

Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática

Diana Ealo Tapia^a, Juan Torres Abad^a, Meisser Madera^b, Johana Márquez Lázaro^{a,c}

RESUMEN

El mercurio es un metal tóxico que puede atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica, y causar la interrupción de varios procesos celulares. Estudios han investigado la exposición al mercurio y trastornos en el neurodesarrollo, por lo que se requiere un análisis crítico y riguroso de esta evidencia. El objetivo de esta revisión fue evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos de la exposición al mercurio durante las etapas prenatal y posnatal, y su relación con el desarrollo de trastornos neuroconductuales.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE y ScienceDirect; los resultados se presentaron a través de tablas y síntesis narrativa. Solo 31 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad. En general, la evidencia es limitada sobre los efectos de la exposición al mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños. Entre los posibles efectos reportados, se hallan problemas en el aprendizaje, autismo y trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Palabras clave: mercurio; trastornos del neurodesarrollo; trastorno del espectro autista; trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02838>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02838.eng>

Cómo citar: Ealo Tapia D, Torres Abad J, Madera M, Márquez Lázaro J. Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202838.

^a Grupo GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia; ^b Departamento de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; ^c Grupo TOXSA, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

Correspondencia para Johana Márquez Lázaro: johana.marquez@curnvirtual.edu.co

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 1-9-2022

Aceptado: 16-1-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo prenatal comprende el crecimiento y desarrollo de los órganos internos del feto, y está implicado en una variedad de resultados de salud posteriores.¹ Esta etapa se complementa con la etapa posnatal, donde el feto pasa a ser un recién nacido, y su alimentación dependerá de forma exclusiva de la leche materna.² Por tanto, ambos ambientes son cruciales para el desarrollo óptimo de los niños.^{1,2} No obstante, aspectos relacionados con la contaminación ambiental han evidenciado desencadenar efectos no deseados en los niños expuestos durante estas etapas.¹

El mercurio (Hg), único metal líquido con presencia a lo largo de todo el mundo, es uno de los metales pesados que ha despertado el interés en este campo durante los últimos años.^{3,4} El Hg en su forma elemental se encuentra en la naturaleza formando sulfuros o también unido a otros minerales.^{5,6} Aparte del estado elemental, se puede encontrar en su forma inorgánica, proveniente principalmente de desechos de operaciones industriales y mineras auríferas.^{7,8} Al ser liberado al medio, es transformado a su forma orgánica por bacterias que se encuentran en los sedimentos acuáticos, principalmente en metilmercurio. Esta es la principal fuente de exposición para el ser humano, ya que, debido a su capacidad de ser biomagnificado y bioacumulado por la cadena alimentaria marina, se encuentra en mayor nivel en peces depredadores, los cuales representan un alto porcentaje en la dieta del ser humano.⁸⁻¹¹

La alta ingesta de pescado contaminado con mercurio representa un alto riesgo en la salud de las embarazadas, por la capacidad de este metal de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica, lo cual afecta potencialmente el desarrollo de los fetos y el desarrollo durante la primera infancia e incluso hasta la adolescencia.^{12,13} Estos grupos etarios se ven afectados principalmente por la incapacidad para lograr mitigar los efectos nocivos del Hg. Asimismo, existen reportes que sugieren una posible relación entre la exposición (prenatal y posnatal) al Hg y la presencia de algunos trastornos del neurodesarrollo, tales como el del espectro autista, el déficit de atención e hiperactividad, la disminución del coeficiente intelectual y trastornos del lenguaje.^{14,15}

Por lo tanto, debido a las posibles complicaciones asociadas a la exposición al Hg, varias entidades sanitarias han intentado

contrarrestar sus efectos, por ejemplo, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos recomienda niveles de Hg en sangre inferiores a 5,8 µg/L.¹⁶ Sin embargo, a pesar de la implementación de estas medidas, aún existen reportes que sugieren posibles efectos en el neurodesarrollo de los niños asociados a la exposición al Hg, por lo que se requiere un análisis crítico y riguroso de la evidencia respecto a este tema. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos de la exposición al Hg durante las etapas prenatal y posnatal, y su relación con el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices de la declaración PRISMA.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed) y ScienceDirect. Se emplearon estrategias de búsquedas adaptadas a cada base de datos empleando las siguientes palabras clave y términos: "*neurodevelopmental disorders*" (MeSH) OR "*brain*" (MeSH) OR "*cognitive skills*" OR *memory* OR (*alertness*) OR *language* OR *fine motor skills*. Para obtener la evidencia más actualizada, se usó el filtro de los últimos 5 años. La última búsqueda se realizó el 5 de mayo de 2021 (*Material suplementario 1*).

Selección de estudios

Se seleccionaron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) mediciones de Hg en mujeres embarazadas y recién nacidos; b) medición de Hg en matrices biológicas: sangre, orina, sangre/tejido de cordón umbilical, placenta y/o cabello; c) estudios que evaluaron la asociación entre Hg y desarrollo de trastornos neuroconductuales en niños (2-12 años). Se excluyeron todos los reportes en animales, capítulos de libros, revisiones, resúmenes de congresos y cartas al editor.

Todos los reportes obtenidos se almacenaron en la plataforma Rayyan¹⁷ y, una vez eliminados los duplicados, títulos y resúmenes fueron examinados de manera independiente por dos revisores, considerando los criterios de elegibilidad. Luego, se obtuvieron y se revisaron los textos completos de todos los artículos considerados relevantes en la primera fase, y

se determinó el cumplimiento de los criterios de elegibilidad para tomar una decisión final. En caso de desacuerdo entre los dos revisores, un tercer colaborador participó en el proceso de selección hasta conseguir un acuerdo. La razón de exclusión de los artículos a texto completo se encuentra en el *Material suplementario 2*.

Evaluación de la calidad metodológica

Los estudios incluidos en esta revisión se evaluaron a través de la lista de verificación del Joanna Briggs Institute (JBI).¹⁸ Este instrumento no establece un punto de corte; una mayor puntuación indica una mejor calidad. Este proceso fue realizado por dos revisores de manera independiente y, en caso de desacuerdo, un tercer revisor participó en el proceso hasta conseguir un consenso.

Extracción de datos y análisis

Los siguientes datos fueron extraídos: características generales de los estudios (autores, año, país, tamaño de la muestra) y aspectos relacionados con la exposición al Hg y

su impacto en el neurodesarrollo (tipo de muestra, concentración de Hg pre- y posnatal, pruebas realizadas, pruebas utilizadas y los resultados principales). Dado el grado de heterogeneidad entre los estudios, se realizó una descripción de los hallazgos usando tablas y se realizó una síntesis narrativa de la evidencia.

RESULTADOS

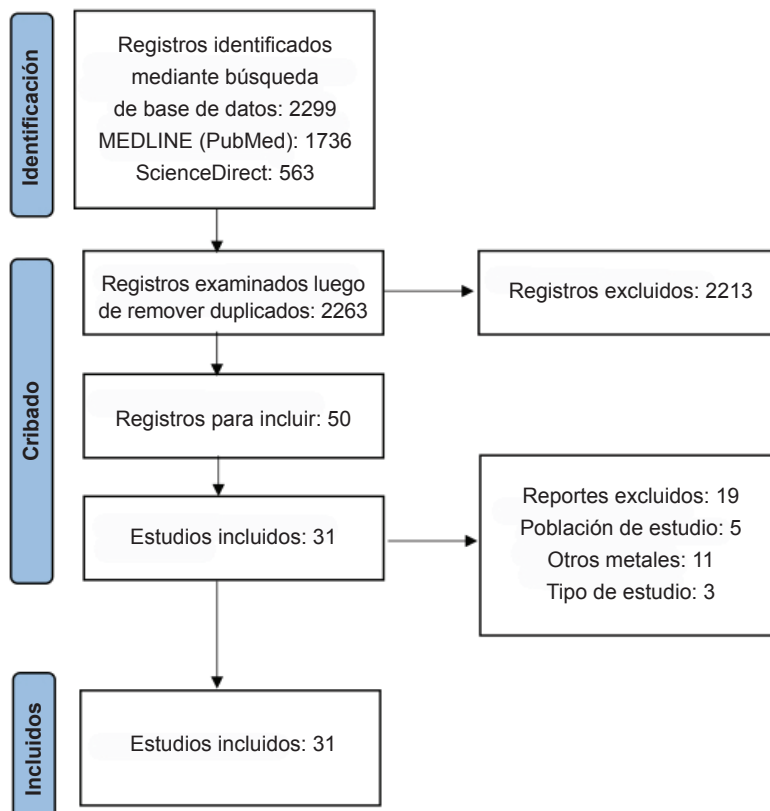
Selección de estudios

Se identificó un total de 2299 estudios. Luego de remover duplicados, 2263 títulos/resúmenes fueron revisados. Luego 50 estudios fueron revisados en texto completo, siendo seleccionados finalmente 31 estudios para la revisión (*Figura 1*).

Características y calidad metodológica de los estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron publicados entre el 2016 y el 2021; la mayoría fue de tipo cohorte, seguido de casos y controles. El tamaño de la muestra varió de 60 a 38 581 participantes. La mayoría de los estudios se realizaron en Estados

FIGURA 1. Proceso de selección de los estudios



Unidos, España y Corea del Sur. Con relación a la calidad metodológica, la puntuación media de los estudios fue de $7,3 \pm 0,7$ para los de cohorte y $7 \pm 0,7$ para los casos y controles (*Tabla 1*).

Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños

Todos los estudios incluidos en esta revisión evaluaron los efectos del Hg sobre el sistema neurológico de los niños; 18 estaban enfocados en los efectos de la exposición al Hg sobre el neurodesarrollo^{12-14,16,19-32} y 13 en desórdenes conductuales.^{8,15,33-41}

Mercurio y efectos sobre en neurodesarrollo en niños

Cuatro estudios evaluaron el efecto de la exposición pre- y posnatal al Hg,^{12-14,25} 8 en la etapa prenatal^{19,20,26-30,32} y 6 en la etapa posnatal^{16,21-24,31} (*Tabla 2*). La edad de los participantes estuvo en el rango de 16 meses a 5 años. Dos de los estudios emplearon la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) para evaluar habilidades cognitivas,^{12,14} mientras que los otros dos usaron la escala de desarrollo infantil de Bayley en sus versiones II y III (BSID-II/III).^{13,22} De acuerdo con Lee y col.,¹² y Jeong y col.,¹⁵ la exposición pre- y posnatal al Hg tuvo un efecto negativo sobre el desarrollo intelectual y verbal de los participantes, respectivamente; mientras que para Kim y col.,¹³ se evidenció una disminución en el desarrollo psicomotor de los lactantes. No obstante, Barbone y col.,²⁵ no encontraron relación entre estas variables.

En cuanto a la exposición al Hg en la etapa prenatal, 8 estudios hicieron este abordaje, comprendiendo edades entre los 0 meses y los 8 años. Para la evaluación del deterioro del neurodesarrollo, solo 2 estudios emplearon el mismo instrumento (escala BSID-III),^{28,32} y los demás usaron la escala WISC-III,²⁶ la herramienta Malawi (MDAT),¹⁹ la evaluación neurológica del comportamiento neonatal (NBNA),²⁸ la escala de McCarthy (MSCA),²⁹ y la escala de evaluación del habla y el lenguaje (SLAS).³⁰

Adicionalmente, Strain y col.,²⁰ realizaron la evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje-5 (CELF), la prueba breve de inteligencia de Kaufman 2 (KBIT), la prueba de nombres de Boston (BNT), prueba de *trail making A*, golpeteo con los dedos (FT) y la prueba de logros de Woodcock Johnson-III (WJ-III).

Nyanza y col., encontraron que la exposición

prenatal al Hg a concentraciones iguales o mayores a las permitidas se asoció con un mayor riesgo del deterioro global del desarrollo neurológico y del lenguaje de los infantes. Un hallazgo similar había sido reportado por Wang y col., y por Freire y col.^{19,28,29} No obstante, otros autores no encontraron relación alguna entre estas variables.^{20,26,27,30,32}

Para la evaluación del efecto de la exposición posnatal al Hg, 6 estudios se incluyeron en la revisión, cuya población fueron niños entre 2 y 10 años. Dentro de las pruebas y escalas empleadas por dichas investigaciones, se hallaban la prueba de detección del desarrollo II (DDST-II), la prueba de inteligencia no verbal (TONI), Bayley III, la escala de ansiedad de Beck (BAI), la escala cognitiva de Montreal (MoCa), WISC-IV, la prueba de coeficiente intelectual, la escala de habilidades McCarthy para niños (MSCA) y las escalas básicas genéricas del inventario de calidad de vida pediátrica (PedsQL).^{16,21-24,31}

De acuerdo con lo reportado por Al-Saleh y col., las concentraciones de metilmercurio en madres lactantes fueron asociadas con la disminución en las puntuaciones de inteligencia general de los niños, evento que también fue observado por Feng y col., en cuyo estudio las concentraciones de Hg en el cabello de los niños se asociaron con la disminución de su coeficiente intelectual.^{21,24} Por su parte, Barbone y col., indicaron que concentraciones altas de metilmercurio en el cabello de las madres estaban relacionadas con un desempeño bajo en la motricidad de sus hijos.²² No obstante, los estudios realizados por Da Cunha y col., Llop y col., y Hsueh y col., no encontraron efectos adversos de la exposición posnatal al Hg y el neurodesarrollo en niños.^{16,23,31}

Efectos de la exposición al mercurio y desórdenes neuroconductuales en niños

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA) parecen estar aumentando en todo el mundo. La etiología de estos desórdenes se ha relacionado con la exposición al Hg en las etapas pre- y posnatal.^{42,43} De los estudios incluidos, 7 analizaron la implicación del Hg en TEA,^{34,35,37,38,40,41,44} 4 en TDAH,^{8,33,36,45} 1 en ambos (TEA y TDAH)¹⁵ y 1 en problemas conductuales³⁹ (*Tabla 3*).

TABLA 1. Características y calidad de los estudios incluidos

| Autor y año | Tipo de estudio | País | Tamaño de la muestra | Muestra biológica | Calidad metodológica |
|----------------------------------|-------------------|----------------------------|--|--|----------------------|
| <i>Al-Saleh y col. 2020</i> | Cohorte | Arabia Saudita | 82 | Orina, sangre, leche materna y cabello | 7/11 |
| <i>Barbone y col. 2020</i> | Cohorte | Italia | 53 | Cabello | 8,5/11 |
| <i>Barbone y col. 2019</i> | Cohorte | Italia, Eslovenia, Croacia | 1308 | Cabello, sangre del cordón umbilical | 7/11 |
| <i>Barry y col. 2020</i> | Casos y controles | Arabia Saudita | Controles: 30 Casos TDAH: 30 | Saliva | 7,5/10 |
| <i>Da Cunha y col. 2020</i> | Cohorte | Brasil | 535 | Vacunas | 7/11 |
| <i>Feng y col. 2020</i> | Cohorte | China | 314 | Cabello | 7,5/11 |
| <i>Freire y col. 2018</i> | Cohorte | España | 302 | Placenta | 7,5/11 |
| <i>Geier y col. 2018</i> | Casos y controles | Estados Unidos | 3486 | Mercurio | 7/10 |
| <i>Geier y col. 2017</i> | Casos y controles | Estados Unidos | Controles: 15 216 Casos TEA: 164 | Vacunas | 7/10 |
| <i>Geier y col. 2016</i> | Casos y controles | Estados Unidos | Controles: 11 783 Casos TEA: 73 | Vacunas | 6,5/10 |
| <i>Gil-Hernández y col. 2020</i> | Casos y controles | España | Controles: 5 Casos TEA: 57 | Cabello y orina | 6,5/10 |
| <i>Gump y col. 2017</i> | Cohorte | Estados Unidos | 203 | Sangre | 7/11 |
| <i>Hsueh y col. 2017</i> | Casos y controles | Taiwán | Controles: 89 Casos: 89 | Sangre | 7/10 |
| <i>Jeong y col. 2017</i> | Cohorte | Corea del Sur | 553 | Sangre | 8,5/11 |
| <i>Julvez y col. 2019</i> | Cohorte | Reino Unido | 1723 | Sangre | 6,5/11 |
| <i>Karatelaa y col. 2017</i> | Cohorte | Nueva Zelanda | 278 | Uñas | 6,5/11 |
| <i>Kim y col. 2020</i> | Cohorte | Corea del Sur | 451 | Suero materno | 8,5/11 |
| <i>Lee y col. 2021</i> | Cohorte | Corea del Sur | 502 | Sangre | 8/11 |
| <i>Li y col. 2018</i> | Casos y controles | Estados Unidos | Controles: 184 Casos TEA: 180 | Sangre | 6,5/10 |
| <i>Llop y col. 2020</i> | Cohorte | España | 1252 | Cabello y sangre | 8,5/11 |
| <i>Lozano y col. 2021</i> | Cohorte | España | 731 | Cabello | 6,5/11 |
| <i>Lygre y col. 2018</i> | Cohorte | Noruega | 19 220 | Amalgamas dentales | 7/11 |
| <i>Nyanza y col. 2021</i> | Cohorte | Costa adriática del norte | 257 | Sangre del cordón umbilical | 7/11 |
| <i>Niševića y col. 2019</i> | Cohorte | Tanzania | 439 | Sangre | 6,5/11 |
| <i>Prpića y col. 2017</i> | Cohorte | Croacia | 257 | Sangre del cordón umbilical | 7/11 |
| <i>Ryu y col. 2017</i> | Cohorte | Corea del Sur | 458 | Sangre | 6,5/11 |
| <i>Skogheim y col. 2021</i> | Casos y controles | Noruega | Controles:1034 Casos ADHD: 705, Casos ASD: 397 | Sangre del cordón umbilical | 8,5/10 |
| <i>Strain y col. 2021</i> | Cohorte | Seychelles | 1237 | Cabello | 8/11 |
| <i>Tabatadze y col. 2018</i> | Casos y controles | Estados Unidos | Controles:35 Casos TDAH: 35 | Cabello | 6,5/10 |
| <i>Vejrup y col. 2018</i> | Cohorte | Noruega | 38 581 | Comida de mar | 7,5/11 |
| <i>Wang y col. 2019</i> | Cohorte | China | 286 | Sangre del cordón umbilical | 7,5/11 |

ADHD: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (por sus siglas en inglés).

ASD: trastorno del espectro autista (por sus siglas en inglés).

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TEA: trastorno del espectro autista.

TABLA 2. Efectos de la exposición al mercurio sobre el neurodesarrollo de niños de 0 a 12 años

| Autor y año | Edad | Concentración de Hg prenatal | Concentración de Hg posnatal | Pruebas y/o instrumentos | Resultados principales |
|-----------------------------|-----------|------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| <i>Nyanza y col. 2021</i> | 6 a 12 M | 1,2 µg/L (Rango: 0,8-1,7) | No reporta | MDAT | Por cada 1 µg/L de aumento de Hg total en sangre materna, la tasa de prevalencia del deterioro del lenguaje aumentó un 5 %. Los análisis de estratificación por sexo revelaron asociaciones significativas entre el aumento de la exposición prenatal al Hg y el deterioro del lenguaje de los niños. |
| <i>Lee y col. 2021</i> | 4 y 6 A | MG: 2,49 ± 1,56 µg/L | 4 años: 1,98 ± 1,8 µg/L (MG) 6 años: 1,63 ± 1,58 µg/L (MG) | KEDI-WISC K-WAIS | Las concentraciones de Hg a los 6 años tuvieron un mayor impacto en el coeficiente intelectual de los niños que a la edad de 4. Así, un aumento en una unidad de Hg en sangre se asocia con una disminución de 0,319 en el coeficiente intelectual de los niños a la edad de 6 años. |
| <i>Strain y col. 2021</i> | 7 A | 3,91 ± 3,47 ppm | No reporta | CELF KBIT-2 BNT FT WJ-III | Los niveles de MeHg prenatal no mostraron afectar significativamente las pruebas de lenguaje, cognición, función ejecutiva, motora y psicomotora, así como los logros académicos, comportamientos y comunicación social de los niños. |
| <i>Al-Saleh y col. 2020</i> | 5-8 A | No reportadas | Mercurio total en sangre de la madre: 0,5 ± 0,190 µg/L Leche materna: 1,307-0,125 µg/L | TONI DDST-II | Las puntuaciones más bajas del cociente TONI fueron asociadas con una mayor concentración de MeHg en las madres. La exposición temprana al Hg, medido en la orina de los bebés, tuvo una asociación adversa con el rendimiento de los niños en la prueba de CI no verbal y la integración de sus habilidades visuales y motoras. El metilmercurio en la sangre de la madre se asoció inversamente con el coeficiente intelectual no verbal de los niños. |
| <i>Barbone y col. 2020</i> | 3-18 M | No reporta | Hg total madre: 0,83-1,24 ppm Hg total hijos: 0,89-1,08 ppm MeHg madre: 0,63-0,98 ppm MeHg hijos: 0,45-0,72 ppm | DDST-II | No se observaron diferencias significativas en la comparación entre niños con bajo rendimiento en al menos una zona de la prueba de detección del desarrollo II (DDST-II) DDST II y las demás con respecto a los niveles de mercurio. Los niños cuyas madres tenían una concentración de MeHg en cabello >1 ppm mostraron un 47 % más de probabilidad de tener un desempeño más bajo en área de motricidad fina en comparación con los niños cuyas madres tenían concentraciones de MeHg <1 ppm. |
| <i>Da Cunha y col. 2020</i> | 24 y 36 M | No reporta | Timerosal/vacunas | BSID-III BAI MoCa | Inicialmente, los niños que recibieron más dosis de vacunas que contenían timerosal mostraron un nivel más bajo en el desarrollo del lenguaje y motor en comparación con los niños que recibieron de 0 a 3 dosis. Sin embargo, cuando se realizó un análisis multivariado, esta asociación no fue confirmada. |

| | | | | | |
|----------------------------|---------------------|------------------------------------|---|------------------|--|
| <i>Feng y col. 2020</i> | 8-10 A | No reporta | 1,53 µg/g (0,21-12,6 µg/g) | WISC-IV CI | Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de Hg en cabello y el coeficiente intelectual menor a 80. Los autores encontraron que las probabilidades de que los niños tuvieran un CI <80 aumentaron 1,58 veces cuando el Hg en el cabello aumentó en 1 µg/g. Es decir que el coeficiente intelectual de los niños disminuirá en aproximadamente un punto cuando el Hg en el cabello aumente en 1 µg/g. |
| <i>Kim y col. 2020</i> | 0, 6, 12, 24 y 36 M | 3,41 µg/L (MG) | 5,35 µg/L (MG) | BSID-II | La exposición prenatal al Hg afecta negativamente el desarrollo neurológico del lactante y se asocia con un rápido crecimiento durante los 3 primeros años. |
| <i>Llop y col. 2020</i> | 4-5 A | No reporta | Concentración en cabello: 1,38 ± 1,42 µg/g | MSCA | No se observaron efectos adversos en el desarrollo neuropsicológico infantil asociados con la exposición posnatal al Hg en niños de 4 años, a pesar de que algunos niños tenían concentraciones por encima de la permitidas >1 µg/g. |
| <i>Barbone y col. 2019</i> | 16-20 M | Sangre materna: 3,2 ± 3,4 ng/g | Leche materna: 0,4 ± 1,2 ng/g | BSID-III | No se encontraron asociaciones entre los niveles de Hg en las madres y las habilidades cognitivas, motrices y en el lenguaje de los niños bajo estudio. |
| <i>Julvez y col. 2019</i> | 8 A | 25,2 ± 12,7 ng/g | No reporta | WISC-III | La concentración de Hg en el tejido del cordón umbilical no se asoció con el desarrollo cognitivo en los niños bajo estudio. |
| <i>Nišević y col. 2019</i> | 18 ± 2 M | 1,41- 5,61 ng/g | No reporta | BSID-III | No se encontró correlación entre la concentración de Hg T en la sangre del cordón umbilical y las puntuaciones de desarrollo neurológico infantil a la edad de 18 meses. |
| <i>Wang y col. 2019</i> | 0-18 M | Sangre materna: 0,18-11,85 µg/L | No reporta | NBNA BSID-III | Se encontró que la exposición prenatal a niveles bajos de Hg se asoció con una disminución significativa en el desarrollo neuroconductual neonatal. Las niñas tuvieron puntuaciones significativamente más altas en las escalas cognitiva, de lenguaje y motora de BSID-III que las de los niños. El Hg en la sangre del cordón umbilical se asoció con mayores probabilidades de puntuaciones en el comportamiento y tono activo. La interacción sexo-Hg indicó que las mujeres tienden a ser más susceptibles a los efectos perjudiciales de la exposición prenatal al Hg en el desarrollo del lenguaje. |

| | | | | | |
|---------------------------|--|--|---|---------------|--|
| <i>Freire y col. 2018</i> | 4-5 A | 0,016-12,953 ng/g | No reporta | MSCA | El Hg detectado en la placenta se asoció con un aumento de las probabilidades del peor desempeño en la función verbal de corteza posterior en los niños bajo estudio. El Hg detectado en la placenta se asoció con una probabilidad 3,85 veces mayor de obtener una puntuación más baja en las habilidades de memoria verbal. Además, se identificaron algunas subáreas cognitivas involucradas en funciones ejecutivas y verbales, habilidades cuantitativas y habilidades motoras que parecen verse afectadas por la exposición al Hg. |
| <i>Vejrup y col. 2018</i> | 5 A | Hg de la dieta: 1,48 ± 0,97 µg/día Hg en sangre materna: 1,0 µg/L | No reporta | SLAS | No se encontraron asociaciones entre la exposición prenatal al Hg a través de la ingesta de mariscos y las habilidades de lenguaje y comunicación en los niños bajo estudio. |
| <i>Hsueh y col. 2017</i> | Controles: 6,15 ± 0,29 A Casos: 5,87 ± 0,19 A | No reporta | Controles: 9,58 ± 2,36 µg/L Casos: 6,83 ± 0,68 µg/L | Escala PedsQL | La concentración de mercurio en sangre de los niños no se relacionó con retrasos en el desarrollo físico, social, psicosocial, emocional y escolar. |
| <i>Jeong y col. 2017</i> | 5 A | Sangre materna: 3,14 ± 1,66 µg/L | Sangre niños: 1 cuartil: 1,87 µg/L 2 cuartil: 3,18 µg/L 3 cuartil: 5,23 µg/L | WPPSI-R | El coeficiente intelectual verbal de los niños se asoció negativamente con la concentración de Hg en sangre de las madres durante la última etapa del embarazo. |
| <i>Prpić y col. 2017</i> | 18 M | Expuesto: >5,8 µg/L No expuesto: <5,8 µg/L | No reporta | BSID-III | No se encontró correlación entre la concentración de Hg T en la sangre del cordón umbilical y las puntuaciones del neurodesarrollo infantil a la edad de 18 meses. |

Hg: mercurio.

Hg T: mercurio total.

MeHg: metilmercurio.

M: edad en meses.

A: edad en años.

MG: media geométrica.

MDAT: evaluación del desarrollo de capacidades Herramienta Malawi.

KEDI-WISC: escala de inteligencia de Wechsler para niños.

K-WAIS: escala de inteligencia de adultos de Wechsler coreana.

CELLF: evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje-5.

KBIT-2: prueba breve de inteligencia de Kaufman 2.

BNT: prueba de nombres de Boston.

FT: trailmaking, golpeteo con los dedos.

WJ-III: prueba de logros de Woodcock Johnson-III.

TONI: prueba de inteligencia no verbal.

DDST-II: prueba de detección del desarrollo II

BSID-III: escala de Bayley de desarrollo infantil y del niño pequeño III

BAI: escala de ansiedad de Beck

MoCa: escala cognitiva de Montreal

WISC-IV: escala de inteligencia de Wechsler para niños, cuarta edición

CI: prueba de coeficiente intelectual

MSCA: escala de habilidades McCarthy para niños adaptada a la población española

WISC-III: escala de inteligencia Wechsler para niños, tercera edición

NBNA: evaluación neurológica del comportamiento neonatal

SLAS: escala de evaluación del habla y el lenguaje

WPPSI-R: versión coreana de la escala de inteligencia preescolar y primaria Wechsler, edición revisada

PedsQL: escalas básicas genéricas del inventario de calidad de vida pediátrica

TABLA 3. Efectos de la exposición al mercurio y desórdenes conductuales en niños de 0 a 12 años

| Autor y año | Edad | Concentración de Hg prenatal | Concentración de Hg posnatal | Diagnóstico y/o pruebas conductuales | Resultados principales |
|----------------------------------|--|---|--|---|---|
| <i>Lozano y col. 2021</i> | 9 y 11 A | No reporta | 0,89 µg/g (MG) | CBCL, ANT, EDAH | Se encontró que los niños mayores con concentraciones de Hg total en cabello tenían las peores puntuaciones en las escalas de internalización y problemas totales (emocionales y conductuales) del CBCL. A pesar de que las concentraciones de Hg T en el cabello no se relacionaron significativamente con los índices de TDAH, sí se encontró una disminución significativa en los niños de 9 a 11 años. |
| <i>Skogheim y col. 2021</i> | 2 A | Control: 1,39 µg/L Casos TDAH: 1,17 µg/L Casos TEA: 1,17 µg/L | No reporta | TDAH y TEA | El aumento del Hg gestacional se asoció con un menor riesgo de trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno del espectro autista en niños. |
| <i>Barry y col. 2020</i> | 6-7 A | No reporta | Casos: 6,58 ± 0,94 µg/L Controles: 4,41 ± 0,43 µg/L | TDAH | No se encontró asociación entre los niveles de Hg en saliva y el desarrollo de TDAH. |
| <i>Gil-Hernández y col. 2020</i> | 2-6 A | No reporta | Controles: Orina: 0,33 ± 0,42 µg/L Cabello: 13 ± 12,68 µg/g Casos: Orina: 0,54 ± 0,78 µg/L Cabello: 8,26 ± 10,57 µg/g | TEA | No se encontró asociación significativa entre los niveles de Hg (orina y cabello) y desarrollo de TEA. |
| <i>Geier y col. 2018</i> | 2, 4, 6 y 15 M | No reporta | 12,5 a 25 µg Hg/vacuna | TEA, trastorno psicomotor y trastorno en el neurodesarrollo | La exposición a timerosal mostró tener un riesgo mayor en el desarrollo de TEA, trastorno psicomotor y trastorno del neurodesarrollo que sus respectivos controles (vacunas sin timerosal). |
| <i>Geier y col. 2017</i> | 8 A | No reporta | Casos y controles: 12,5 µg Hg/dosis de vacuna hepatitis B | TEA | Se encontró que los casos diagnosticados con autismo atípico fueron significativamente más propensos que los controles a recibir dosis crecientes de Hg contenido en las vacunas (hepatitis B) administradas dentro de los primeros 6 meses de vida. Por tanto, los autores sugieren que el componente mercurial (timerosal), utilizado como conservante en muchas vacunas, se asocia significativamente con riesgo aumentado del diagnóstico de autismo. |
| <i>Lygre y col. 2018</i> | 3 y 5 A | Madres con amalgamas dentales | No reporta | Síntomas de TDAH | La exposición prenatal al Hg por amalgamas dentales en las madres no se asoció con el desarrollo de síntomas de TDAH en los niños a los 3 y 5 años. |
| <i>Tabatadze y col. 2018</i> | 6 a 8 A | No reporta | Controles: 0,20 ± 0,6 µg/g Casos: 1,29 ± 1,2 µg/g | TDAH | Los altos niveles de Hg fueron asociados significativamente con el desarrollo de TDAH en los niños. |
| <i>Li y col. 2018</i> | Casos: 5,06 ± 1,37 A Controles: 6,12 ± 1,69 A | No reporta | Controles: 13,47 ± 17,24 µg/L Casos: 55,59 ± 52,56 µg/L | TEA | Los niños con TEA tenían un nivel significativamente más alto de Hg que los controles, sin embargo, el estudio no evaluó asociación entre estas dos variables. |

| | | | | | |
|-----------------------------|----------------------------------|---|---|------|---|
| <i>Gump y col. 2017</i> | 9-11 A | No reporta | 0,46 ± 1,02 µg/L | ASQ | El aumento de Hg se asoció con un mayor espectro de síntomas de autismo específicamente para aquellos niños con baja abstinencia de tono vagal continuo durante el estrés agudo. No obstante, no se reportó evidencia de asociaciones simples entre las concentraciones de Hg en sangre y el deterioro del neurodesarrollo/psicológico. |
| <i>Karatela y col. 2017</i> | 9 A | No reporta | Mediana: 0,02 µg/g | CBCL | Alrededor del 21 % de los niños tenían niveles totales de Hg por encima del establecido por la EPA (1 µg/g). No se encontró una asociación significativa entre el Hg y las puntuaciones totales del comportamiento, sin embargo, se observó una asociación significativa entre el Hg total y el comportamiento agresivo en los niños. |
| <i>Ryu y col. 2017</i> | 0, 2, 3 y 5 A | Inicio del embarazo: 3,53 ± 1,55 µg/L (MG) Final del embarazo: 3,30 ± 1,68 µg/L (MG) | Cordón umbilical: 5,52 ± 1,57 µg/L 2 años: 2,35 ± 1,75 µg/L 3 años: 2,16 ± 1,65 µg/L | TEA | Las concentraciones de Hg al final del embarazo, en sangre del cordón umbilical, y a los 2 y 3 años de edad se asociaron significativamente con comportamientos autistas a los 5 años. |
| <i>Geier y col.</i> | Casos: 4,2 A Controles: 3,9 A | No reporta | Timerosal/vacunas | TEA | El riesgo de autismo disminuyó significativamente a medida que la cantidad de exposición de Hg de las vacunas también disminuyó. |

Hg T: mercurio total

M: edad en meses

A: edad en años

MG: media geométrica

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TEA: trastorno del espectro autista

CBCL: lista control de conducta infantil

CBCL: prueba de lista de verificación de comportamiento

ANT: prueba de red de atención

EDAH: escala de Conners revisada

ASQ: cociente del espectro autista

EPA: Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

Exposición al mercurio y trastornos del espectro autista

De los estudios seleccionados, 1 evaluó la exposición prenatal y posnatal al Hg y el desarrollo de TEA,⁴⁰ 5 analizaron la exposición posnatal.^{34,37,38,41,44,46}

De acuerdo con Ryu y col., la exposición prenatal y posnatal al Hg se relacionó significativamente con comportamientos autistas en niños de 5 años, cuyo seguimiento fue realizado desde su nacimiento.⁴⁰ En cuanto a la exposición posnatal, Gump y col., y Li y col. reportaron que existía una relación entre las concentraciones de Hg en los niños y los síntomas de autismo presentados por estos.^{37,38}

No obstante, recientemente Gil-Hernández y col. no encontraron una asociación entre la neurotoxicidad del Hg y la etiopatogenia de los TEA.⁴⁴

Por otra parte, un tema controversial ha sido el uso de timerosal (compuesto organomercurio) como conservante de vacunas administradas durante la primera infancia. En este sentido, Geier y col., han reportado una posible relación entre la exposición creciente al Hg en forma de timerosal y el desarrollo de TEA en los niños.^{34,41,46} Sin embargo, sugieren que se requieren más estudios de calidad, que incluyan otras poblaciones diferentes a la de Estados Unidos, para poder determinar si existe una relación entre el timerosal y el TEA.

Exposición al mercurio y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños

Los 5 estudios incluidos en este apartado evaluaron el efecto de la exposición posnatal al Hg y el desarrollo de TDAH.^{8,33,36,39,45} Tabatadze y col., encontraron que niveles altos de Hg en los niños estaban asociados significativamente con el desarrollo de TDAH.⁴⁵ Karatela y col., indicaron una relación significativa entre las concentraciones totales de Hg y el comportamiento agresivo de los niños.³⁹ Lozano y col., reportaron una disminución en los índices emocionales y conductuales de niños con altas concentraciones de Hg; sin embargo, no hallaron una relación con el desarrollo de TDAH.⁸ Por su parte, Barry y col., no hallaron asociación entre los niveles de Hg en saliva y el desarrollo de TDAH.³³ Del mismo modo, Lygre y col., no encontraron asociación entre el Hg y el TDAH; en este estudio la fuente de exposición evaluada fueron las amalgamas dentales de las madres.³⁶

Por su parte, Skogheim y col., encontraron una asociación negativa entre los niveles de Hg y TDAH en la etapa prenatal, y sugirieron que altos niveles de Hg se asociaron con un menor riesgo de TDAH y TEA en niños.¹⁵

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta revisión sugieren que es limitada la evidencia actual en torno a los efectos de la exposición pre- y posnatal al Hg, y su incidencia en trastornos del neurodesarrollo y neuroconductuales. Sin embargo, existen reportes que plantean que el Hg probablemente podría estar asociado con algunos de trastornos del neurodesarrollo en niños. En este sentido, estos hallazgos son similares a los reportados por Dzwilewski y col.,⁴⁷ cuya revisión resumió la evidencia disponible del impacto de la exposición prenatal y posnatal a sustancias químicas como el Hg en retrasos o deficiencias en el desarrollo del lenguaje. No obstante, los resultados no fueron concluyentes, debido a la heterogeneidad de estudios. Similarmente, Sharma y col.,⁴⁸ encontraron asociaciones entre la exposición al Hg, el desarrollo neurológico y la neurotoxicidad en niños y adultos; sin embargo, indican la necesidad de la realización de más estudios para verificar dicha relación.

Algunos reportes sugieren que existe relación entre el timerosal incluido en las vacunas y el riesgo de TEA y TDAH; sin embargo, estos resultados deben ser interpretados en el contexto, considerando las limitaciones de cada estudio.

Del mismo modo, se debe considerar que en la literatura existen reportes que sugieren que no se ha podido demostrar que el timerosal presente en vacunas esté relacionado con la generación de trastornos del neurodesarrollo. En este sentido, Yoshimasu y col.,⁴⁹ realizaron un metanálisis en el cual seleccionaron estudios que evaluaron el efecto de la exposición posnatal al Hg, incluido el timerosal dispuesto en las vacunas, sobre el desarrollo de TEA y TDAH. Concluyeron que las exposiciones a timerosal no mostraron ninguna asociación con un mayor riesgo de TEA o TDAH, aunque estos trastornos sí pudiesen estar relacionados con exposiciones ambientales. Del mismo modo, Modabbernia y col., en su análisis de revisiones sistemáticas y metanálisis, concluyeron que la evidencia actual sugiere que ni la vacunación ni la exposición al timerosal están relacionadas con el riesgo de TEA, sino que son otros factores –tales como la edad avanzada de los padres, complicaciones durante el embarazo y el parto– los que están fuertemente asociados con el TEA.⁵⁰

Por lo tanto, considerando la importancia de la vacunación como medida de salud pública, especialmente en la prevención de enfermedades de niños y adolescentes, y las bajas dosis de timerosal que reciben los sujetos vacunados, se debe seguir lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud y las autoridades sanitarias, quienes consideran que las evidencias disponibles hasta la fecha soportan su uso basándose en el balance riesgo-beneficio.

Entre las implicaciones prácticas de esta revisión, está dar a conocer a la comunidad científica y médica los potenciales riesgos a que se enfrentan los niños expuestos al Hg en las etapas pre- y posnatal, considerando que la evidencia en los últimos años se inclina sobre afecciones en el neurodesarrollo e incrementos en trastornos neuroconductuales. Esto puede interpretarse como un signo de alarma en las regiones con alta contaminación por Hg, tales como las cercanas a zonas de minería de oro, donde este elemento en la mayoría de los casos es vertido al ambiente sin ninguna restricción o con poca. Por tanto, los profesionales de la salud deben considerar como otro posible factor desencadenante de enfermedades del sistema nervioso la exposición a contaminantes ambientales como el Hg, particularmente cuando los signos y/o síntomas se presenten en niños. Del mismo modo, a través de la historia clínica se debe indagar sobre antecedentes de posibles

exposiciones ambientales, lo que contribuirá a un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

CONCLUSIÓN

La evidencia es limitada sobre la exposición prenatal y posnatal al Hg, y sus efectos sobre el neurodesarrollo. Sin embargo, dentro de los efectos reportados, se encuentran el deterioro en las funciones cognitivas y de lenguaje, así como asociaciones con el desarrollo de TEA y TDAH. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2838_Act_Ealo-Tapia_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Dack K, Fell M, Taylor CM, Havdahl A, Lewis SJ. Mercury and prenatal growth: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(13):7140.
- Saito H, Sekikawa T, Taguchi J, Shozawa T, et al. Prenatal and postnatal methyl mercury exposure in Niigata, Japan: adult outcomes. *Neurotoxicology*. 2020; 81:364-72.
- Lucchini RG, Guazzetti S, Renzetti S, Conversano M, et al. Neurocognitive impact of metal exposure and social stressors among schoolchildren in Taranto, Italy. *Environ Health*. 2019; 18(1):67.
- Gaioli M, Amoedo D, González D. Impacto del mercurio sobre la salud humana y el ambiente. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(3):259-64.
- Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012; 2012:460508.
- Ramírez AV. Intoxicación ocupacional por mercurio. *An Fac Med*. 2008; 69(1):46-51.
- Andreoli V, Sprovieri F. Genetic Aspects of Susceptibility to Mercury Toxicity: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(1):93.
- Lozano M, Murcia M, Soler-Blasco R, González L, et al. Exposure to mercury among 9-year-old children and neurobehavioural function. *Environ Int*. 2021; 146:106173.
- Brumatti LV, Rosolen V, Mariuz M, Piscianz E, et al. Impact of methylmercury and other heavy metals exposure on neurocognitive function in children aged 7 years: Study protocol of the follow-up. *J Epidemiol*. 2021; 31(2):157-63.
- Zhou CC, Fu H, Zhang GY, Ma JW, et al. Effects of low-level mercury exposure on brain-derived neurotrophic factor in preschool children. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 208:111642.
- Lackner J, Weiss M, Müller-Graf C, Greiner M. Disease burden of methylmercury in the German birth cohort 2014. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0190409.
- Jeong KS, Park H, Ha E, Shin J, et al. High Maternal Blood Mercury Level Is Associated with Low Verbal IQ in Children. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(7):1097-104.
- Kim B, Shah S, Park HS, Hong YC, et al. Adverse effects of prenatal mercury exposure on neurodevelopment during the first 3 years of life modified by early growth velocity and prenatal maternal folate level. *Environ Res*. 2020; 191:109909.
- Lee KS, Kim KN, Ahn YD, Choi YJ, et al. Prenatal and postnatal exposures to four metals mixture and IQ in 6-year-old children: A prospective cohort study in South Korea. *Environ Int*. 2021; 157:106798.
- Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, Aase H, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int*. 2021; 152:106468.
- Llop S, Murcia M, Amorós R, Julvez J, et al. Postnatal exposure to mercury and neuropsychological development among preschooler children. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(3):259-71.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5(1):210.
- Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Healthcare. *Int J Evid Based Healthc*. 2019; 17(1):58-71.
- Nyanza EC, Bernier FP, Martin JW, Manyama M, et al. Effects of prenatal exposure and co-exposure to metallic or metalloid elements on early infant neurodevelopmental outcomes in areas with small-scale gold mining activities in Northern Tanzania. *Environ Int*. 2021; 149:106104.
- Strain JJ, Love TM, Yeates AJ, Weller D, et al. Associations of prenatal methylmercury exposure and maternal polyunsaturated fatty acid status with neurodevelopmental outcomes at 7 years of age: Results from the Seychelles Child Development Study Nutrition Cohort 2. *Am J Clin Nutr*. 2021; 113(2):304-13.
- Al-Saleh I, Moncari L, Jomaa A, Elkhatib R, 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. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 230:113629.
- Barbone F, Valent F, Pisa F, Daris F, et al. Prenatal low-level methyl mercury exposure and child development in an Italian coastal area. *Neurotoxicology*. 2020; 81:376-81.
- da Cunha GK, de Matos MB, Trettim JP, Rubin BB, et al. Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: Population-based study in southern Brazil. *Vaccine*. 2020; 38(9):2216-20.
- Feng L, Zhang C, Liu H, Li P, et al. Impact of low-level mercury exposure on intelligence quotient in children via rice consumption. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020; 202:110870.
- Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, Parpinel M, et al. Prenatal mercury exposure and child neurodevelopment outcomes at 18 months: Results from the Mediterranean PHIME cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2019; 222(1):9-21.
- Julvez J, Davey Smith G, Ring S, Grandjean P. A Birth Cohort Study on the Genetic Modification of the Association of Prenatal Methylmercury With Child Cognitive Development. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(10):1784-93.
- Nišević JR, Prpić I, Kolić I, Baždarić K, et al. Combined prenatal exposure to mercury and LCPUFA on newborn's brain measures and neurodevelopment at the age of 18 months. *Environ Res*. 2019; 178:108682.
- Wang J, Wu W, Li H, Cao L, et al. Relation of prenatal low-level mercury exposure with early child neurobehavioral development and exploration of the effects of sex and DHA on it. *Environ Int*. 2019; 126:14-23.
- Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ*. 2018; 621:340-51.
- Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, et al. Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. *Environ Int*. 2018; 110:71-9.
- Hsueh YM, Lee CY, Chien SN, Chen WJ, et al. Association of blood heavy metals with developmental delays and health status in children. *Sci Rep*. 2017; 7:43608.
- Prpić I, Milardović A, Vlašić-Cicvarić I, Špirić Z, et al. Prenatal

- exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. *Environ Res*. 2017; 152:369-74.
33. Barry MJ, Almotawah F, Pani SC, Ingle NA. A Comparison of Salivary Mercury Levels in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder When Compared to Age-matched Controls: A Case-control Observational Study. *J Contemp Dent Pract*. 2020; 21(2):129-32.
 34. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A Two-Phase Case-Control Study of Autism Risk Among Children Born from the Late 1990s Through the Early 2000s in the United States. *Med Sci Monit*. 2016; 22:5196-202.
 35. Geier DA, Kern JK, Sykes LK, Geier MR. Mercury-associated diagnoses among children diagnosed with pervasive development disorders. *Metab Brain Dis*. 2018; 33(3):949-60.
 36. Lygre GB, Aase H, Haug K, Lie SA, Björkman L. Prenatal exposure to dental amalgam and risk of symptoms of attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD). *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018; 46(5):472-81.
 37. Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 181(1):31-7.
 38. Gump BB, Dykas MJ, MacKenzie JA, Dumas AK, et al. Background lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children. *Environ Res*. 2017; 158:576-82.
 39. Karatela S, Paterson J, Ward NI. Domain specific effects of postnatal toenail methylmercury exposure on child behaviour. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 41:10-5.
 40. Ryu J, Ha EH, Kim BN, Ha M, et al. Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ*. 2017; 605-606:251-7.
 41. Geier DA, Kern JK, Homme KG, Geier MR. The risk of neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing Hib vaccine in comparison to Thimerosal-free Hib vaccine administered from 1995 to 1999 in the United States. *Int J Hyg Environ Health*. 2018; 221(4):677-83.
 42. Al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biomaterials*. 2019; 32(4):563-73.
 43. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3):330-8.
 44. Gil-Hernández F, Gómez-Fernández AR, la Torre-Aguilar MJ, Pérez-Navero JL, et al. Neurotoxicity by mercury is not associated with autism spectrum disorders in Spanish children. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):19.
 45. Tabatadze T, Kherkheulidze M, Kandelaki E, Kavlashvili N, Ivanashvili T. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Hair Heavy Metal and Essential Trace Element Concentrations. Is There a Link? *Georgian Med News*. 2018; (284):88-92.
 46. Geier DA, Kern JK, Geier MR. Increased risk for an atypical autism diagnosis following Thimerosal-containing vaccine exposure in the United States: A prospective longitudinal case-control study in the Vaccine Safety Datalink. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 42:18-24.
 47. Dzwilewski KLC, Schantz SL. Prenatal chemical exposures and child language development. *J Commun Disord*. 2015; 57:41-65.
 48. Sharma BM, Sáňka O, Kalina J, Scheringer M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environ Int*. 2019; 125:300-19.
 49. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014; 44:121-31.
 50. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017; 8:13.