

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Concentración de mercurio en sangre y su relación con el consumo de pescado
en una población infantil

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Victoria Blanco Fuentes

DIRECTOR

Andrés Bodas Pinedo
María Montserrat González Estecha
Elpidio Calvo Manuel

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE Y SU RELACIÓN CON EL
CONSUMO DE PESCADO EN UNA POBLACIÓN INFANTIL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Victoria Blanco Fuentes

DIRECTORES

Andrés Bodas Pinedo

María Montserrat González Estecha

Elpidio Calvo Manuel

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE Y SU RELACIÓN CON EL
CONSUMO DE PESCADO EN UNA POBLACIÓN INFANTIL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Victoria Blanco Fuentes

DIRECTORES

Andrés Bodas Pinedo

María Montserrat González Estecha

Elpidio Calvo Manuel

**NOMBRE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO: D9BF - DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

Madrid, 2022

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar en primer lugar, mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. Andrés Bodas Pinedo, la Dra. Montserrat González Estecha, y el Profesor Elpidio Calvo Manuel por su apoyo y confianza.

Al Dr. Manuel Fuentes Ferrer y la Dra Carmen Buenes del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su participación en el diseño y análisis estadístico.

A la Dra. Montserrat González Estecha en la optimización y validación del método del mercurio en sangre, así como a Esperanza Zamorano Hipólito por su generosa ayuda en la realización de los análisis de elementos traza.

A mi familia, por su continuo apoyo y comprensión en este proyecto.

A los niños y familias participantes en este estudio, por su desinteresada colaboración.

ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

A.C.	Antes de Cristo
AECOSAN	Agencia Española de Consumo y Seguridad Alimentaria
ANOVA	Análisis de la varianza
BD	Beckton Dickinson
BHE	Barrera hemato-encefálica
C	Carbono
CDC	Centros de Control y Prevención de Enfermedades
CI	Cociente intelectual
CI	Comité de investigación
COU	Curso de Orientación Universitaria
Cp	Ceruloplasmina
CSIC	Centro superior de investigaciones científicas
Cu	Cobre
Cys	Cisteína
DE	Desviación estándar
DHA	Ácido docosaheptaenoico
DIO	Desiodinasas

EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEUU	Estados Unidos
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EGB	Educación General Básica
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
EMERINFA	Cuestionario de exposición al mercurio en la Infancia
FAO	Organización de las naciones unidas para la agricultura y ganadería
Fe	Hierro
FP	Formación profesional
GPx	Glutation peroxidasa
H	Hidrógeno
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
Hg	Mercurio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intercuartíl
IEO	Instituto Español de Oceanografía
Ileu	Interleukina
INMA	Infancia y medio ambiente

IOM	Instituto de Medicina
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MeHg	Metilmercurio
MESSENGER	Mercury Surface Environment Geochemistry and Ranging
N	Nitrógeno
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido
NASA	North America Space Agency
NCR	Centro de investigación nacional de Estados Unidos
NK	Natural Killer
O	Oxígeno
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
Pd	Paladio
PH	Potencial de hidrógeno
PVC	Cloruro de polivinilo
RIC	Rango intercuartílico
Se	Selenio

SH	Grupo sulfhidrilo
SNC	Sistema Nervioso Central
STPF	Horno de plataforma con temperatura estabilizada
SPSS	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales
TA	Tensión arterial
TDHA	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TEQAS	Esquema de evaluación externa de la calidad de elementos traza
TNF	Factor de necrosis tumoral
u	Unidad de Masa atómica unificada
UE	Unión Europea
US EPA	Agencia de Protección de Medio Ambiente de Estados Unidos
UV/VIS	Ultravioleta visible
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial
VR	Valor de referencia
VL	Valor de laboratorio
WHO	Organización Mundial de la Salud
Zn	Zinc

ÍNDICES

ÍNDICE

I. RESUMEN/SUMMARY	17
II. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL.....	25
III.INTRODUCCIÓN	29
1. CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DEL MERCURIO.....	30
2.HISTORIA DEL MERCURIO.....	31
2.1. El mercurio en el arte.....	32
2.2. El mercurio en la ciencia	33
2.3. El mercurio en la mitología	34
2.4. El mercurio en la astronomía.....	35
2.5. El mercurio en la medicina.....	37
2.6. El mercurio en la literatura	38
3. MERCURIO Y METILMERCURIO.....	40
4. MERCURIO	41
4.1. Fuentes de mercurio. Contaminación ambiental	41
4.2. Exposición al mercurio elemental. Toxicocinética y clínica.....	42
5. METILMERCURIO.....	44
5.1. Fuente de metilmercurio: consumo de pescado.....	44
5.2. Exposición al metilmercurio.....	44
5.3. Toxicocinética del metilmercurio	46
5.3.1 Absorción y distribución del metilmercurio.....	47
5.3.2 Metabolismo del metilmercurio.....	47
5.3.3 Excreción del metilmercurio.....	47

5.3.4 Factores que modifican la toxicidad del metilmercurio: edad, género, interacción con elementos traza.....	48
6. EFECTOS DEL METILMERCURIO SOBRE LA SALUD	53
6.1. Neurotoxicidad. Patogenia.....	53
6.2. Neurotoxicidad. Clínica.....	55
6.3. Otros efectos en niños	56
6.3.1. Relación con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	57
6.3.2 Relación con el trastorno del espectro autista (TEA).....	57
6.4. Otros efectos sobre la salud.....	58
7. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE METILMERCURIO.....	61
7.1. Estudio de Nueva Zelanda.....	61
7.2. Estudio de las Islas Feroe	62
7.3. Estudio de las Islas Seychelles	63
7.4. Proyecto INMA en España.....	64
8. MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN DEL METILMERCURIO	66
9. BIOACUMULACIÓN DEL METILMERCURIO Y LÍMITES DE REFERENCIA DE CONTENIDO DE METILMERCURIO EN EL PESCADO	67
9.1. Reglamentación	68
10. CONTENIDO DE METILMERCURIO EN LAS DIFERENTES ESPECIES DE PESCADO.....	70

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	72
1. HIPÓTESIS	73
2. OBJETIVOS.....	74
2.1. Objetivo principal.....	74
2.2. Objetivos específicos.....	74
V. MATERIAL Y MÉTODOS	75
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	76
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	76
3. TAMAÑO MUESTRAL	76
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	76
5. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	77
6. PERIODO DE ESTUDIO	77
7. VARIABLES.....	77
8. CUESTIONARIOS	78
8.1. Codificación y tabulación.....	78
8.2. Cuestionario EMERINFA	78
9. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS	79
10. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	79
11. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA: SELENIO.....	79
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	80
13. DETERMINACIÓN DE MERCURIO	80

13.1.	Instrumentación	80
13.2.	Reactivos	80
13.3.	Material de referencia.....	81
13.4.	Material biológico	81
13.5.	Curva de calibración.....	82
13.6.	Análisis por espectroscopía de absorción atómica con descomposición térmica y amalgamación.....	82
13.7.	Validación del método analítico	84
13.8.	Resultados.....	86
14.	DETERMINACIÓN DE SELENIO	88
14.1.	Instrumentación	88
14.2.	Reactivos	91
14.3.	Tratamiento de la muestra	91
14.4.	Control de calidad analítica	92
15.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	92
16.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	92
17.	ANÁLISIS UNIVARIADO	93
18.	ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	94
VI. RESULTADOS		<u>95</u>
1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN.....	<u>96</u>
1.1.	Características sociodemográficas.....	96
1.2.	Determinaciones analíticas	98
1.2.1	Hemoglobina y bioquímica	98

1.2.2	Elementos traza.....	99
1.3.	Consumo de pescado en la población estudiada.....	100
1.3.1	Consumo de pescado blanco	100
1.3.2	Consumo de pescado azul	103
1.3.3	Consumo de marisco	106
1.3.4	Consumo de latas.....	108
1.3.5	Consumo de ahumados, preparados y otros	110
1.4.	Concentración de mercurio en sangre. Modelo univariado.....	113
1.4.1	Mercurio en función de las características sociodemográficas y hábitos de consumo	<u>113</u>
1.4.2	Asociación con selenio	<u>123</u>
1.4.3	Correlación entre el mercurio y el selenio.....	<u>125</u>
1.4.4	Correlación entre consumo de pescados en general y concentración de mercurio.....	<u>132</u>
1.4.5	Asociación de mercurio con el consumo de pescado blanco.....	<u>134</u>
1.4.6	Asociación de mercurio con el consumo de pescado azul.....	<u>136</u>
1.4.7	Asociación de mercurio con el consumo de marisco	<u>137</u>
1.4.8	Asociación de mercurio con el consumo de latas	<u>139</u>
1.4.9	Asociación de mercurio con el consumo de ahumados, preparados y otros	<u>140</u>
1.5.	Concentración de mercurio en sangre. Análisis multivariado	<u>141</u>
1.5.1	Factores de confusión	<u>141</u>

VII. DISCUSIÓN	150
1.NIVELES DE MERCURIO EN SANGRE Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS.....	151
2.ASOCIACIÓN DEL METILMERCURIO CON SELENIO.....	169
3. CONSUMO DE PESCADO Y CONCENTRACIÓN DE MERCURIO.....	172
4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	179
5.LÍNEAS FUTURAS Y REFLEXIONES.....	180
VIII. CONCLUSIONES.....	182
IX. ANEXOS.....	185
ANEXO 1. Consentimiento informado	186
ANEXO II. Cuestionario EMERINFA.....	187
ANEXO III.Comité de ética.....	188
X. BIBLIOGRAFÍA	189

TABLAS

Tabla 1. Efectos de la inhalación del mercurio.

Tabla 2. Concentración de Hg por mg/kg de peso fresco.

Tabla 3. Condiciones instrumentales para el análisis de mercurio en sangre.

Tabla 4. Condiciones analíticas optimizadas para la medición de mercurio.

Tabla 5. Estimación de la inexactitud en dos niveles de controles .

Tabla 6. Estimación de repetibilidad en dos pools de sangre.

Tabla 7. Estimación de la repetibilidad en dos niveles de controles.

Tabla 8. Programa de temperaturas del horno recomendadas por Perkin Elmer para la medición de selenio.

Tabla 9. Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de selenio.

Tabla 10. Edad.

Tabla 11. Edad de los padres.

Tabla 12. Determinaciones analíticas relevantes.

Tabla 13. Concentración de mercurio en sangre y selenio en suero.

Tabla 14. Percentiles de la concentración de mercurio de la población estudiada.

Tabla 15. Porcentaje de hijos de madre con nivel académico bajo que nunca consumen pescado.

Tabla 16. Correlación de mercurio en sangre con selenio en suero.

Tabla 17. Diferencias de medias de selenio en suero según niveles de mercurio en sangre $\geq 5,8$ ó < 5.8 $\mu\text{g/L}$.

Tabla 18. Diferencias de medias de selenio en suero según tertiles de mercurio en sangre.

Tabla 19. Significación estadística intergrupos.

Tabla 20. Diferencia de medias de selenio en suero según mercurio en sangre.

- Tabla 21. Nivel de selenio con mercurio $< o > 10 \mu\text{g/L}$.
- Tabla 22. Diferencia de medias al comparar selenio con mercurio $< o > 10 \mu\text{g/L}$.
- Tabla 23. Consumo de pescados y concentración de mercurio.
- Tabla 24. Consumo de pescado blanco y concentración de mercurio.
- Tabla 25. Consumo de pescado azul y concentración de mercurio.
- Tabla 26. Consumo de marisco y concentración de mercurio.
- Tabla 27. Consumo de latas y concentración de mercurio.
- Tabla 28. Consumo de ahumados y concentración de mercurio .
- Tabla 29. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto del pescado blanco sobre la concentración de Hg
- Tabla 30. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto del pescado azul sobre la concentración de Hg.
- Tabla 31. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo del pescado azul con p significativa y latas de pescado azul sobre la concentración de Hg.
- Tabla 32. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto del marisco sobre la concentración de Hg.
- Tabla 33. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo del marisco con p significativa y latas de marisco sobre la concentración de Hg.
- Tabla 34. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto de los ahumados y otros sobre la concentración de Hg.
- Tabla 35. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo final.
- Tabla 36. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo de consumo de pescado semanal.
- Tabla 37. Concentración de mercurio en sangre y cabello en población infantil.

FIGURAS

Figura 1. Tabla periódica.

Figura 2. Plata líquida

Figura 3. Cinabrio o bermellón.

Figura 4. Neolítico.

Figura 5. Experimento de Torricelli.

Figura 6. Hermes.

Figura 7. Mercurio.

Figura 8. Planeta Mercurio.

Figura 9. Kennedy Space Center.

Figura 10. MESSENGER. KSC.

Figura 11. Botella de mercurio y termómetro.

Figura 12. Don Quijote.

Figura 13. Literatura, arte, mitología.

Figura 14. El mercurio y sus formas.

Figura 15. Entrada y distribución en los diferentes órganos del Hg elemental.

Figura 16. Cadena alimenticia.

Figura 17. Entrada y distribución en los diferentes órganos del Hg orgánico.

Figura 18. MeHg-Glutation.

Figuras 19 y 20. Nueva Zelanda.

Figuras 21, 22 y 23. Islas Feroe.

Figuras 24 y 25. Islas Seychelles.

Figuras 26 y 27. Jardines de la Alhambra. Palacio del Partal. Granada. Foto propia.

Figura 28. Curva de calibración con los límites de confianza. C: concentración; R: rho de Spearman.

Figura 29. Género y nacionalidad.

Figura 30. Nivel académico de los padres.

Figura 31. Consumo de merluza/fletán.

Figura 32. Consumo de lenguado/gallo.

Figura 33. Consumo de bacalao/pescadilla.

Figura 34. Consumo de lubina/dorada.

Figura 35. Consumo de atún/bonito.

Figura 36. Consumo de sardinas/boquerones.

Figura 37. Consumo de emperador o pez espada.

Figura 38. Consumo de caballa/chicharro.

Figura 39. Consumo de salmón/trucha.

Figura 40. Consumo de calamar, sepia o pulpo.

Figura 41. Consumo de mejillones y almejas.

Figura 42. Consumo de gambas/langostinos.

Figura 43. Consumo de latas de atún/bonito.

Figura 44. Consumo de latas de sardina/anchoa.

Figura 45. Consumo de latas de mejillón/berberecho.

Figura 46. Consumo de ahumados de salmón/trucha.

Figura 47. Consumo de palitos de cangrejo.

Figura 48. Consumo de preparado de paella.

Figura 49. Consumo de preparado de sopa.

Figura 50. Histograma de la distribución de la concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) de la población estudiada.

Figura 51. Distribución de la concentración de mercurio en sangre($\mu\text{g/L}$) de la población estudiada.

Figura 52. Distribución de la concentración de mercurio en sangre($\mu\text{g/L}$) en niños y niñas.

Figura 53. Correlación de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) y edad de la población estudiada.

Figura 54. Distribución de la concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) por grupos de edad.

Figura 55. Distribución de la concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) por grupos de edad en niños y niñas.

Figura 56. Distribución de la concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) según nacionalidad.

Figura 57. Concentraciones de mercurio en sangre según estudios del padre.

Figura 58. Concentraciones de mercurio en sangre según estudios de la madre.

Figura 59. Concentraciones de mercurio en sangre según concentraciones de elementos traza.

Figura 60. Concentraciones de Selenio con mercurio en sangre $< 10 \mu\text{g/L}$.

Figura 61. Concentraciones de Selenio con mercurio en sangre $\geq 10 \mu\text{g/L}$.

I. RESUMEN/SUMMARY

TÍTULO

CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE Y SU RELACIÓN CON EL CONSUMO DE PESCADO EN UNA POBLACIÓN INFANTIL

INTRODUCCIÓN

El mercurio (Hg) es un metal de transición con una amplia distribución en la naturaleza, tiene diversas formas químicas con farmacocinética compleja. Es un metal extremadamente tóxico, muy admirado en tiempos pasados y responsable de numerosas intoxicaciones.

La exposición al metilmercurio, en la actualidad, se debe al consumo de pescado salvaje y marisco.

Los peces con mayor contenido en mercurio son los grandes depredadores que ocupan niveles tróficos superiores en la cadena alimentaria. Peces de gran tamaño que residen en dominios pelágicos como el emperador o pez espada, tiburón, atún, marlín o mamíferos como las ballenas.

España es uno de los países con un consumo más elevado de pescado y en diferentes estudios poblacionales es uno de los que presentan mayores concentraciones de mercurio en sangre.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio es determinar la concentración de mercurio en sangre en una población infantil, su relación con el consumo de pescado y su asociación con el selenio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal realizado en una población infantil entre 0-15 años, que acudió a consulta ambulatoria del Hospital Clínico San Carlos, que precisaba de un análisis de sangre y cuyos padres o tutores aceptaron participar y firmaron un consentimiento informado. Se excluyeron niños con patologías que pudiesen alterar los niveles de elementos traza.

Mediante el cuestionario EMERINFA® se recogió la información de las variables sociodemográficas y del consumo de pescado.

El análisis de mercurio fue realizado mediante un espectrómetro de absorción atómica con descomposición térmica y amalgamación SMS 100 Perkin Elmer.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética, el Comité de Investigación y la Dirección del Hospital (CI 10/183-E).

RESULTADOS

Fueron incluidos 155 niños (55,5% varones y 44,5% mujeres) con una edad media de 7,3 años (DE: 4,12), todos con estado de buena salud tras la valoración pediátrica y a los cuales se realizó una analítica sanguínea. Se determinaron los niveles de mercurio y otros parámetros bioquímicos y hematológicos.

La edad media de los padres fue 40,68 años (DE:6,11) y de las madres 38,55 (DE 6,06). Un 33,6% de los padres y un 28,2% de las madres tenía un nivel académico medio.

La media de mercurio en sangre fue de 3,66 µg/L (DE: 4,05 µg/L), con una mediana de 2,20 µg/L (RIQ: 1,09-4,55 µg/L). El 18,9 % de los niños tenía concentraciones de mercurio en sangre superiores al límite de 5,8 µg/L establecido por la EPA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas ni entre distintas nacionalidades.

Por grupos de edad se observaron diferencias significativas al comparar niveles de mercurio entre los de 0-1 año con los de 5-10 ($p < 0,019$) y con 10-15 ($p < 0,029$). Cuando la madre tenía menor formación académica, sus hijos tenían menor concentración de mercurio ($p < 0,013$).

La concentración media de selenio fue de $69,34 \mu\text{g/L}$ (DE: 13,87), con una mediana de $70,00 \mu\text{g/L}$ (RIC: 61,00-78,00). Observamos una correlación positiva entre la concentración de mercurio y selenio (Rho 0,292,

La media de consumo semanal de cualquier tipo de pescado fue 2,37 veces por semana. Existe una correlación positiva (Rho 0,33) entre el consumo de cualquier tipo de pescado semanal y los niveles de mercurio. Teniendo en cuenta el consumo 1-2 veces por semana, el pescado blanco más frecuentemente consumido fue la merluza/fletan (58,2%) y estos niños no presentaban niveles de mercurio significativamente mayores que los que no lo consumían nunca. En cuanto al pescado azul, las latas de atún/bonito fueron las de mayor consumo (32,8%). Observamos que los niveles de mercurio aumentan de forma significativa con el consumo fundamentalmente de latas de atún/bonito ($p < 0,020$ si es ocasional y $p < 0,007$ si es frecuente) y emperador o pez espada (tanto si es ocasional con una $p < 0,021$ como si es frecuente con una $p < 0,004$).

CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos una media de mercurio en sangre mayor que el encontrado por otros autores en otros países.

Las concentración de selenio en nuestra población fue similar a las publicadas en otras series y mostró una correlación positiva con la de mercurio ($p < 0,001$).

No hemos encontrado un aumento significativo de los niveles de mercurio en sangre entre los consumidores de merluza/fletán que fue el pescado blanco más frecuentemente consumido.

Los niveles de mercurio son más altos para el consumo de emperador/pez espada (el que más mercurio tiene) y para las latas de atún bonito (el más frecuentemente consumido)

El pescado es una fuente no solo de mercurio sino de otros elementos y nutrientes necesarios, estos datos pueden contribuir a la hora de realizar recomendaciones en cuanto a su consumo e intentar un balance entre los beneficios derivados de su consumo y la toxicidad por mercurio.

TITLE

BLOOD MERCURY LEVELS AND ITS RELATIONSHIP WITH FISH
CONSUMPTION IN A PAEDIATRIC POPULATION.

BACKGROUND

Mercury Hg is a transitional metal with a wide distribution in nature. It has several chemical forms with complex pharmacokinetics. Extremely toxic and hugely admired in the past, it has been responsible for many fatal intoxications.

Nowadays the main source of exposure to methylmercury is wild fish and shellfish consumption. Big predators in high trophic levels of food chain, are the ones with higher mercury levels. They inhabit pelagic areas in the ocean and are mainly swordfish, sharks, tuna, marlin or mammals such as whales. Spain is one of the countries that has a higher fish consumption and mercury levels.

OBJECTIVES

Our main goal is to determine blood mercury levels in a paediatric population, its relationship with food consumption and with selenium.

MATERIAL AND METHODS

It is a cross-sectional study in a population aged 0-15 years that attended the outpatient area of Hospital Clínico San Carlos and needed a blood test for other reasons. Parents or guardians agreed to participate and signed an informed consent.

Children with diseases that could affect trace elements levels were excluded.

Data related to socio demographic features and fish consumption habits were filled in a questionnaire, EMERINFA®.

Mercury analysis was performed using an atomic absorption spectrometer with thermal decomposition and amalgamation SMS Perkin Elmer

Study was authorised by Ethical and Research committees and Hospital Direction (CI 10/183-E).

RESULTS

155 children were included (55.5% males and 44.5% females). Median age was 7,3 years (SD: 4,12). All with good health status confirmed by a pediatrician.

All of them underwent blood tests and mercury and trace elements were determined.

Fathers mean age was 40,68 years (SD: 6,11) and mother's was 38,55 (SD 6,06). 33,6% of fathers and 28,2% of mothers had mid-level studies.

Median blood mercury concentration was 2,20 µg/L(IQR: 1,09-4,55), mean: 3,66 µg/L (SD: 4,05 µg/L), 18,9% had mercury levels above the 5,8 µg/L EPA recommended limit.

We found non statistically significant differences between boys and girls and between nationalities.

We found an increased level of mercury when comparing the 0-1 age population with 5-10 years ($p<0,019$) and 10-15 ($p<0,029$).

A lower level of studies in mothers was associated with lower mercury levels ($p<0,013$).

Mean selenium levels was 69,34µg/L (SD: 13,87), median 70 µg/L,00 (IQR: 61,00-78,00).

We found a positive correlation between mercury and selenium levels (Rho 0,292, $p<0,001$).

Mean weekly fish consumption was 2.37. There was a positive correlation (Rho 0,33) with all types of fish consumption and mercury levels.

The most common white fish consumed was hake/halibut (58%) and mercury levels were not statistically significant higher in this group when compared to the ones that never ate this type of fish.

Tuna cans was the most frequent blue fish consumed (32,8%).

Levels of mercury were significantly higher among tuna cans consumers ($p < 0,020$ with low consumption and $p < 0,007$ with frequent consumption) and swordfish consumers ($p < 0,021$ with low consumption and $p < 0,004$ with frequent consumption).

CONCLUSIONS

We found higher concentrations of blood mercury than previously reported in other countries.

Selenium levels were similar to the ones reported elsewhere.

Levels of selenium were positively related to mercury levels ($p < 0,001$).

We have not found a significant increase in blood mercury levels among hake/halibut consumers. Higher levels of mercury were found in swordfish, the one with higher mercury concentration and tuna cans the most frequently consumed blue fish.

Fish is an important source not only for mercury but also for trace elements and nutrients that are essential for maintaining a good health status. Our data may contribute to make recommendations related to fish consumption.

II. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL

II. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL.

El consumo de pescado y sus efectos beneficiosos tanto para niños como adultos es bien conocido. Sin embargo, se ha descrito que la ingesta de metilmercurio (MeHg) procedente principalmente de pescado y marisco contaminados puede tener efectos perjudiciales sobre la salud durante la infancia, sobre todo durante la etapa de desarrollo del sistema nervioso en el feto, recién nacido y niño pequeño.

España es un país con elevado consumo de pescado (1) y en numerosos estudios poblacionales es uno de los que presenta niveles más altos de metilmercurio en sangre (1).

En el año 2000 en Estados Unidos se estableció una ingesta límite semanal de MeHg de $0,7\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, posteriormente la EPA basándose en esta recomendación situó el límite de MeHg en pelo $< 1\mu\text{g}/\text{g}$ y en sangre de $5,8\mu\text{g}/\text{L}$ (aproximadamente $6,4\mu\text{g}/\text{L}$ de mercurio total en sangre). La Agencia Española de Consumo y Seguridad Alimentaria (AECOSAN) en 2011 estableció unas recomendaciones para las poblaciones más sensibles: mujeres embarazadas o en período de lactancia y población infantil (3). Recomendó evitar el consumo de pez espada, tiburón, atún rojo y lucio en mujeres embarazadas o en lactancia y en niños menores de 3 años. Entre 3 y 12 años se aconsejó limitar el consumo de estas especies a una media de 50 g semanales.

Teniendo esto en cuenta en el año 2012 se creó en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid un grupo de estudio multidisciplinar: Grupo de Estudio para la Prevención de la Exposición al MeHg (GEPREM-Hg) (1). Como resultado se publicaron una serie de documentos entre los que se incluía un grupo de consenso con recomendaciones respecto al consumo de pescado (1,2,13,128).

En el primer documento técnico del publicado por el grupo GEPREM-Hg se resumieron las fuentes de exposición, toxicocinética y las diferencias según

el sexo, así como los factores nutricionales y genéticos asociados a la exposición al metilmercurio. En el segundo documento se detallaron los efectos sobre la salud en niños y adultos, estudios hechos en distintos países y las concentraciones de mercurio encontradas en España y otros países. El tercer documento técnico se refiere a las recomendaciones dadas a la población general, aunque especialmente a grupos vulnerables como niños y embarazadas, los métodos de análisis de MeHg y su interpretación, la evaluación económica de la exposición al MeHg y su posible tratamiento. Finalmente, el último documento es un documento de consenso en el que las sociedades participantes en el grupo GEPREM-Hg establecen recomendaciones y sugieren la realización de estudios que permitan un mayor conocimiento del grado de exposición al MeHg y de sus efectos sobre la salud, haciendo especial hincapié en el riesgo neurológico y cardiovascular. Al conocer mejor las fuentes de exposición al MeHg y la diferente vulnerabilidad en función de diversos factores como edad, momento de la exposición y cuantía de la misma entre otras, las recomendaciones dadas por diversas agencias han ido presentando ligeras modificaciones a lo largo del tiempo.

Los estudios realizados por el grupo GEPREM-Hg y otros, contribuyeron a conocer mejor las fuentes de exposición al MeHg y la diferente vulnerabilidad en función de diversos factores como edad, momento de la exposición y cuantía de la misma, entre otras y han contribuido a que las recomendaciones dadas por diversas agencias hayan ido presentando ligeras modificaciones a lo largo del tiempo.

Así, en el año 2019 la AECOSAN, publica nuevas guías teniendo en cuenta los beneficios del consumo del pescado⁽⁶⁾. En población general recomienda tomar 3-4 raciones de pescado/semana, procurando variar especies entre pescados blancos y azules. En la población vulnerable hace recomendaciones más estrictas con respecto a las especies con mayor contenido en Hg, que son pez espada/emperador, atún rojo, tiburón y lucio. Para mujeres embarazadas, o que planeen llegar a estarlo, mujeres en período de lactancia y niños hasta 10 años, se recomienda evitar el consumo de esas 4

especies. En niños entre 10 y 14 años se recomienda evitar el consumo de esas 4 especies hasta 120 g al mes.

Nuestros datos forman parte de un estudio más amplio de niveles de otros metales del que han derivado otras dos tesis doctorales: “Plomo en sangre y su relación con factores sociodemográficos y elementos traza esenciales en una población infantil”, leída en el año 2021, y “Asociación entre la concentración sérica de selenio y el perfil lipídico en una población infantil y adulta”, leída en el año 2016.

Creemos que la realización de estudios poblacionales, como el de esta tesis, puede ser una buena medida de la eficacia de las recomendaciones propuestas, ya que muestran unos niveles de una población determinada en un momento determinado y sería interesante realizarlos cada cierto tiempo para evaluar la eficacia de las medidas propuestas.

III. INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

1. CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DEL MERCURIO

El mercurio (Hg) es un metal de transición con una amplia distribución en la naturaleza.

Se encuentra en la columna 12, fila 6 de la tabla periódica de los elementos. Tiene un número atómico de 80, una masa atómica de 200,59 u y es el único elemento metálico que es líquido en condiciones estándar de laboratorio.

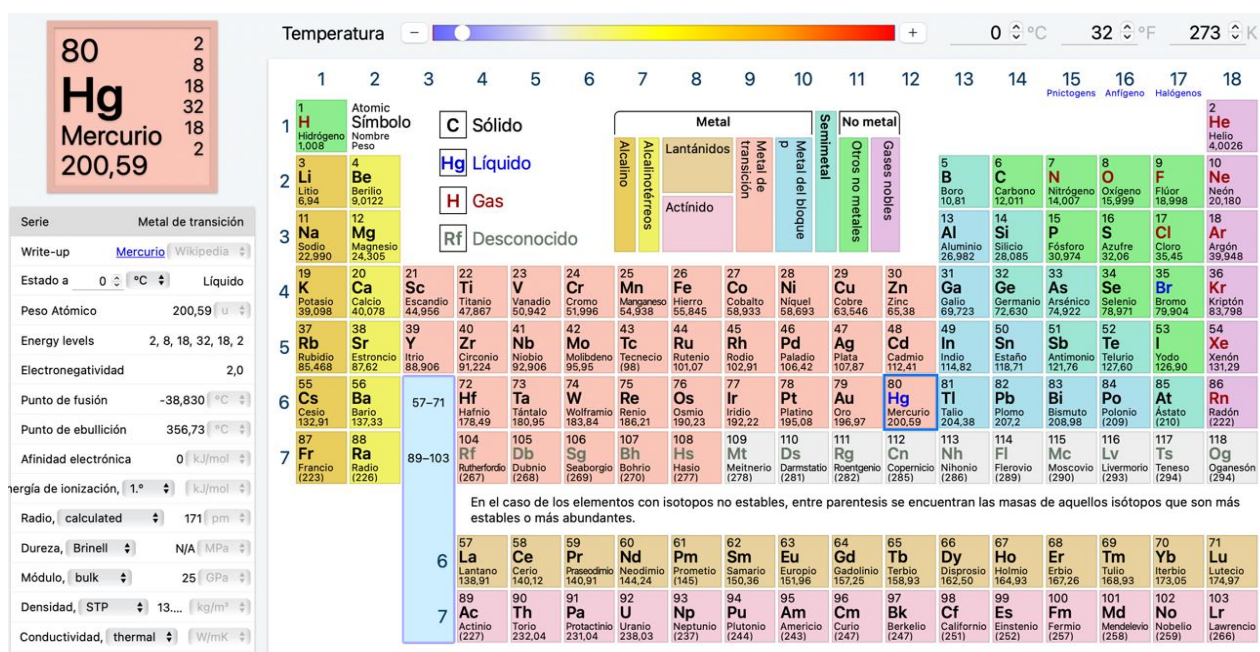


Figura 1. Tabla periódica.

(Ptable® is a registered trademark of [Michael Dayah](#). Última actualización 6 feb. 2022.)

El mercurio tiene diversas formas químicas con farmacocinética compleja.

Puede encontrarse en 3 estados de oxidación (2,5):

- Elemental o metálico, (Hg^0) que es líquido a temperatura ambiente.
 - Hg^+ (mercurioso) y Hg^{2+} (mercúrico): forman compuestos orgánicos e inorgánicos.
 - Sales inorgánicas.
 - Formas orgánicas que incluyen compuestos en los que el mercurio se une a estructuras que contienen átomos de carbono (metil, etil, fenil o similares) siendo la más relevante el metilmercurio: CH_3Hg^+ (MeHg) que es la forma orgánica a la que más frecuentemente están expuestos el hombre y los animales.
-

2. HISTORIA DEL MERCURIO

Los griegos lo llamaban *hydrargyrios* : *hydros*, agua y *argyrios* , plata y en latín se designó como *hydrargyrium*; de ahí su símbolo químico: Hg.

En la literatura antigua era designado como plata líquida, azogue o hidrargirio.



Figura 2. Plata líquida.

2.1. EL MERCURIO EN EL ARTE.

En la naturaleza combinado con azufre presenta este color rojo tan llamativo (cinabrio o bermellón).



Figura 3. Cinabrio o bermellón.

Conocido desde muy antiguo ya en el Neolítico se utilizó como pigmento rojo brillante para pintar las cavernas. Así fue utilizado en las pinturas del 7000 a.c. en las cuevas de Catalhöyük de Turquía y en la cultura Yangshao en China.



Figura 4. Neolítico.

También se encuentra en las sepulturas de los Huancavelica en los Andes y Olmeca en Méjico. Así como en España y Serbia(7). Este hermoso pigmento rojo y principal mena del mercurio era empleado en pinturas neolíticas del centro de España. Provenía de Almadén (antes llamada Sisapo, voz de raíz celta que significa cueva de la que se extraen metales) (8).

En Almadén (Ciudad Real) se encuentra el mayor yacimiento de cinabrio (sulfuro de mercurio) del mundo. Sus primeras noticias aparecen en la *Geografía* del griego Estrabón (siglo I a.c.) y en la *Historia Natural* de Plinio el Viejo (siglo I). Fue explotado por los romanos, se han hallado monedas y otros

objetos de cultura árabe y se ha mantenido activo durante 2000 años hasta su cierre en 2003.

En Roma, el cinabrio era el color de las paredes de los ricos ostentosos y se empleó como colorete en las mujeres de la alta sociedad (9).

2.2. EL MERCURIO EN LA CIENCIA.

El mercurio es uno de los pocos elementos químicos capaces de reaccionar con el oro y por este motivo fascinaba a los antiguos alquimistas. Ya Plinio, el historiador romano, hablaba de su utilidad en la extracción del oro por su capacidad de formar amalgamas.

Se empleó para crear el primer barómetro de la historia.

-Experimento Torricelli: realizado en 1642 por el italiano Evangelista Torricelli con el que consiguió medir la presión atmosférica por primera vez. Para ello llenó con mercurio un tubo de 100 cm cerrado por un lado y lo volcó sobre una cubeta llena de mercurio. El mercurio descendió de nivel hasta llegar a 76 cm (760 mm) de la superficie de la cubeta. En ese punto, la presión que la atmósfera ejercía sobre el contenido de la cubeta fue igual a la que ejercía la columna de mercurio dentro del tubo. Dicha presión era directamente proporcional a la altura de la columna de mercurio y de esta forma se adoptó como medida de presión el milímetro de mercurio (mmHg)(10).

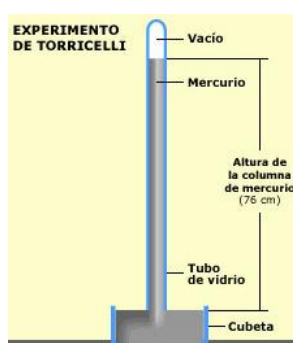


Figura 5. Experimento de Torricelli (Imagen tomada de ambientum.com)

En el año 1714 el físico e ingeniero polaco Daniel Gabriel Fahrenheit creó el termómetro de mercurio (10)

2.3. EL MERCURIO EN LA MITOLOGÍA.

Debido a la movilidad del metal se le asignó el nombre del Dios romano Mercurio: mensajero alado, rápido y difícil de atrapar como el metal, dios del comercio en la mitología romana, mensajero de los dioses.



Figura 6. Hermes.

En la mitología griega el dios romano Mercurio es Hermes y fue considerado dios de los atletas, la sabiduría, las artes y la escritura entre otros.



Figura 7. Mercurio.

Zeus, su padre, le concedió un sombrero, sandalias aladas y un caduceo de oro con serpientes enrolladas y alas en la parte superior (11)

2.4. EL MERCURIO EN LA ASTRONOMÍA

Mercurio es el planeta más cercano al sol y el más pequeño del Sistema Solar. Los romanos le pusieron el nombre de su dios del comercio, Mercurio, mensajero de los dioses, porque se movía más rápido que el resto de los planetas.



Figura 8. Planeta Mercurio.

Mercurio es capaz de hacer un viaje completo alrededor del sol en solo 88 días terrestres(12). Se tienen pruebas de que civilizaciones tan antiguas como los sumerios ya observaban de forma rudimentaria este planeta.

Como curiosidad, en agosto de 2004 la NASA lanzó una sonda espacial llamada MESSENGER (Mercury Surface Environment Geochemistry and Ranging) para realizar un período de observación orbital de un año terrestre.

Durante esta misión se obtuvieron datos sobre la superficie del planeta y la existencia de agua congelada en un punto donde nunca recibe el sol.



Figura 9. (foto propia) Kennedy Space Center.

Figura 10(Foto propia) Sonda MESSENGER (Mercury Surface Environment Geochemistry and Ranging).

2.5. EL MERCURIO EN LA MEDICINA



Figura 11. Botella de mercurio (Getty images) y termómetro (foto propia)

Este aspecto llamativo ha hecho que muchas civilizaciones asumieran que tenía algún poder curativo.

El emperador chino de la dinastía Qin (221 a.c.-206 a.c) tomaba brebajes de mercurio pensando que le harían inmortal y murió intoxicado(13).

En la Antigua Grecia hacían ungüentos con mercurio ya que pensaban que les ayudaría a combatir enfermedades, siendo en realidad, un elemento químico venenoso. Los egipcios y los romanos lo usaban como cosmético.

El mercurio en forma de tiomersal (metilmercurio) se utiliza en cantidades muy pequeñas como conservante en algunas vacunas y productos farmacéuticos(14).

Los termómetros de mercurio actualmente ya no se pueden utilizar.

2.6. EL MERCURIO EN LA LITERATURA

Azogados en el Quijote

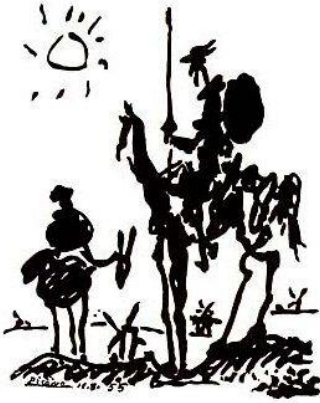


Figura 12. Don Quijote.

España ha sido durante siglos el mayor productor mundial de mercurio. La intoxicación profesional por este metal ha tenido una gran prevalencia en nuestro país. El característico temblor mercurial del hidrargirismo ha pasado a la lengua popular como “temblar como un azogado”. Término utilizado en el *Quijote* de Cervantes(15):

“Yendo, pues, desta manera, la noche oscura, el escudero hambriento y el amo con gana de comer, vieron que por el mismo camino que iban venían hacia ellos gran multitud de lumbres, que no parecían sino estrellas que se movían. Pasmóse Sancho en viéndolas, y don Quijote no las tuvo todas consigo: [...] y estuvieron quedos, mirando atentamente lo que podía ser aquello, y vieron que las lumbres se iban acercando a ellos, y mientras más se llegaban, mayores parecían. A cuya vista Sancho comenzó a temblar como un azogado. [1.^a parte; capítulo XIX]

Levantado, pues, en pie don Quijote, temblando de los pies a la cabeza como azogado, con presurosa y turbada lengua dijo [...]. [2.^a parte; capítulo XXXII]



Figura 13. Literatura, arte, mitología.

De manera que vemos como el mercurio ha estado presente a lo largo de la historia de la humanidad desde muy antiguo y en muy diversos aspectos de la vida: la literatura, el arte, la mitología, la ciencia, las creencias sobrenaturales y al final a pesar de todo es un metal extremadamente tóxico y ha sido responsable de numerosas intoxicaciones con desenlace fatal.

El metilmercurio es la forma orgánica a la que más frecuentemente están expuestos el hombre y los animales.

Su enorme toxicidad no fue reconocida hasta el desastre de la **bahía de Minamata** en Japón. En esta región se produjo, en los años 50 del pasado siglo, una grave intoxicación por mercurio procedente de una industria, que contaminó peces y otros animales entrando en la cadena alimentaria humana(16). La empresa química vertía directamente en el agua de la bahía de Minamata el mercurio que empleaba como catalizador para la producción de acetaldehído (2).

Como veremos más adelante el metilmercurio es especialmente tóxico para el sistema nervioso central (SNC) produciendo una amplia gama de manifestaciones deficitarias y del neurodesarrollo. Se tardó más de una década en identificar el agente causal.

En 1971 en Iraq hubo otra intoxicación masiva por mercurio por el uso de fungicidas que contenían mercurio orgánico y que causó la muerte a más de 400 personas que ingirieron trigo contaminado y secuelas a un número muy elevado de personas.

En ambos incidentes se afectaron de forma más grave los niños cuyas madres habían ingerido los alimentos contaminados, los adultos se vieron afectados en menor medida (2).

En el **Convenio de Minamata** que entró en vigor en 2017 se tomaron una serie de medidas encaminadas a la regulación y reducción del uso de este metal(17) (1). Se mantienen el comercio de mercurio para la extracción aurífera artesanal en pequeña escala y como componente del timerosal en algunas vacunas ya que al poderse emplear en envases multidosis resultan más económicos y de esta forma se puede vacunar y proteger a los niños más pobres. Las concentraciones de mercurio presentes en el medio ambiente pueden permanecer muchos años.

3. MERCURIO Y METILMERCURIO

La exposición a este metal en la población general sigue existiendo y ésta varía según la forma química

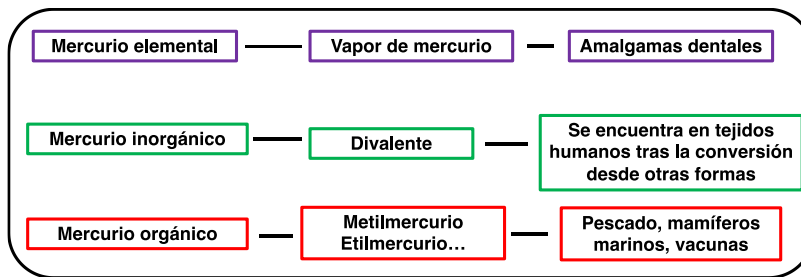


Figura 14. El mercurio y sus formas (18) (Tomada de Houston M et al.)

En general la exposición al mercurio puede producirse a través de contaminación ambiental, determinados productos cosméticos, instrumentos médicos ya en desuso y la exposición al metilmercurio se produce a través de la ingesta de pescado y marisco.

La farmacocinética y la repercusión clínica varían según la estructura química. Todos los tejidos excepto el músculo y la sangre transforman el mercurio orgánico en inorgánico (19,20)

4. MERCURIO

4.1 FUENTES DE MERCURIO. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL.

Procedente de fuentes naturales, por ejemplo, erupciones volcánicas.

Secundaria a emisiones antropogénicas: combustión de fósiles, procesos de incineración, cementeras, ciertas industrias químicas, minería, extracción aurífera artesanal, electrónica, instrumentos médicos etc. (1)

Algunos ejemplos (14):

- Minería artesanal de oro y plata. Basada en la capacidad del mercurio para amalgamarse con otros metales dejando el metal noble en estado puro.
- Baterías de mercurio: actualmente restringidas. Termómetros y barómetros en el pasado.
- Antisépticos, fungicidas y preservantes

Merece especial atención el timerosal que se ha empleado como preservante en vacunas y para el que la OMS acepta su uso en países en los que se tienen que usar frascos de vacunas multidosis, los frascos libres de timerosal deben de ser monodosis y por tanto más caros.

- Catalizadores: para la producción de PVC (cloruro de polivinilo) en desuso salvo en China.
 - Amalgamas en odontología: actualmente desaconsejado su uso.
 - Aplicaciones medicinales: actualmente en desuso.
 - En determinadas culturas también existen rituales que incluyen la ingesta de mercurio(21).
 - Otra forma descrita es la inhalación por el uso de mercurio para la extracción de metales preciosos a partir de elementos electrónicos ya inservibles (22).
-

4.2 EXPOSICIÓN AL MERCURIO ELEMENTAL. TOXICOCINÉTICA Y CLÍNICA.

La vía de exposición al mercurio metálico o elemental es la inhalatoria, el 80% se absorbe rápidamente a través de los pulmones siendo la absorción por el tracto digestivo y la piel mucho menor. Se oxida a otras formas pero antes se deposita de forma considerable como mercurio elemental en el cerebro(23).

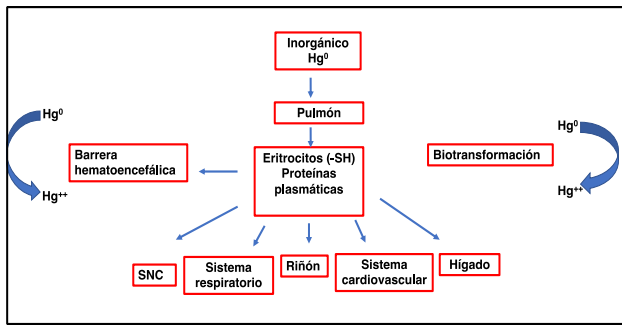


Figura 15. Entrada y distribución en los diferentes órganos del Hg elemental (24)

Los síntomas incluyen dificultad respiratoria, dolor torácico, náuseas y vómitos, temblores y debilidad general. Los síntomas respiratorios pueden progresar a una neumonitis química que puede resultar fatal. El tratamiento consiste en medidas de soporte y en ocasiones se emplean agentes quelantes cuyo uso es controvertido(25).

Tabla 1. Efectos de la inhalación del mercurio (26)

ÓRGANO AFECTADO	SÍNTOMAS
Sistema nervioso central	Alteración del nivel de conciencia, debilidad, cefalea, irritabilidad, astenia, confusión mental, insomnio, temblor, alteraciones del comportamiento, hipoacusia, alteraciones visuales, polineuropatía
Sistema cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, síntomas similares a feocromocitoma menos frecuentemente
Aparato respiratorio	Tos, disnea, dolor torácico, edema pulmonar
Aparato urogenital	Disuria, disfunción tubular
Piel	Eritema, prurito
Aparato digestivo	Estomatitis, sabor metálico, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea
Hígado	Elevación de las pruebas de función hepática, hepatomegalia
Sistema musculoesquelético	Mialgias

5. METILMERCURIO

5.1 FUENTE DE METILMERCURIO: CONSUMO DE PESCADO

En la actualidad la principal fuente de mercurio es en forma de MeHg a través del consumo de pescado salvaje y marisco contaminados(27).

El consumo procedente de la acuicultura también podría suponer una fuente de exposición por la posible presencia de MeHg en los piensos(28).

Como dato adicional, el arroz contaminado es una fuente de exposición al MeHg en el sur de China (29).

España es uno de los países con un consumo más elevado de pescado y en diferentes estudios poblacionales es uno de los países con mayores concentraciones de mercurio en sangre (30)

5.2 EXPOSICIÓN AL METILMERCURIO

- **Ciclo acuático del mercurio: bioacumulación y biomagnificación.**
-

Una vez depositado, se transforma en MeHg (CH_3Hg^+) por acción de bacterias sulfato reductoras y se bioacumula en la fauna marina transmitiéndose al hombre a través de la cadena alimentaria (1).

También se biomagnifica, es decir aumenta a medida que aumenta el nivel trófico. Los peces con mayor contenido en mercurio son los grandes depredadores como el emperador, pez espada, tiburón, atún, marlín, ballenas. (1,5,31).

Las diversas especies tienen tasas diferentes de bioacumulación y los órganos diana varían en función del metal(5,32). De manera que la mayoría se

fijan en el hígado y riñón de los peces aunque, el mercurio lo hace principalmente en el músculo y de esta manera se van acumulando durante toda la vida del pez. Los metales no son biodegradables y se concentran en las cadenas tróficas. Los organismos que se alimentan de ejemplares que han ido acumulando metales no son capaces de excretarlos produciéndose un aumento significativo de su concentración tanto mayor cuanto más alto esté en la cadena alimentaria. Los organismos tróficamente superiores están expuestos a concentraciones más elevadas (fig 16).

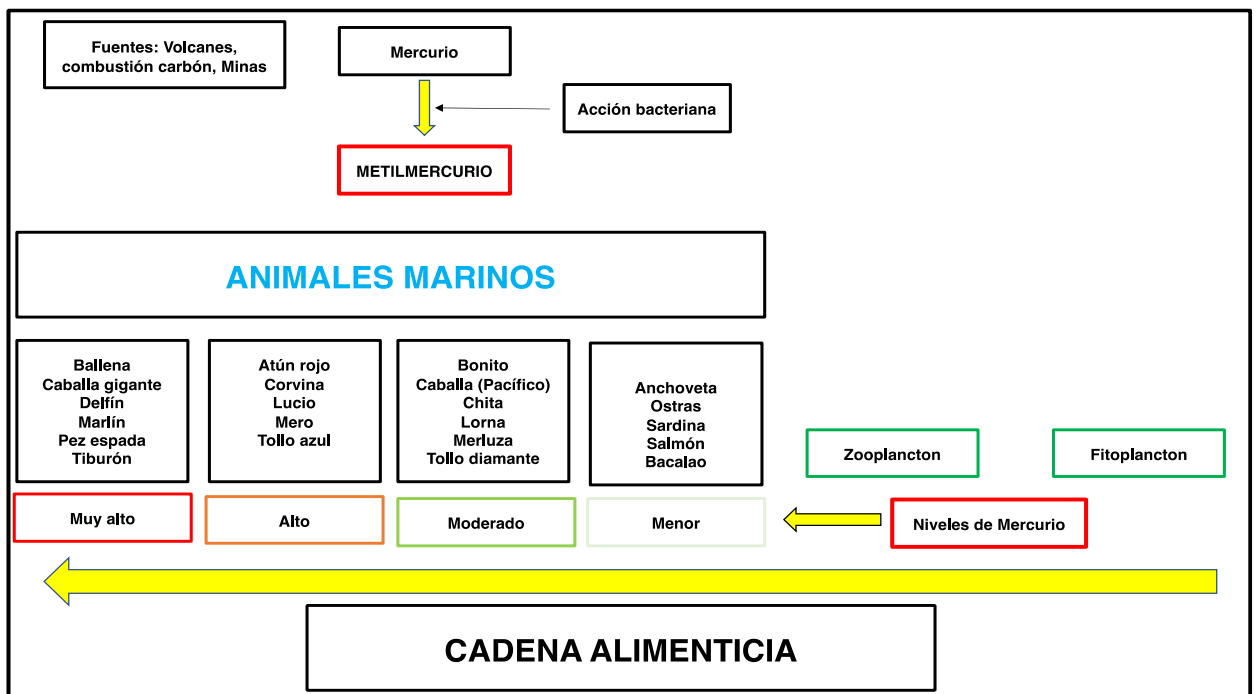


Fig 16. Cadena alimenticia. Bioacumulación y biomagnificación.(Adaptado de: M. Antonia López Antón. M Rosa Martínez Tarazona et al.).

En la figura 16 vemos como el mercurio se transforma por la acción bacteriana en MeHg que es ingerido por el fitoplancton luego por el zooplancton y posteriormente por los animales marinos(33) y su concentración se incrementa con la edad y el tamaño del individuo.

En general las concentraciones son mayores en especies grandes de vida larga que viven cerca de la superficie. Por esta capacidad de bioacumulación y biomagnificación, los peces pelágicos oceánicos situados en niveles superiores de la cadena trófica muestran niveles superiores de mercurio en el músculo(33).

El MeHg en los peces está unido a proteínas y no se elimina al limpiarlo ni al cocinarlo.

5.3 TOXICOCINÉTICA DEL METILMERCURIO

Las sales de mercurio son insolubles y se absorben poco. Un 95 % del MeHg ingerido se absorbe en el tubo digestivo (fig 17) se combina con glutatión formando compuestos MeHg-glutation que se distribuye por el torrente sanguíneo (34)depositándose en numerosos tejidos, atraviesa la placenta y la barrera hemato-encefálica (BHE), cuando la atraviesa se transforma progresivamente en mercurio inorgánico y forma complejos insolubles con el selenio (35).

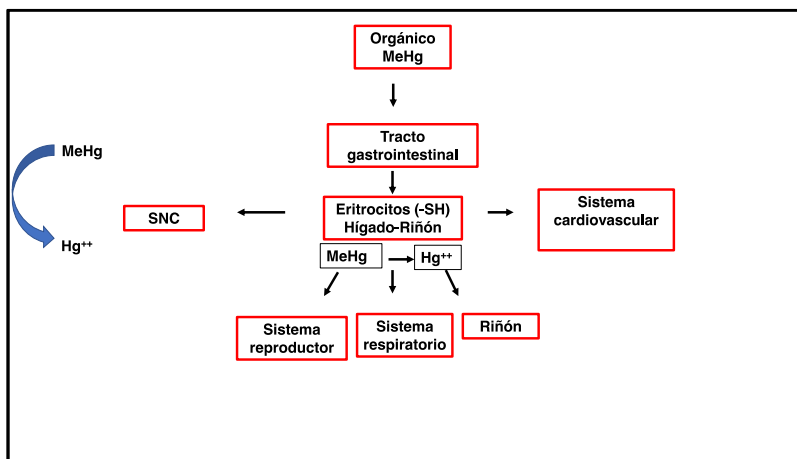


Figura 17. Entrada y distribución en los diferentes órganos del Hg orgánico (24)

5.3.1. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL MeHg

Como comentábamos, la forma más relevante de mercurio orgánico es el metilmercurio (MeHg). Cuando se ingiere se combina con el glutatión y pasa a la circulación sanguínea (36) distribuyéndose por los tejidos y órganos (37,38)

El MeHg ingerido con la dieta es separado por los ácidos gástricos, se combina con cisteína en el duodeno y casi el 100% se absorbe. Posteriormente se combina con la hemoglobina en la vena porta. Tiende a acumularse en el cerebro(39). Y también se absorbe por los pulmones. La concentración máxima de MeHg en sangre se ha detectado a las 6 horas tras la ingesta de comida contaminada con una absorción del 95% T (40). Se acumula más en el cerebro fetal que en el materno(41). El mercurio en sangre se acumula en el folículo de crecimiento del pelo y se ha visto que la concentración en el pelo es proporcional a la sanguínea(40).

5.3.2. METABOLISMO DEL MeHg

El MeHg pasa por procesos de oxidación y reducción (36). y libera radicales de oxígeno produciendo daño celular vía activación de la cadena de peroxidación lipídica de la membrana celular(37).

5.3.3. EXCRECIÓN DEL MeHg

Las vías principales de eliminación son la bilis y heces, parte se reabsorbe a través del ciclo enterohepático y llega al hígado.(36,42). La mayoría del MeHg se desmetila y se elimina por las heces en forma iónica. La eliminación por orina es pequeña con lo cual no es un buen indicador para valorar la acumulación de metilmercurio en el organismo(37).

5.3.4. FACTORES QUE MODIFICAN LA TOXICIDAD DEL METILMERCURIO

Edad.

Para algunos aspectos, hay mayor susceptibilidad en período prenatal. En otros casos no así la afectación de la memoria visuoespacial es mayor en casos de exposición en edad pre-escolar que en el periodo prenatal(43).

Género.

Algunos estudios han demostrado una mayor vulnerabilidad en los niños si la exposición es en edades tempranas(5).

Interacción con elementos traza.

La toxicidad del MeHg está muy condicionada por otros elementos traza que se ingieren en la dieta. Entre ellos cabe destacar el selenio (Se).

Selenio

Es un no metal ampliamente distribuido en la corteza terrestre en rocas y suelos(44). Su contenido medio varía entre 0,33 a 2 mg/kg(45).

En el agua está presente en cantidades traza. En los alimentos se encuentra principalmente en los cereales, pescado, carne, lentejas, huevos, lácteos marisco, nueces (46). Aunque sus niveles varían en las distintas áreas geográficas dependiendo del contenido de selenio en el suelo (47)

La biodisponibilidad del selenio depende de varios factores dietéticos, como presencia de vitaminas A, D y E, contenido en grasa, proteínas y, muy importante, metales pesados como el mercurio(48).

Papel biológico del selenio

El selenio tiene un papel biológico esencial ya que forma parte de las selenoproteínas constituyendo el factor limitante para su biosíntesis(49).

Existen 25 selenoproteínas que incluyen 5 isoformas de glutatión peroxidasa (GPx), 3 yodo tironinas desiodinasas (DIO) y otras. Cada una con una función diferente: protección contra el estrés oxidativo, almacenamiento y transporte de selenio, biosíntesis o inactivación de hormona tiroidea, biosíntesis de fosfolípidos y otras. La glutatión peroxidasa GPx es muy ubícua, contiene selenio en forma de selenocisteína, (Se-Cys) y cataliza la biosíntesis de glutatión. La GPx1 se ha relacionado con patología cardiovascular (50).

Interacciones mercurio-selenio

Tradicionalmente se ha considerado que el Se actúa como protector frente a la toxicidad del MeHg.

La interacción entre ambos es compleja y no siempre beneficiosa. Mercurio y selenio tienen una gran afinidad entre ellos y modulan de forma recíproca su toxicidad.

La controversia respecto a su papel protector ya se ha encontrado en estudios experimentales (51)(52)(53).

El 95% del MeHg ingerido se absorbe en el tubo digestivo y se combina con glutatión (complejo MeHg-glutatión), pasa a la sangre y se deposita en los tejidos. El glutatión es un tripéptido con una potente actividad antioxidante.

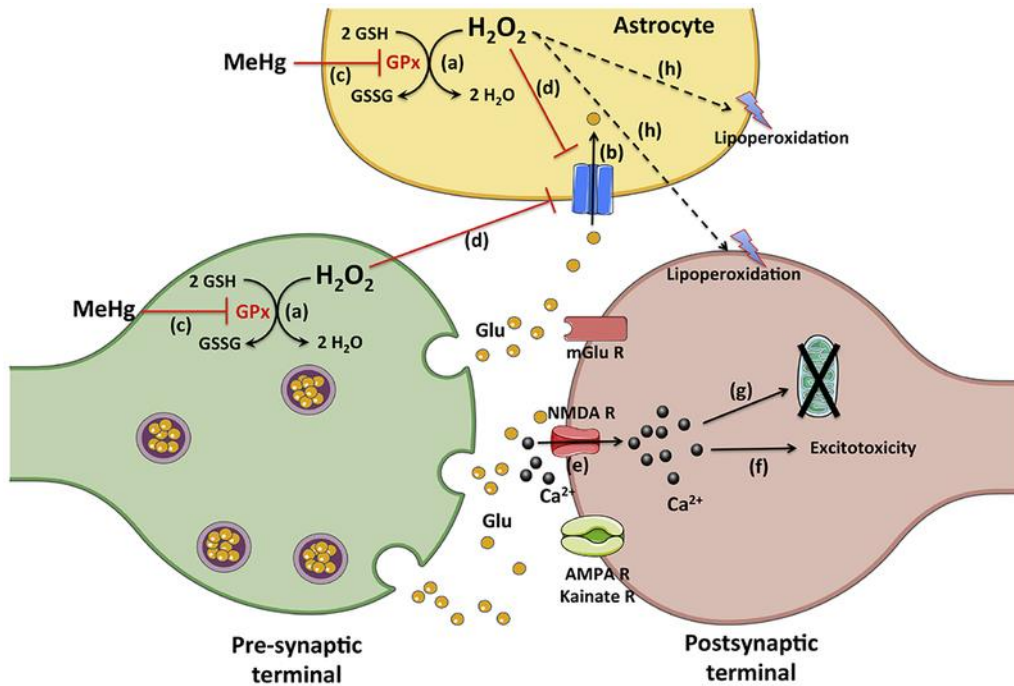


Figura 18. MeHg-Glutatión (54).

El complejo MeHg-glutatión atraviesa la BHE y la placenta, se transforma en Hg inorgánico y forma complejos insolubles con el selenio (Se-Hg) que son menos tóxicos. En este sentido, el selenio actuaría como factor protector de la toxicidad por mercurio, pero los complejos Se-Hg reducen la biodisponibilidad del selenio para la síntesis de selenoenzimas, la glutatión peroxidasa tiene en su sitio activo un aminoácido Se-Cys y al producirse una depleción de selenio disminuye la actividad antioxidante de este enzima(55) .

Para que el selenio ejerza un papel protector debe de existir un pool suficiente de selenio para poder sintetizar selenoenzimas. Así hay autores para los que el mejor marcador de toxicidad es la relación molar Se:Hg y si ésta es mayor de 1, el selenio podrá considerarse como elemento protector frente a la toxicidad del Hg. Aunque tampoco está determinado el valor exacto de este cociente (56). Para complicar esta compleja relación, hay que tener en cuenta que no todo el selenio presente en el pescado está disponible para unirse al mercurio ya que tanto uno como otro tienen mucha afinidad para unirse a grupos sulfhidrilo (-SH tioles) y al sulfuro, de manera que incluso determinado nivel de Se en el pescado puede resultar tóxico(56).

Otros metales como Cu y Zn también se unen al Se contribuyendo a su depleción.

Otro mecanismo que apoya el papel protector es que el MeHg altera la flora intestinal mientras que el selenio la protege favoreciendo la descomposición del MeHg en el tracto gastrointestinal (57).

Vemos como el campo de las interacciones Se-Hg es complejo y sujeto a controversia y los estudios de investigación en el futuro podrán aclarar su papel en la toxicocinética y toxicodinámica tanto de uno como de otro.

Otros elementos traza

El zinc es otro elemento traza está implicado en la toxicidad del Hg ya que el mercurio puede interferir con metaloproteasas Zn-dependientes necesarias para el desarrollo neuronal(58). El zinc también podría aumentar la actividad del enzima glutatión peroxidasa con efecto antioxidante y de esta forma contribuir a mitigar algunos aspectos de la toxicidad(59).

Cobre y hierro también están implicados por diversos mecanismos. La disfunción mitocondrial desplaza iones de hierro y cobre produciendo autooxidación de la membrana mitocondrial interna y resultando en disminución del glutatión (recordemos antioxidante), aumento de radicales libres, alteración del metabolismo del calcio. Se ha visto que los efectos negativos de los metales en el neurodesarrollo eran peores si además se asociaba una deficiencia de hierro. Sin embargo, los estudios que han tratado de cuantificar esta asociación no han sido concluyentes(60).

Otros factores implicados en la toxicocinética

La absorción y biodisponibilidad del mercurio se puede afectar por otros componentes de la dieta como la fibra, vitaminas, los ácidos grasos poliinsaturados(5,61).

- Ácidos grasos polinsaturados: se ha sugerido que los ácidos docosahexaenoicos (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) que se encuentran entre otros productos en el pescado, previenen o mitigan la toxicidad del MeHg en general y los efectos cardio y neurotóxicos en particular(41).Otros estudios no lo han confirmado (41).
- Otros componentes que modulan la toxicidad del MeHg.
 - El alcohol aumenta la toxicidad especialmente a nivel renal(20).
 - La fruta, verdura y fibra parecen disminuir la concentración de MeHg en el organismo(61–63).
 - Alimentos ricos en fitoquímicos (té verde, té negro, proteína de soja) in vitro reducen la bioaccesibilidad del mercurio si se ingieren a la vez que el pescado. El ajo actúa como quelante del mercurio (64,65)

- Los factores genéticos también juegan un papel a la hora de explicar la susceptibilidad individual en la toxicidad(64,66).
-

6. EFECTOS DEL METILMERCURIO SOBRE LA SALUD

Los efectos tóxicos del metilmercurio afectan a diversos órganos y sistemas. A continuación, detallaremos las manifestaciones neurológicas derivadas de la intoxicación por mercurio por su relevancia.

6.1 NEUROTOXICIDAD. PATOGENIA.

Los síntomas dependen de la localización de las lesiones inducidas por el MeHg y se ha visto que tiene predilección por depositarse en el cerebelo, lóbulo occipital y raíces dorsales (67,68).

Posibles mecanismos implicados en la vulnerabilidad tisular.

- Los mecanismos implicados en la vulnerabilidad tisular no son del todo conocidos, pueden estar involucrados múltiples factores(58).
- Interferencias con metaloproteasas zinc-dependientes necesarias para el desarrollo neuronal (58).
- Interferencias con la transmisión sináptica, formación de microtúbulos y migración neuronal en cerebros en desarrollo (34,69).
- Alteraciones a nivel mitocondrial. La disfunción mitocondrial se produce en la región de la ubiquinona-citocromo B y la NADH deshidrogenasa desplaza iones de hierro y cobre en la región del citocromo C esto produce despolarización y auto-oxidación de la membrana mitocondrial interna. Las consecuencias fisiológicas incluyen aumento del peróxido de

hidrógeno, depleción del glutatión mitocondrial y alteración de la homeostasis del calcio entre otras. De manera que la disfunción mitocondrial aumenta el estrés oxidativo a la vez que reduce las defensas anti-oxidantes (18).

- El estrés oxidativo y la afectación de la barrera hematoencefálica (BHE) pueden estar involucrados en la neurotoxicidad (58).

1. Los compuestos antioxidantes previenen de la neurotoxicidad del MeHg en ratas (67) y la disminución de la expresión de enzimas antioxidantes favorece la vulnerabilidad de las células granulares cerebelosas (70).

2. Un estudio ha demostrado que el MeHg induce la expresión del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), potente factor angiogénico; el aumento de éste puede producir daño en la BHE resultando en sangrado, edema y alteraciones en la microcirculación. Se ha estudiado en un modelo animal en ratas si la intoxicación por MeHg puede producir lesión de la BHE vía sobre regulación de la expresión del VEGF. Estos autores han demostrado que el MeHg produce, in vivo, un daño de la BHE en el cerebelo junto con un aumento de la expresión del VEGF tanto en el cerebelo como en el lóbulo occipital.

El cerebelo y las raíces del ganglio dorsal son lugares diana en la intoxicación por mercurio. La BHE del cerebelo es más vulnerable a la acción tóxica del mercurio que la del cerebro y la raíz dorsal carece de BHE sugiriendo que la BHE ejerce un efecto protector frente a la neurotoxicidad por este metal.

La destrucción de la BHE asociada con la expresión de VEGF pueden contribuir a la patogenia de la afectación neurológica y la inhibición del VEGF, quizá vía anticuerpos, con el objetivo de proteger la BHE podría ser una estrategia terapéutica prometedora (71)

- Efectos biológicos del MeHg sobre el sistema vascular: tiene un efecto pro-trombótico por múltiples mecanismos.

 - Por una parte a través del estrés oxidativo tanto por aumento de radicales libres como por la disminución de las defensas antioxidantes.
 - Por otra a través de una serie de factores entre los que destacan: la disfunción mitocondrial, la inactivación de la glutatión, catalasa y superóxido dismutasa, el aumento de la peroxidación lipídica, aumento oxidación de las LDL (low-density-lipoproteins), aumento de la agregación plaquetaria, aumento del Factor VIII y trombina, reducción de la Proteína C, alteración endotelial, aumento apoptosis, disfunción inmunológica, aumento de factores proinflamatorios (TNF (factor de necrosis tumoral), Ilev-6 (interleukina 6), formación de complejos selenio-mercurio y otros factores (18).
 - Todo esto supone un aumento del riesgo de enfermedad vascular (ateromatosis carotídea, ictus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y patología renal) (20,72–77). Muchos de estos efectos se podrían modular por la ingesta de pescado con ácidos grasos omega 3 y por la ingesta de selenio (75,78).
-

6.2 NEUROTOXICIDAD. CLÍNICA.

Como comentamos anteriormente, la neurotoxicidad del MeHg es conocida tras los incidentes de la bahía de Minamata en Japón en los años 50 y la intoxicación ocurrida en Iraq en 1972(34).

En el incidente de Minamata, los niños expuestos a dosis altas del tóxico en el período pre-natal desarrollaron una amplia variedad de síntomas neurológicos graves: síndrome cerebeloso, discapacidad intelectual, trastornos del movimiento hipercinéticos incluido temblor, crisis comiciales, alteraciones

visuales, déficits motores y sensitivos, y deformidades en extremidades. Se han postulado como posibles mecanismos, la afectación de procesos de formación de microtúbulos, alteraciones de la migración neuronal y división celular que fueron mayores cuanto más precoz fue la exposición. Esto explicaría la afectación cerebral difusa con síntomas similares a la parálisis cerebral infantil y con afectación severa de áreas visuales y auditivas (41,79,80).

En los incidentes de Iraq en los que se produjo una exposición aguda a dosis más elevadas que en Minamata, tras ingesta de pan contaminado, los síntomas aparecieron con una latencia de 1-2 meses. Hubo más de 400 fallecimientos y los niños mostraron cuadros graves superponibles a parálisis cerebral, trastornos motores aislados, sensitivos, discapacidad intelectual y alteraciones auditivas. La concentración en sangre fue mayor en recién nacidos y niños pequeños, expuestos intraútero o a través de la lactancia, que en adultos(1,2).

A dosis más bajas el MeHg en niños produce alteraciones de la memoria (81), atención, lenguaje (82,83), función visuoespacial y alteraciones motoras(84).

6.3 OTROS EFECTOS EN NIÑOS.

También se ha observado una relación entre la concentración de mercurio en sangre del cordón, prematuridad y bajo peso al nacimiento e incluso problemas de crecimiento en los primeros meses de vida (2,85).

Aunque los efectos cardiovasculares están más descritos en adultos también se han observado en niños: alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la TA (tensión arterial) (86,87)

Se han descrito también un aumento de los reactantes de fase aguda y disminución del cortisol (88).

En Nueva Zelanda y las islas Feroe la exposición al metilmercurio en niños fue de menor cuantía y aun así, como vimos anteriormente, se han descrito alteraciones del lenguaje, menor CI, alteraciones visuo-espaciales, motoras y alteraciones en la concentración (34).

La concentración de mercurio en el pelo en un grupo de niños en España se relacionó con las habilidades visuo-espaciales (89).

Merece especial atención la posible relación con el déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA).

6.3.1. RELACIÓN CON EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH).

- Aunque existen estudios en los que no se ha encontrado relación entre el metilmercurio y el TDAH (90), en otros estudios sí se ha detectado un aumento de la prevalencia relacionado con cifras más altas de este metal en sangre(91).

6.3.2 RELACIÓN CON EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) (92)

- La prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) ha aumentado en las últimas décadas(93), quizá como resultado de una mejora en los métodos diagnósticos, pero también pueden existir factores ambientales implicados (94).
- Se ha estudiado si la exposición pre o postnatal al mercurio puede jugar un papel en la etiología del TEA (95). Algunos autores postularon un posible efecto prenatal alterando el desarrollo cerebral en los fetos (95) y una posible asociación con el empleo de vacunas que contenían timerosal (etilmercuriosalicilato sódico y su metabolito etilmercurio) (96,97). Otros autores postularon que podría existir una predisposición genética a la toxicidad por mercurio (98), una modulación inmunológica(99), anomalías metabólicas (100) que podrían estar

implicadas en la neurotoxicidad postnatal Sin embargo hay pocos datos para sustentar estas teorías (100).

- En cuanto al timerosal en 2004 el “US Institute of Medicine (IOM) concluyó que aunque esta hipótesis podría ser biológicamente plausible no hay suficiente evidencia para sustentarla o rechazarla (101) y en investigaciones posteriores no se ha podido demostrar la asociación de timerosal con TEA (100).
- La posible asociación de exposición a otras formas de mercurio como el MeHg y la prevalencia de TEA ha sido menos estudiada (102,103). El MeHg una vez ingerido atraviesa fácilmente la barrera placentaria y la BHE y de esta forma afecta al cerebro fetal en desarrollo.
- Edwing van Winjaarden et al en 2013 (92) estudiaron la población de las islas Seychelles que consumen mucho pescado y su posible asociación con rasgos del espectro autista. Estos autores concluyeron que la exposición prenatal a MeHg no juega un papel importante en el desarrollo de autismo.

6.4 OTROS EFECTOS SOBRE LA SALUD

Efectos sobre la reproducción

Ha sido confirmada a través de varios estudios (104). En el laboratorio se ha comprobado disminución en el número de espermatozoides, atrofia testicular, tamaño menor al nacimiento y anomalías morfológicas (105).

Inmunotoxicidad

En experimentación se ha visto que la exposición a MeHg se ha asociado a menor peso del timo y una reducción del número de timocitos, también una reducción en la activación de las células NK en el bazo y en sangre(106) y una alteración funcional en los mastocitos (107).

Según un informe del National Research Council (104) se ha visto una mayor incidencia de presencia de anticuerpos antinucleares, cambios en los

niveles séricos de citokinas y riesgo de infección por malaria en personas que viven cerca del río Amazonas con una dieta basada en pescado y en trabajadores de minas de oro (107,108).

También se ha descrito una mayor incidencia de dermatitis atópica (29). Estos mismos autores, concluyen que los efectos sobre el sistema inmunológico deben de ser analizados en estudios futuros.

Carcinogénesis

En experimentación animal se ha asociado la ingesta de MeHg con carcinoma renal (106).

Según la International Agency for Research on Cancer hay evidencia suficiente del efecto carcinogénico en experimentación animal y considera al metilmercurio dentro del Grupo 2b (posible carcinógeno humano) (109). La US Environmental Protection Agency lo ha incluido en el Grupo C (posible carcinógeno humano) (105).

Cardiotoxicidad

Además del efecto neurotóxico, se ha visto también que vía aumento del estrés oxidativo también produce cardiotoxicidad. De manera que también existe una posible asociación con el desarrollo de HTA, enfermedad coronaria y variaciones en la frecuencia cardíaca(72).

El mercurio promueve la creación de radicales libres y el MeHg altera los efectos antioxidantes del glutatión y catalasa dada su gran afinidad por grupos thiol. Además, produce peroxidación lipídica, promueve la agregación plaquetaria y la coagulación generando esclerosis arterial y de este modo elevando la TA(75,110) y aumentando el riesgo de cardiopatía isquémica y otras enfermedades vasculares (110).

En un estudio en Dinamarca, se vio que los niños expuestos al mercurio tenían cifras mayores de TA y una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (111).

Adultos

Existe evidencia de que la exposición al MeHg en el adulto puede producir alteraciones cognitivas, visuales y motoras, afectación del sistema reproductor y cardiovascular. Al contrario que lo que ocurre con los efectos neurológicos, la alteración cardíaca es mayor en adultos que en niños. En otro estudio en Finlandia realizado en varones se vio que la incidencia de enfermedad coronaria se duplicaba al aumentar la concentración de mercurio en el pelo 2 microgramos/gramo tras realizar corrección según niveles de selenio (Se), DHA y EPA y vitamina E y otros factores de riesgo vascular (75,110).

Otros estudios han demostrado el posible efecto del metilmercurio sobre el sistema nervioso parasimpático vía alteración de la a frecuencia cardíaca (112).

En la intoxicación de Minamata los efectos descritos en adultos fueron alteraciones campimétricas, ataxia, parestesias, alteraciones auditivas, trastornos del lenguaje y temblores. En casos graves la evolución fue a un cuadro de encefalopatía e incluso muerte.

7. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE METILMERCURIO

Tras los incidentes de Minamata e Iraq se realizaron varios estudios epidemiológicos prospectivos para determinar la toxicidad del metilmercurio demostrando que la ingesta de pescado con alto contenido en MeHg en mujeres embarazadas producía alteraciones en el neurodesarrollo infantil detectables en la edad escolar y éstas aparecían incluso a concentraciones bajas(2) (27) (41).

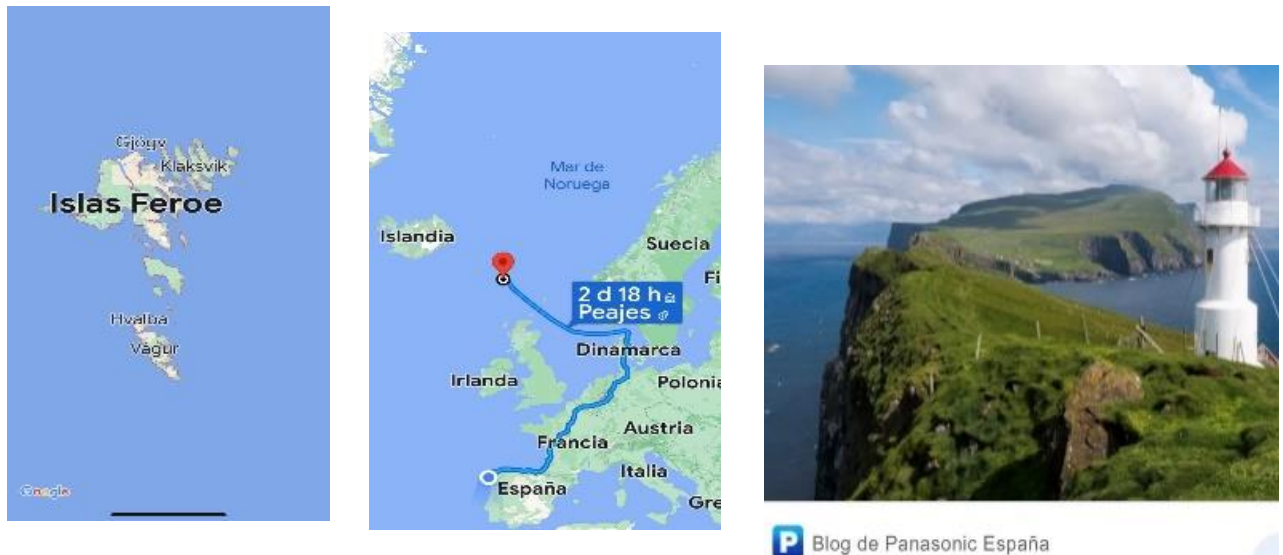
7.1 ESTUDIO DE NUEVA ZELANDA



Figura19. Nueva Zelanda. Figura 20. Nueva Zelanda.

