, et al. Arsenic methylation capacity and developmental delay in preschool children in Taiwan. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(6):678-86. [doi:10.1016/j.ijheh.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.02.004).

73. Marques RC, Bernardi JV, Abreu L, Dórea JG. Neurodevelopment Outcomes in Children Exposed to Organic Mercury from Multiple Sources in a Tin-Ore Mine Environment in Brazil. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2014;68(3):432-441. [doi:10.1007/s00244-014-0103-x](https://doi.org/10.1007/s00244-014-0103-x).
74. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Dickerson AS, et al. Role of fruits, grains, and seafood consumption in blood cadmium concentrations of Jamaican children with and without Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8(9):1134-1145. [doi:10.1016/j.rasd.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.06.002).
75. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Gil F, et al. Cadmium exposure and neuropsychological development in school children in southwestern Spain. *Environ Res*. 2014;134:66-73. [doi:10.1016/j.envres.2014.06.026](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.026).
76. Bose-O'Reilly S, Lettmeier B, Shoko D, et al. Neurodevelopment of Infants in a Mercury Contaminated Crea in Zimbabwe. *E3S Web of Conferences*. 2013;1(40001).1-2. [doi:10.1051/e3sconf/20130140001](https://doi.org/10.1051/e3sconf/20130140001).
77. Dikme G, Arvas A, Gur E. The relation between blood lead and mercury levels and chronic neurological diseases in children. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(3):221-225. [doi:10.4274/tpa.296](https://doi.org/10.4274/tpa.296).
78. Lin CC, Chen YC, Su FC, et al. In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environmental Research*. 2013;123:52-57. [doi:10.1016/j.envres.2013.03.003](https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.003).
79. Yang H, Huo X, Yekeen TA, Zheng Q, Zheng M, Xu X. Effects of lead and cadmium exposure from electronic waste on child physical growth. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2013;20(7):4441-7. [doi:10.1007/s11356-012-1366-2](https://doi.org/10.1007/s11356-012-1366-2).
80. Llop S, Guxens M, Murcia M, et al. Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a Multicenter Cohort in Spain: Study of Potential Modifiers. *American Journal of Epidemiology*. 2012;175(5):451-465. [doi:10.1093/aje/kwr328](https://doi.org/10.1093/aje/kwr328).
81. Parvez F, Wasserman GA, Factor-Litvak P, et al. Arsenic exposure and motor function among children in Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2011;119(11):1665-70. [doi:10.1289/ehp.1103548](https://doi.org/10.1289/ehp.1103548).

82. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Glob Health*. 2014;80(4):303-14. [doi:10.1016/j.aogh.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.005).
83. Branca JJV, Morucci G, Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural Regen Res*. 2018;13(11):1879-1882. [doi:10.4103/1673-5374.239434](https://doi.org/10.4103/1673-5374.239434).
84. Skalny AV, Simashkova NV, Klyushnik TP, et al. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis*. 2017;32(1):195-202. [doi:10.1007/s11011-016-9899-6](https://doi.org/10.1007/s11011-016-9899-6).
85. Liu Z, Cai L, Liu Y, Chen W, Wang Q. Association between prenatal cadmium exposure and cognitive development of offspring: A systematic review. *Environ Pollut*. 2019;254(Pt B):113081. [doi:10.1016/j.envpol.2019.113081](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113081).
86. Capelo R, Rohlman DS, Jara R, et al. Residence in an Area with Environmental Exposure to Heavy Metals and Neurobehavioral Performance in Children 9-11 Years Old: An Explorative Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(8):4732. [doi:10.3390/ijerph19084732](https://doi.org/10.3390/ijerph19084732)
87. Bouchard MF, Surette C, Cormier P, Foucher D. Low level exposure to manganese from drinking water and cognition in school-age children. *Neurotoxicology*. 2018;64:110-117. [doi:10.1016/j.neuro.2017.07.024](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.07.024).
88. Carvalho CF, Oulhote Y, Martorelli M, et al. Environmental manganese exposure and associations with memory, executive functions, and hyperactivity in Brazilian children. *Neurotoxicology*. 2018;69:253-259. [doi:10.1016/j.neuro.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.02.002).
89. Khan K, Wasserman GA, Liu X, et al. Manganese exposure from drinking water and children's academic achievement. *Neurotoxicology*. 2012;33(1):91-7. [doi:10.1016/j.neuro.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.12.002).
90. Freire C, Amaya E, Gil F, et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ*. 2018;621:340-351. [doi:10.1016/j.scitotenv.2017.11.273](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.273).