Se estudió una cohorte de 11.000 mujeres que habían tenido un hijo en 1978 y se determinó el mercurio en 1000 mujeres que referían haber comido pescado 3 veces a la semana en el embarazo. Se observó una disminución del cociente intelectual en niños cuyas madres tenían una concentración de mercurio en el pelo de más de 6 $\mu\text{g/g}$ (113,114). Además de peores puntuaciones en escalas de habilidades motoras, sensitivas y del lenguaje.

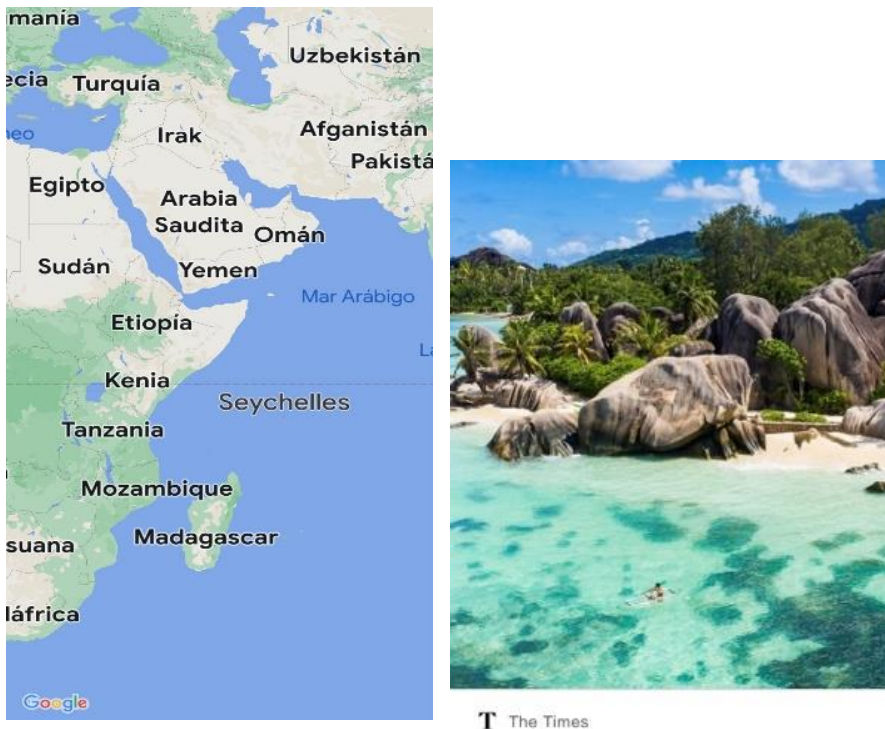
7.2 ESTUDIO DE LAS ISLAS FEROE



Figuras 21, 22, 23. Islas Feroe.

Situadas en el Atlántico norte (entre Noruega e Islandia). Presentan una alta exposición al mercurio por su costumbre de comer ballenas calderón. Se estudió la exposición prenatal al MeHg, mediante detección de niveles en sangre del cordón umbilical y en cabello materno, en una cohorte de 1021 niños nacidos entre 1986-1987 y se realizaron estudios clínicos de estos niños a los 7 y a los 14 años. En ambos se encontraron alteraciones en las áreas del lenguaje, memoria, audición, función visuoespacial y motricidad y una disminución de 1,5 puntos en el cociente intelectual al doblar la concentración de mercurio(115). Se tuvieron en cuenta factores de confusión.

7.3 ESTUDIO DE LAS ISLAS SEYCHELLES



Figuras 24 y 25. Islas Seychelles

Se estudió una cohorte de 800 madres, se realizaron varias evaluaciones de los niños y no se observaron en este estudio claras alteraciones entre los niveles de mercurio y las áreas evaluadas salvo una alteración en la motricidad fina en casos con exposición prenatal más elevada (116,117).

Las diferencias en los estudios se han atribuido a varios factores. Biomarcadores empleados, momento de recogida de dichos biomarcadores, connotaciones culturales de los test cognitivos aplicados, o incluso la ingesta de otros nutrientes que pudiesen modificar la toxicidad del mercurio. En este sentido en 2012 la European Food Safety Authority (EFSA) señaló que varios estudios

atribuían un factor protector de la toxicidad del mercurio a los ácidos grasos Omega 3 de cadena larga presentes en el pescado (118).

7.4 PROYECTO INMA EN ESPAÑA

En España destaca el proyecto INMA (Proyecto Infancia y Medio Ambiente) (<http://www.proyectoinma.org>) que está formado por 7 cohortes (Menorca, Ribera d'Ebre, Granada, Valencia, Asturias, Sabadell y Guipúzcoa).



Figuras 26 y 27. Jardines de la Alhambra. Palacio del Partal. Granada. Fotos propias.

Se trata de un estudio prospectivo de 4000 embarazadas y sus recién nacidos(119). Las concentraciones más altas de MeHg en el cordón umbilical y en el cabello se relacionaron con el consumo de grandes peces depredadores (atún rojo, emperador y bonito) durante el embarazo. En la cohorte de Granada se encontró que un incremento de 1 $\mu\text{g/g}$ de mercurio en la muestra de cabello se asociaba a una disminución de 6,6 puntos en la evaluación cognitiva global,

una disminución de 8,4 puntos en el área de memoria y de 7,5 en el área del lenguaje (81). Sin embargo, en las cohortes de Valencia, Asturias, Sabadell y Guipúzcoa no se encontró relación entre exposición prenatal y efectos negativos en el desarrollo psicomotor en el segundo año de vida (120). Finalmente los investigadores de INMA concluyen que la evidencia científica sobre los efectos del mercurio en el neurodesarrollo es poco concluyente en exposiciones medias-bajas y a edades tempranas (119).

En un estudio en la Comunidad de Madrid realizado entre 2008 y 2009, al igual que en el proyecto INMA, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la concentración de mercurio en el pelo de los grupos que no consumían pescado y los que consumían más de 4 días a la semana (121).

En los estudios realizados en España se ha visto que existe una correlación positiva entre los niveles de mercurio detectados y el consumo de pescado, (30,122–124). Aunque otros factores, fundamentalmente la especie consumida, influyen significativamente en los niveles encontrados.

Las concentraciones de mercurio en los estudios españoles son más elevadas que las encontradas en otros países, en algunas ocasiones por diferencias en la cuantía del consumo y en otras por el contenido en mercurio del pescado (30) y otros factores como la edad, sexo, uso de tintes artificiales y otros (30,125). Así, en países con consumo preferente de pescados con bajo contenido, como el salmón, bacalao, arenque, crustáceos, los niveles son más bajos (126–128) que cuando predomina el consumo de atún, bonito (30,125) con un alto contenido en mercurio todos ellos.

8. MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN DEL METILMERCURIO

Sangre

La mejor muestra para su medición es la sangre total(1), ya que refleja tanto exposición reciente como acumulación crónica, los niveles de metilmercurio en sangre tienden a aumentar con la edad con un pico máximo en la 5ª y 6ª décadas (129,130). EL 90% aproximadamente del mercurio de la sangre es metilmercurio (1). Por lo tanto, la determinación en sangre total es la mejor matriz para evaluar el MeHg, debido a varios factores: ausencia de contaminación, estandarización de la toma y manejo de la muestra, existencia de materiales de referencia y programas externos de control de calidad que incluyen muchos laboratorios (4,131).

Por otra parte, para algunos autores es importante medir también los niveles de selenio. Unos niveles altos de mercurio pueden ser más tóxicos si se asocian con niveles bajos de selenio (menores de 60 µg/L). Y unos niveles de selenio mayores de 90 µg/L, teniendo en cuenta que el exceso de selenio también es tóxico, podrán disminuir la toxicidad del mercurio (132).

Orina

No es útil para medir el MeHg (1).

Pelo

El MeHg se acumula en el pelo. Su análisis se ha utilizado en estudios epidemiológicos, aunque presenta diversas limitaciones (1). La concentración en pelo se estima que es entre 250 y 300 veces la de los hematíes, si se multiplica x4 la concentración de Hg en µg/g en el pelo se estima la concentración en sangre en µg/L. La principal indicación para medir el mercurio en el pelo es en los estudios epidemiológicos, sobre todo en niños dado que es muy fácil obtener la muestra. Esta técnica no se recomienda para fines diagnósticos ni terapéuticos.

Uñas

En las uñas, al igual que en la sangre y en el pelo, el Hg es fundamentalmente MeHg. Su análisis en las uñas presenta también diversas limitaciones (1)

Leche materna

La mayoría del Hg en leche materna es inorgánico, de manera que no refleja la exposición al MeHg procedente del pescado (1).

Cordón umbilical

Para evaluar la exposición en el feto se recomienda la medición en sangre del cordón umbilical (41,133,134).

9. BIOACUMULACIÓN DEL METILMERCURIO Y LÍMITES DE REFERENCIA DE CONTENIDO DE METILMERCURIO EN EL PESCADO

Los niveles de metilmercurio que se pueden acumular dependen no solo de la biodisponibilidad en el medio sino también de factores ambientales como temperatura, pH, salinidad etc. y de factores biológicos: edad, sexo, estado de maduración sexual, etc (33).

Como vimos anteriormente las diferentes especies y dentro de éstas los distintos órganos, tienen tasas de bioacumulación variables. El metilmercurio se retiene en el músculo. Al no ser biodegradable se va concentrando en las cadenas tróficas produciéndose así un proceso de bioacumulación a lo largo de la cadena alimentaria y su concentración va aumentando con la edad y el tamaño del animal. Este efecto de bioacumulación y biomagnificación, como vimos previamente, hace que los organismos tróficamente superiores, entre ellos el hombre y los peces pelágicos oceánicos, se encuentren expuestos a elevadas concentraciones(33).

El metilmercurio se encuentra principalmente en pescados y mariscos constituyendo más del 90% del mercurio total.

9.1 REGLAMENTACIÓN

- El Reglamento comunitario establece un contenido máximo de mercurio en productos de pesca en 0,5 microgramos g^{-1} /peso fresco, con algunas excepciones en las que se permite llegar a 1,0 microgramos g^{-1} /peso fresco, nivel muy similar al recomendado por la Agencia de Protección de Medio ambiente de Estados Unidos (US EPA)(128).
 - ⇒ La Agencia Española de Consumo y Seguridad Alimentaria (AECOSAN) en 2011 estableció unas recomendaciones para las poblaciones más sensibles: mujeres embarazadas o en período de lactancia y población infantil (3). Recomendó evitar el consumo de pez espada, tiburón, atún rojo y lucio en mujeres embarazadas o en lactancia y en niños menores de 3 años. Entre 3 y 12 años se aconsejó limitar el consumo de estas especies a una media de 50 g semanales.
 - ⇒ En el año 2019 la AECOSAN ha publicado nuevas recomendaciones teniendo en cuenta los beneficios del consumo del pescado(6). En población general 3-4 raciones de pescado/semana, procurando variar especies entre pescados blancos y azules. En población vulnerable hacen recomendaciones más estrictas con respecto a las especies con mayor contenido en Hg, que son pez espada/emperador, atún rojo, tiburón y lucio. Para mujeres embarazadas, que planeen llegar a estarlo, en período de lactancia y niños hasta 10 años, se recomienda evitar el consumo de esas 4 especies. En niños entre 10 y 14 años se recomienda evitar el consumo de esas 4 especies hasta 120 gr al mes (6).
-

- Existen varias especies de pescado como la anchoa, la sardina, el salmón, lenguado, lubina y bacalao que pueden ser consumidas una vez a la semana sin que suponga un riesgo para la salud (33).
- Ingesta semanal de MeHg límite según el centro de investigación Nacional (NCR) de EEUU 0,7 µg/Kg peso corporal. En función de esto la US EPA establece un límite de MeHg en pelo de <1 µg/g y en sangre 5,8 µg/L. La US EPA recomienda para mujeres embarazadas y en edad fértil unos niveles menores de 5,8 µg/L que corresponden con 6,4 µg/L de mercurio total (1).
- La EFSA recomendó en el año 2012 una ingesta semanal tolerable de MeHg de 1,3 µg/kg de peso corporal, que serían aproximadamente unos niveles en sangre de 10,8 µg /L de MeHg o 12 µg/L mercurio total asumiendo que el MeHg supone aproximadamente el 90% del mercurio total en sangre, salvo en casos de intoxicaciones por otras formas de mercurio. Los CDC definen exposición elevada como niveles en sangre superiores a 10 µg/L µg/L (22).
- El grupo GEPREM-Hg (Grupo de estudio para la prevención de la exposición al metilmercurio) en el año 2015 estableció la recomendación de necesidad de consejo dietético en niños hasta 14 años, mujeres embarazadas, en período de lactancia o con planificación de gestación si tenían una concentración en sangre de Hg total mayor de 6,4 µg /L. En niños de 14 a 18 años con una concentración en sangre de Hg total mayor de 20 µg /L se recomienda evaluación médica y consejo dietético (1).

Hay que tener en cuenta que la forma en que se encuentra el pescado: fresco, congelado no influye en el contenido de mercurio (135), y que el cocinar el pescado tampoco lo modifica.

10. CONTENIDO DE METILMERCURIO EN LAS DIFERENTES ESPECIES DE PESCADO.

Según el artículo de M. González-Estecha y colaboradores (1) es muy difícil clasificar los pescados por su contenido en metilmercurio ya que la información disponible en España es escasa y además los datos publicados son muy variables incluso en la misma zona marina; aunque algunas especies como la caballa o sardina no muestran tantas diferencias. Otro factor que contribuye es el hecho de que se pueden incluir bajo el mismo nombre comercial diferentes especies.

La cantidad de metilmercurio ingerida depende de varios factores:

- Especie, tamaño y zona de captura.
- Frecuencia de consumo.
- Tamaño de la ración. Las raciones recomendadas son 125 g en adultos y 70 g en niños (1).

En este mismo artículo se describe un estudio del instituto Español de Oceanografía (IEO) (136)según el cual hay una serie de especies que pueden superar el contenido máximo permitido por la legislación en unos porcentajes variables: merluza (22,7%), pez espada (14,3%), bacaladilla (14,3%9, rape (10%), gamba roja (13%), breca (8,7%), bótola (85), gallo (5,3%), salmonete (0,4%).

Entre éstos destacamos la merluza, al ser un pescado de alto consumo en España y que puede alcanzar un gran tamaño; por lo que se recomienda el consumo de especies de menos de 2 kg en grupos vulnerables.

Otro pescado de gran consumo en España es el atún claro de lata y cabe destacar que el contenido en metilmercurio es muy variable según tamaño, especie y origen. En grupos vulnerables se recomienda consumir caballa que tiene un contenido mucho menor (1).

Otra especie reseñable es el fletán, ya que tiene una vida media muy larga con lo que alcanza grandes tamaños, de hasta 200 Kg, y no es recomendable su uso en grupos vulnerables. En cambio, el fletán negro que es más pequeño y con un contenido en metilmercurio mucho menor, sí lo pueden consumir (136,137).

En la tabla siguiente describimos el contenido en mercurio encontrado en el estudio del Instituto Oceanográfico Español (IEO) (136,137).

Tabla 2. Concentración de Hg por mg/kg de peso fresco

ESPECIE	mg/kg de peso fresco
Gallo	0,018-0,788
Gallo del Norte	0,033-0,468
Rape blanco	0,026-0,616
Rape negro	0,103-0,331
Besugo	0,050-0,438
Salmonete de roca	0,183-1,34
Atún claro enlatado	0,139-0,601
Sardina	0,017-0,048
Caballa	0,012-0,098

Estos datos resultan interesantes a la hora de realizar recomendaciones que son especialmente relevantes en los grupos vulnerables.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.HIPÓTESIS

En el momento actual la fuente de exposición principal al metilmercurio en la infancia es el consumo de pescado salvaje y marisco contaminados. Los efectos tóxicos del mercurio afectan a diversos órganos y sistemas. Las manifestaciones neurológicas derivadas de la intoxicación por metilmercurio destacan por su relevancia. La exposición a dosis altas durante el período pre-natal produce síntomas neurológicos graves como discapacidad intelectual, trastornos del movimiento, crisis comiciales, alteraciones visuales o déficits motores y sensitivos. En niños mayores intoxicados por metilmercurio se han observado cuadros graves superponibles a parálisis cerebral, trastornos motores aislados, sensitivos, discapacidad intelectual y alteraciones auditivas.

A nivel mundial en general y en particular dentro de la Unión Europea, España es uno de los países donde más pescado se consume, por lo tanto, la población infantil podría tener unos niveles de mercurio fuera de los límites recomendados o muy próxima a los mismos.

La hipótesis que se plantea en este trabajo es que los niños estudiados podrían tener niveles en sangre de mercurio superiores a los recomendados, asociados principalmente al consumo de pescado.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es determinar la concentración de mercurio en sangre en una población infantil, su relación con el consumo de pescado y su asociación con selenio.

2.2. Objetivos específicos

Se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar la concentración de mercurio y selenio en sangre en una muestra de niños sanos con edad comprendida entre 0 y 15 años, que acudieron a la consulta externa de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
2. Describir la concentración de mercurio en sangre según el género.
3. Describir la concentración de mercurio en sangre según los diferentes grupos de edad.
4. Describir la concentración de mercurio en sangre según la nacionalidad.
5. Describir la asociación de la concentración de mercurio en sangre con el nivel académico de los padres.
6. Determinar si existe asociación de la concentración de mercurio en sangre con el elemento traza selenio.
7. Describir las características del consumo de pescado y marisco en la población infantil estudiada.
8. Determinar si hay asociación entre el tipo y frecuencia de pescado consumido y los niveles de mercurio en sangre.

V.MATERIAL Y MÉTODOS

V.MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio está sacado de uno más amplio en el que se analizaron las concentraciones de otros metales, incluido el mercurio, en sangre en una población infantil sana. De este estudio se han derivado otras 2 tesis: “Asociación entre la concentración sérica de selenio y el perfil lipídico en una población infantil y adulta” (138), leída en el año 2016 y “Plomo en sangre y su relación con factores sociodemográficos y elementos traza esenciales en una población infantil” (139), leída en el año 2021.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población infantil que acudió a las consultas externas del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre 0 y 15 años.

3. TAMAÑO MUESTRAL

Fueron incluidos un total de 155 niños de ambos sexos de entre 0 y 15 años de edad.

Se calculó la precisión del estimador de mercurio para un nivel de confianza del 95% (error $\alpha=5\%$) en base a la desviación estándar (DE) obtenida de 4,05 $\mu\text{g/L}$. Se obtuvo una precisión de 0,63%.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se han incluido en el estudio niños de 0 a 15 años de edad, de ambos sexos, cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado previamente.

Fueron excluidos del estudio los niños cuyos padres no aceptaron participar en el estudio, a los que no se pudo realizar analítica de sangre, o los que tomaban suplementos de elementos traza.

5. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo consecutivo en el que se incluyó a los niños que acudieron a consulta ambulatoria de pediatría que cumplían los criterios de inclusión y precisaban un análisis con toma de muestras sanguíneas, hasta completar un número entre 150 y 200 niños, a fin de conseguir cifras estables en la media obtenida, que superen aleatoriedades de muestreo y permitan una comparación robusta.

Todos los padres o tutores de los participantes firmaron el consentimiento informado (Anexo I) previamente a la realización del estudio.

6. PERÍODO DE ESTUDIO

Mediante el cuestionario EMERINFA® (Anexo II) que fue cumplimentado siempre por el mismo pediatra, responsable de la consulta clínica, se recogió la información de las variables sociodemográficas de los niños, entre el 20 de mayo de 2010 y el 25 de enero de 2013. Además, durante este período se planificaron las citas para la extracción de sangre.

Posteriormente el cuestionario fue registrado en el Registro de la Propiedad Intelectual (140).

7. VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$): variable continua

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Variables sociodemográficas de los niños y/o sus padres (y/o tutores): edad, sexo, nacionalidad, nivel de estudios.

2. Consumo de pescado y marisco: frecuencia y tipo.

3. Concentraciones de selenio en suero $\mu\text{g/L}$.

8. CUESTIONARIOS

8.1 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Las variables numéricas fueron codificadas, en función del tipo.

- Variables dicotómicas: presencia/ausencia de la característica como 1= sí, 2= no.
 - Variables cualitativas de varias categorías: a partir del 1 en orden ascendente.
 - Variables cuantitativas: según su valor numérico.
-

8.2 CUESTIONARIO EMERINFA®

El cuestionario EMERINFA®, fue rellenado por los padres y/o tutores, previamente se les facilitaron unas instrucciones para tal fin y posteriormente revisado por el pediatra en el momento de su entrega. Las variables sociodemográficas de los niños y/o sus padres (y/o tutores) fueron cumplimentadas por el pediatra durante la consulta clínica.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE HÁBITOS DE VIDA

Edad. Se recoge como fecha de nacimiento (día, mes, año).

Sexo. Variable cualitativa. 1= niño, 2= niña.

Educación. Variable cualitativa. 1= sin estudios, 2=primarios y/o formación profesional/módulos de primer grado, 3=secundarios y/o formación profesional/módulos de segundo grado, 4= universitarios.

Nacionalidad. Variable cualitativa. 1= española, 2= extranjera.

Consumo de pescado: frecuencia de ingesta. 1= nunca, 2= alguna vez al mes. 3= 1-2 veces/semana, 4= 3-4 veces/semana.

9. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

La determinación de los parámetros hematológicos se realizó mediante extracción sanguínea en un tubo Beckton Dickinson con EDTA K₂ (BD Vacutainer®K₂E 5.4 mg, REF 368856).

Un equipo Beckman Coulter LH 750 sirvió para realizar la determinación de hemoglobina y demás parámetros del hemograma.

10. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La determinación de los parámetros bioquímicos se realizó mediante extracción sanguínea en un tubo Beckton Dickinson con gel (BD Vacutainer® SST™ Advance, REF 367955, 5.0 mL), BN II de Dade Behring para determinar la ferritina sérica mediante nefelometría.

11. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA: SELENIO

Con el paciente en ayunas y a primera hora de la mañana se hizo una extracción sanguínea, con método desechable obteniéndose un tubo de sangre

sin aditivos ni gel, especial para elementos traza de Beckton Dickinson (BD Vacutainer® Trace Element Serum, REF 36838, 6mL).

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El consentimiento informado fue firmado por los tutores legales antes de la inclusión del paciente en el estudio (Anexos I). Las normas internacionales de protección de datos y la legislación española vigente fue considerada en todo momento(141).

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética, el Comité de Investigación y la Dirección del Hospital (CI 10/183-E) (Anexo III).

13. DETERMINACIÓN DE MERCURIO.

La optimización y validación del método de mercurio en sangre se realizó en la unidad de elementos traza del Hospital Clínico San Carlos según el método publicado (142) y que se describe a continuación.

13.1 INSTRUMENTACIÓN

El análisis de mercurio fue realizado mediante un espectrómetro de absorción atómica con descomposición térmica y amalgamación SMS 100 Perkin Elmer. Se usó una celda de 250 mm y una lámpara de mercurio como fuente de alimentación.

13.2 REACTIVOS

La curva de calibrado fue construida utilizando disoluciones estándares de mercurio. A partir de una disolución madre de mercurio (Perkin Elmer), se

realizó la calibración, cuyo valor de referencia es 1 g/L. Diluciones sucesivas de la disolución madre con agua bidestilada libre de metales de Versylene Fresenius sirvieron para preparar la disolución patrón.

Los reactivos químicos utilizados son de alta pureza, específicos para el análisis de elementos traza y con un certificado de pureza en el que figura la concentración que contienen de otros elementos. Los reactivos utilizados para la determinación de mercurio en sangre fueron los siguientes:

- Ácido nítrico Suprapur de Merck (65%).
- Agua destilada exenta de metales Versylene Fresenius.

Antes de su utilización, el material de vidrio fue limpiado por inmersión en ácido nítrico al 10% (v/v) durante 24 horas. Después del lavado se enjuagó el material con agua bidestilada libre de metales.

13.3 MATERIAL DE REFERENCIA

Las muestras de referencia en sangre (143,144) , cuyos valores de referencia son 1,50 y 37,1 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, se facilitaron por Seronorm (Billingstad, Noruega). Este material de referencia se encontraba liofilizado y se reconstituyó mediante la adición de 3 mL de agua bidestilada.

13.4 MATERIAL BIOLÓGICO

La extracción sanguínea se realizó en ayunas a primera hora de la mañana con método desechable obteniéndose un tubo de sangre anticoagulada

con EDTA-K3 para la medición de mercurio de Beckton Dickinson (BD Vacutainer® K3E 7.2 mg; 4,0 mL).

La localización de la punción venosa se limpió con clorhexidina, un antiséptico con función bactericida y fungicida.

13.5 CURVA DE CALIBRACIÓN

Existe controversia si la calibración debe realizarse con patrones acuosos o con material de referencia.

En un trabajo reciente de Herbello-Hermello et al. se recomienda el uso de distintas cantidades de material de referencia con matrices similares a la muestra. Sin embargo, en el método que se describe se utilizaron patrones acuosos, teniendo en cuenta que, tanto la preparación como la medida de los patrones acuosos, se realizó en el momento del análisis, ya que de lo contrario se producirían pérdidas en la concentración de mercurio al evaporarse con el transcurso del tiempo (145).

Las concentraciones de la curva de calibración fueron de 25,50 y 100 µg/L. No fue necesaria la realización de un pretratamiento de la muestra.

El blanco de la curva de calibración se realizó empleando agua bidestilada libre de metales.

13.6 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA Y AMALGAMACIÓN

Las condiciones instrumentales empleadas en el análisis de mercurio se esquematizan en la tabla 3. Con el fin de conseguir la mayor sensibilidad analítica posible, se utilizaron unas condiciones analíticas optimizadas (tabla 4), que comienzan por una etapa de secado a 400 °C para evaporar el agua de la

muestra. Posteriormente se realizó un calentamiento a 650 °C en un horno rico en oxígeno con el fin de liberar todos los productos de descomposición, incluido el mercurio.

A continuación dichos productos son transportados por una corriente de oxígeno a la sección catalítica del horno, donde cualquier halógeno u óxido de nitrógeno o azufre queda retenido en el catalizador a una temperatura de 600 °C.

Por último, el vapor restante es transportado a la célula de amalgamación, la cual atrapa selectivamente el mercurio. Dicha célula se calentó rápidamente a 600 °C liberando vapor de mercurio, el cual se transporta por una corriente de oxígeno hasta la celda de absorción, donde se realizó la lectura(146).

Tabla 3. Condiciones instrumentales para el análisis de mercurio en sangre.

Parámetro	Hg
Longitud de onda (nm)	253,7
Presión de entrada de oxígeno (kPa)	100
Presión de oxígeno (bares)	2
Volumen (μL)	200
Lectura	Altura de pico
Tiempo de integración (s)	90
Flujo de oxígeno (mL/min)	300

Tabla 4. Condiciones analíticas optimizadas para la medición de mercurio.

Etapas	Temperatura (°C)	Tiempo (s)
Secado	400	140
Descomposición	650	100
Catálisis	600	60
Amalgama	600	30
Integración	—	90

13.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Mediante medidas de blancos y disoluciones estándar a diferentes concentraciones se hizo la determinación de los parámetros característicos del método analítico.

Parámetros como el límite de detección y cuantificación, rango de linealidad, masa característica, especificidad y exactitud, recuperación y estudio de precisión fueron calculados para validar este método (147).

Para determinar el límite de detección se analizaron 30 blancos acuosos y se tomó como valor del mismo el triple de la relación entre la desviación típica de las absorbancias de los blancos y la pendiente de la calibración acuosa.

El límite de cuantificación se calculó como diez veces la relación antes mencionada. Con objeto de comprobar la linealidad del procedimiento, se realizó una curva de calibración con patrones acuosos de 3 puntos, con concentraciones desde 25 hasta 100 µg/L.

La sensibilidad se define como el cambio en la respuesta de un sistema de medida o instrumento dividido por el correspondiente cambio en el estímulo (modificado de VIM93)(147).

Para verificar la ausencia de interferencias provocadas por la matriz se empleó el método de adiciones estándar sobre varias mezclas de muestras reales. En este caso se realizó una curva de calibración por el método de las adiciones estándar, adicionando a un pool de sangre cantidades de mercurio necesarias para alcanzar una concentración final de aproximadamente 12,5; 25; 50 y 100 µg/L.

Para determinar la exactitud del método se determinó la veracidad (expresada en términos de inexactitud), el estudio de recuperación y la precisión. La veracidad se expresó en términos de sesgo o inexactitud (bias) y se calculó

hallando la diferencia entre la media aritmética de las concentraciones halladas y el valor de referencia aceptado (148).

Para evaluar la inexactitud del método se analizaron 2 controles internos con concentraciones crecientes de mercurio durante 10 días diferentes realizando todos los días una calibración diferente y se aplicó la fórmula:
Inexactitud = $[(VR - VL)/VR] \times 100$

Donde VR y VL son el valor de referencia y el valor de laboratorio, respectivamente.

Para el estudio de recuperación se añadió a una muestra de concentración conocida diferentes cantidades de estándar y se halló la diferencia entre la muestra analizada sin la adición de estándar y las muestras a las que se añadió estándar.

Para estimar el sesgo expresado en términos de recuperación se calculó la media teórica que tendría que dar dependiendo de la cantidad de estándar añadida y se aplicó la fórmula siguiente:

$$\text{recuperación } (\%) = 100 \cdot \frac{\bar{x}_j}{\mu_j}$$

Las concentraciones empleadas para el cálculo de la recuperación fueron de 12,5; 25; 50 y 100 $\mu\text{g/L}$.

La precisión puede considerarse a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. La repetibilidad se obtuvo analizando dos pools de sangre 10 veces, mientras que la precisión intermedia se halló analizando durante 10 días dos controles de calidad internos.

13.8 RESULTADOS

Los límites de detección y cuantificación fueron de 0,103 y 0,313 $\mu\text{g/L}$, respectivamente.

La curva de calibración con patrones acuosos de 3 puntos se observa en la figura 1. El coeficiente de variación de los factores de respuesta, relación entre la absorbancia y la concentración, fue próxima al 5% (5,80%), por lo que la calibración entre 0 y 100 $\mu\text{g/L}$ se puede considerar lineal. Además, se puede considerar que la recta de regresión pasa por el origen al estar incluido este valor dentro del intervalo de confianza al 95% del valor de la ordenada en el origen ($b = -0,022 - 0,036$). El coeficiente de correlación al cuadrado de la recta de regresión fue 0,993.