91. Soler-Blasco R, Murcia M, Lozano M, et al. Prenatal manganese exposure and neuropsychological development in early childhood in the INMA cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;224:113443.
[doi:10.1016/j.ijheh.2019.113443](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113443).
92. Da Cunha GK, de Matos MB, Trettim JP, et al. Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: Population-based study in southern Brazil. *Vaccine*. 2020;38(9):2216-2220.
[doi:10.1016/j.vaccine.2019.12.044](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.044)
93. Patel NB, Xu Y, McCandless LC, et al. Very low-level prenatal mercury exposure and behaviors in children: the HOME Study. *Environ Health*. 2019;18(1):4. [doi:10.1186/s12940-018-0443-5](https://doi.org/10.1186/s12940-018-0443-5).
94. Gleason KM, Valeri L, Shankar AH, Hasan MO, Quamruzzaman Q, Rodrigues EG, Christiani DC, Wright RO, Bellinger DC, Mazumdar M. Stunting is associated with blood lead concentration among Bangladeshi children aged 2-3 years. *Environ Health*. 2016;15(1):103.
[doi:10.1186/s12940-016-0190-4](https://doi.org/10.1186/s12940-016-0190-4).
95. Beier EE, Holz JD, Sheu TJ, Puzas JE. Elevated Lifetime Lead Exposure Impedes Osteoclast Activity and Produces an Increase in Bone Mass in Adolescent Mice. *Toxicol Sci*. 2016;149(2):277-88.
[doi:10.1093/toxsci/kfv234](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv234).
96. Gundacker C, Forsthuber M, Szigeti T, et al. Lead (Pb) and neurodevelopment: A review on exposure and biomarkers of effect (BDNF, HDL) and susceptibility. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;238:113855.
[doi:10.1016/j.ijheh.2021.113855](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113855).
97. Smith MR, Yevo P, Sadahiro M, et al. Integrative bioinformatics identifies postnatal lead (Pb) exposure disrupts developmental cortical plasticity. *Sci Rep*. 2018;8(1):16388. [doi:10.1038/s41598-018-34592-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-34592-4).
98. Khalid M, Abdollahi M. Epigenetic modifications associated with pathophysiological effects of lead exposure. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2019;37(4):235-287.
[doi:10.1080/10590501.2019.1640581](https://doi.org/10.1080/10590501.2019.1640581).
99. Wu M, Wang L, Song L, et al. The association between prenatal exposure to thallium and shortened telomere length of newborns. *Chemosphere*. 2021;265:129025. [doi:10.1016/j.chemosphere.2020.129025](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129025)

100. Jiang Y, Wei Y, Guo W, Du J. Prenatal titanium exposure and child neurodevelopment at 1 year of age: A longitudinal prospective birth cohort study. *Chemosphere*. 2022;311(1):137034. [doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.137034](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137034)
101. Czajka M, Sawicki K, Sikorska K, Popek S, Kruszewski M, Kapka-Skrzypczak L. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles in central nervous system. *Toxicol In Vitro*. 2015;29(5):1042-52. [doi:10.1016/j.tiv.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.04.004).

ANEXOS

Anexo A: Operacionalización de la variable

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Naturaleza	Medida
V1: Metales pesados tóxicos	Ciertos metales pesados a saber el arsénico (As), el cadmio (Cd), el cromo (Cr)(VI), el mercurio (Hg) y el plomo (Pb) son toxinas sin umbral y pueden ejercer efectos tóxicos en concentraciones muy bajas.	La exposición a metales pesados tóxicos sobre la salud en niños, se realizará una revisión sistemática en el período comprendido entre enero del 2011 hasta diciembre del 2021	- Arsénico (As) - Cadmio (Cd) - Cobalto (Co) - Cromo (Cr) - Manganeso (Mn) - Mercurio (Hg) - Plomo (Pb) - Talio (Tl) - Titanio (Ti)	Características químicas y toxicológicas	Cualitativa	Indirecta
V2: Trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños	El neurodesarrollo es una interrelación dinámica entre los procesos genéticos, cerebrales, cognitivos, emocionales y conductuales a lo largo de la vida del desarrollo. El crecimiento es una fase del desarrollo que puede ser perjudicado por agentes extraños	Se realizará búsquedas en las bases de datos de PubMed, Google académico, Scopus, entre otros, para confirmar los estudios publicados hasta diciembre del 2021 sobre la relación entre la los metales pesados tóxicos y los trastornos del neurodesarrollo y crecimiento en niños	Neurodesarrollo	- Deficit de atención - Autismo - Hiperactividad - Comportamiento - Inteligencia	Cualitativa	Indirecta
			Crecimiento	- Anemia - Enanismo - Desnutrición - Exposiciones de metales tóxicos	Cualitativa	Indirecta

Anexo B: Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos