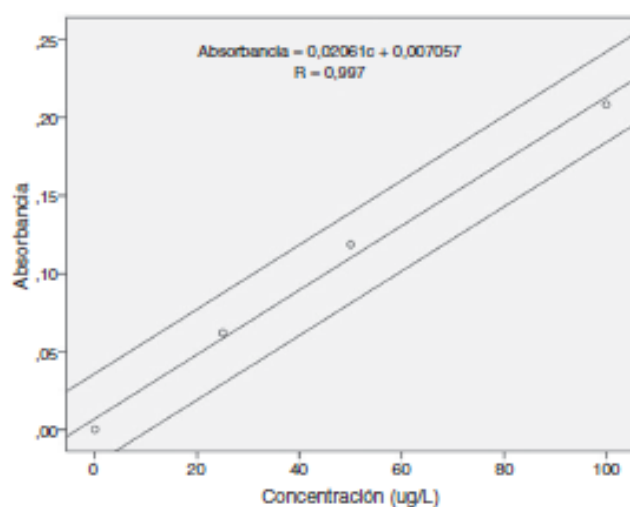


Figura 28. Curva de calibración con los límites de confianza. C: concentración; R: rho de spearman.

La sensibilidad obtenida fue de 12080 Abs/ng Hg, que se encontró dentro del intervalo establecido por el fabricante: 8000 - 20000 Abs/ng Hg.

La pendiente de la recta de regresión de las adiciones estándar (0,001962 $\text{abs}\cdot\text{L}/\mu\text{g}$), cuyo coeficiente de correlación al cuadrado fue 0,999, está incluida

dentro del límite de confianza al 95% de la pendiente de la regresión de la curva de calibración realizada con los patrones acuosos (0,001546-0,002577 abs·L/μg), por lo que podemos afirmar que no existe efecto matriz y que se pueden utilizar patrones acuosos para obtener la curva de calibración. Los resultados obtenidos para evaluar la inexactitud se recogen en la tabla 5. Se halló una recuperación media de un 97,36%. Los resultados referentes a la repetibilidad se observan en la tabla 6, mientras que los correspondientes a la precisión intermedia se recogen en la tabla 7.

Tabla 5. Estimación de la inexactitud en dos niveles de controles.

	Control 1	Control 2
VR Hg μg/L	1,5 (0,9-2,1)	37,1 (29,6-44,6)
VL Hg μg/L	1,7	38,1
Inexactitud (%)	11,9	6,4

VL: valor laboratorio; VR: valor de referencia.

Tabla 6. Estimación de repetibilidad en dos pools de sangre.

Media (μg/L)	DE	CV (%)
17,1	0,5	2,7
32,7	0,5	1,4

CV: coeficiente de variación (DE/media)x 100; DE: desviación estándar.

Tabla 7. Estimación de la repetibilidad en dos niveles de controles.

Media ($\mu\text{g/L}$)	DE	CV (%)
1,7	0,1	7,3
38,1	2,0	5,2

CV: coeficiente de variación $(\text{DE}/\text{media}) \times 100$; DE: desviación estándar.

El método evaluado es lineal en las concentraciones estudiadas, que comprenden desde 0 $\mu\text{g/L}$ hasta 100 $\mu\text{g/L}$. Los resultados obtenidos en cuanto a sensibilidad, límite de detección y límite de cuantificación, nos indican que se trata de un método muy sensible incluso para muestras con concentraciones sanguíneas de mercurio muy bajas. Es un procedimiento preciso y exacto utilizando material de referencia así como muestras biológicas de sangre. Es de destacar tanto la rapidez del análisis como la ausencia de efecto matriz, lo que hace posible el análisis directo de las muestras de sangre evitando cualquier procedimiento de digestión de la muestra y, por tanto, evitando también contaminaciones o pérdidas de mercurio.

14. DETERMINACIÓN DE SELENIO

Para realizar la determinación de selenio en suero se ha utilizado un método de espectroscopía de absorción atómica con atomización electrotérmica, corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones STPF.

El horno de plataforma con temperatura estabilizada (STPF) es un concepto que hace uso correcto de la instrumentación existente para maximizar la señal del analito y minimizar las interferencias.

14.1 INSTRUMENTACIÓN

Un espectrómetro de absorción atómica AAnalyst 800 de Perkin-Elmer con corrección de fondo Zeeman de configuración longitudinal, con automuestreador AS-800, fue usado para cuantificar el selenio.

Se emplearon tubos de grafito con recubrimiento pirolítico de calentamiento transversal, con plataforma integrada de L'Vov.

Se utilizó una lámpara de Sede cátodo hueco (HCL) de Perkin-Elmer con una intensidad de 290 mAmp.

Condiciones instrumentales

Longitud de onda	196 nm
Rendija	2 nm
Lectura	área de pico
Tiempo de integración	5 seg
BOC	2 seg
Volumen de la muestra	20 µl

Programa de temperaturas

Se optimizó el programa de temperaturas, variando un poco las condiciones recomendadas por el fabricante, adecuándolo a nuestras condiciones instrumentales y a nuestro modificador de matriz.

La lectura se realiza en la etapa de atomización.

Para finalizar añadimos una etapa de limpieza a 2400° para eliminar los posibles residuos de muestra en el tubo y una etapa extra de enfriamiento.

El programa de temperaturas se esquematiza en las tablas 8 y 9.

TABLA 8. Programa de temperaturas del horno recomendadas por Perkin Elmer para la medición de selenio

ETAPAS	TEMPERATURA °C	TIEMPO RAMPA(s)	TIEMPO MANTENIMIENTO (s)	FLUJO ARGÓN (mL/min)
1	110	1	30	250
2	130	15	30	250
3	1300	10	20	250
4	1900	0	5	0
5	2450	1	3	250

TABLA 9. Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de selenio.

ETAPAS	TEMPERATURA °C	TIEMPO RAMPA(s)	TIEMPO MANTENIMIENTO(s)	FLUJO ARGÓN (mL/min)
Secado	80	10	30	250
Secado	130	10	30	250
Mineralización	900	15	20	250
Mineralización	1100	10	20	250
Atomización	1800	0	4	0
Limpieza	2400	1	4	250
Mantenimiento	20	1	5	250

14.2 REACTIVOS

Los reactivos usados fueron:

Estándar de selenio	Perkin Elmer N9300149 concentración 1000 µg/mL matriz de HNO ₃ al 2%.
Ácido Nítrico Suprapur	Merck (65%)
Nitrato de paladio	Perkin Elmer
Nitrato magnésico hexahidratado	Perkin Elmer
Triton x-100	Sigma-Aldrich
Agua destilada exenta de metales	Versylene ® Fresenius B230531

Composición del modificador de matriz:

1 mL de Paladio	(10 g/L de Pd (NO ₃) en HNO ₃ al 15%)
1 mL de Nitrato de Magnesio	(10 g/L de Mg(NO ₃) 6H ₂ O)
Tritón x-100	0,2 mL
Agua bidestilada	(c.s.p 100 mL)

14.3 TRATAMIENTO DE LA MUESTRA

Utilizando cubetas de poliestireno de 2mL, fueron realizadas diluciones 1:11 del blanco, estándares, controles y muestras.

Se emplearon 500 µL del modificador de matriz (Pd (NO₃)₂ + Mg (NO₃)₂) y 50 µL de muestra.

Con ayuda de un agitador las muestras se homogeneizaron perfectamente cuando se hubo alcanzado la temperatura ambiente.

Los controles fueron realizados según las instrucciones del fabricante.

La curva de calibración se determinó usando 3 estándares con las concentraciones que se detallan a continuación: Blanco de calibración, Estándar 1: 50 µg/L, Estándar 2: 100 µg/L y Estándar 3: 200 µg/L.

14.4 CONTROL DE CALIDAD ANALÍTICA

Este control permite que el procedimiento analítico sea fiable y comparable, además de asegurar que los resultados sean transferibles.

La matriz tiene que ser semejante a la de los especímenes (sangre, suero, orina...). Las concentraciones deben abarcar las que estén dentro del intervalo de referencia y las que se encuentren fuera de dicho intervalo.

Para evaluar la fiabilidad de los resultados se ha evaluado mediante los controles internos Seronorm Trace Elements Serum niveles I y II. Además se han realizado controles externos participando en los controles de calidad externa de la Universidad de Surrey (Guildford, Reino Unido) Trace Elements External Quality Assesment Scheme (TEQAS).

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0.

16. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Las variables cuantitativas se resumen con su media junto a la desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución

normal se presentan con la mediana junto al rango intercuartílico (RIC: Percentil₂₅-Percentil₇₅).

El estudio de la normalidad de las variables cuantitativas continuas se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Dicho estudio se completó mediante la inspección gráfica del histograma y del diagrama de cajas (boxplot) de cada una de las variables cuantitativas.

Además se realizó el análisis visual de las posibles anomalías de la distribución observada respecto a la normal mediante los diagramas diagrama cuantil-cuantil (qqplot).

17. ANÁLISIS UNIVARIADO

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Las comparaciones de medias entre dos grupos independientes se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieron una distribución normal. Para la comparación de medias entre más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Para las variables que se describen con mediana y RIC se utilizó el test no paramétrico de la mediana para la comparación entre dos o más grupos. Se evaluó la tendencia lineal existente en la distribución del selenio con una variable cualitativa ordinal politómica a través del test no paramétrico de tendencia de Jonckheere-Terpstra.

Se evaluó la relación lineal entre dos variables cuantitativas mediante el cálculo del coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si alguna de las dos variables no se ajustaba a una distribución normal. Este coeficiente presenta la propiedad de estar comprendido entre +1 (asociación lineal perfecta

positiva) y -1 (asociación lineal perfecta negativa). Un valor nulo no indica ausencia de relación, sino ausencia de asociación lineal entre las variables.

18. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar los factores que de manera independiente se relacionan con las concentraciones de mercurio.

Se ajustó por aquellos factores que en el análisis univariado presentaran diferencias estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes.). Los parámetros β del modelo de regresión lineal cuantifican los efectos sobre la respuesta (concentraciones de mercurio) del incremento de la variable independiente en una unidad. Los parámetros β del modelo de regresión son los valores medios para esa variable, ajustando por el resto de variables del modelo, y se expresarán con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En el estudio participaron 155 niños atendidos en consultas externas de Pediatría y que precisaban de la realización de un análisis de sangre.

En cuanto a la distribución por sexos, el 55,5% eran niños y 44,5% eran niñas. El 80,8% eran españoles, y el resto 19,2% nacidos en otros países.

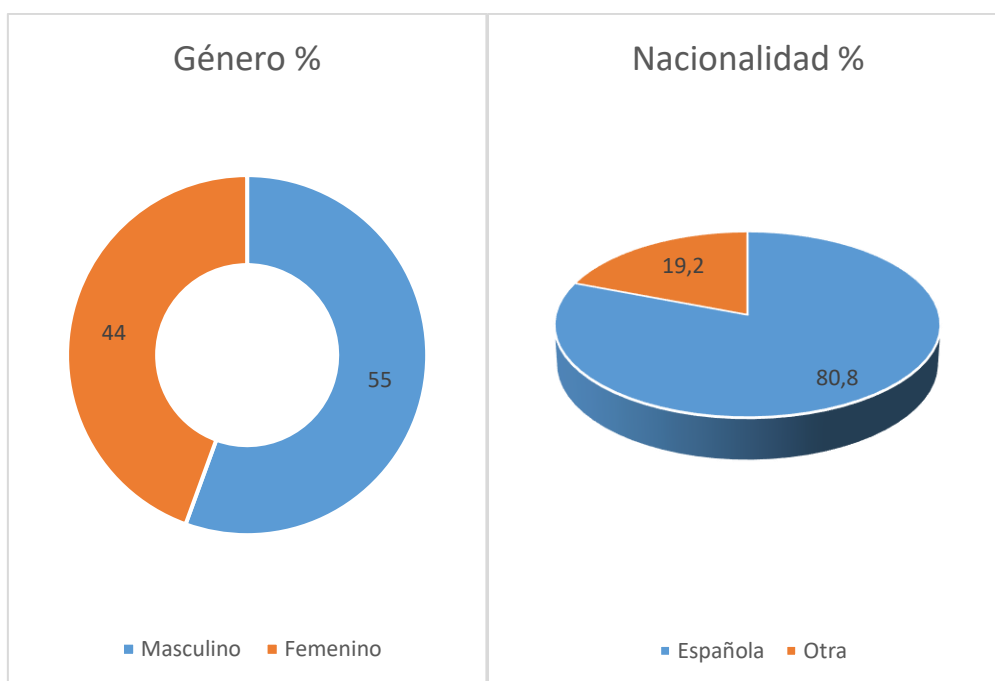


Figura 29. Género y nacionalidad.

En la tabla 10 queda reflejada la media, mediana, DE y RIC de la población estudiada.

Tabla 10. Edad.

Edad (años)	
n	155
Media	7,31
Desviación típica	4,12
Mínimo	0,57
Máximo	14,87
Mediana	7,37 (3.00-10.76)

En la tabla 11 se muestran las medias y DE de edad de los padres.

Tabla 11. Edad de los padres.

Edad padre (años)	40,68 (DE: 6,11)
Edad madre (años)	38,55 (DE: 6,06)

También se analizó el nivel académico de los padres y para ello se dividió en 4 grupos. Destacamos que, un 32% de los padres y un 39% de las madres habían cursado estudios universitarios, y en torno a un 4,5 % de los padres y madres tenían un nivel académico muy bajo.

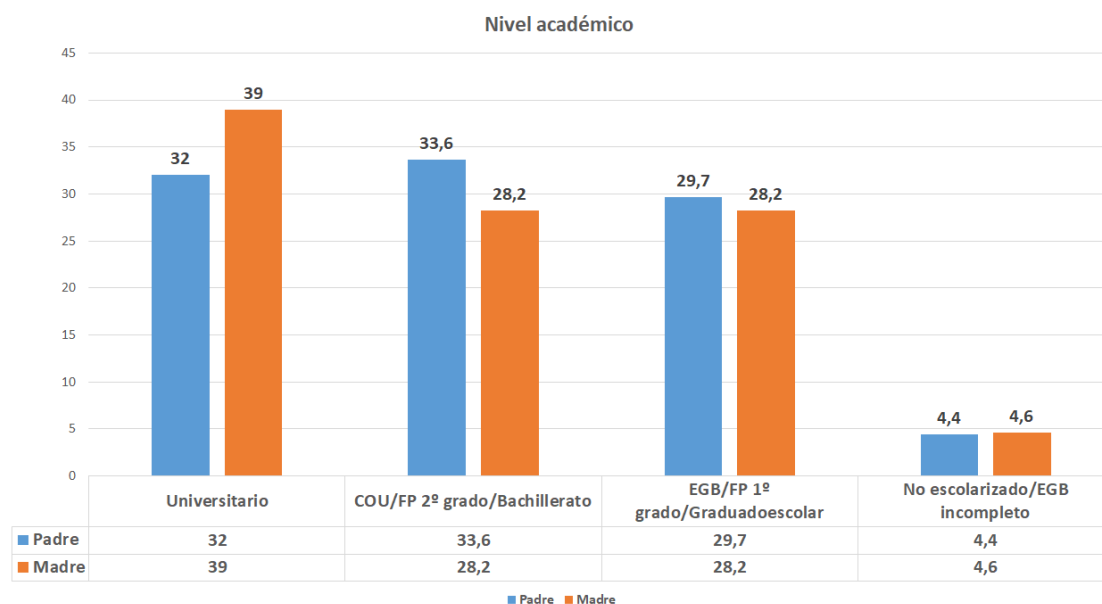


Figura 30. Nivel académico de los padres.

1.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Para evaluar el estado de salud de los niños incluidos en la muestra que pudiera interferir con los objetivos del estudio se realizaron una serie de determinaciones hematológicas y bioquímicas.

1.2.1. HEMOGLOBINA Y BIOQUÍMICA

En la tabla 12 se observan los resultados del hemograma y parámetros bioquímicos más relevantes de los niños estudiados. Se puede ver que todos los parámetros se encuentran dentro de límites normales excepto una determinación de hemoglobina de 8,8 mg/dl que se encuentra debajo de límites normales. Este paciente fue tratado con Fe durante 3 meses corrigiéndose esta alteración.

Tabla 12. Determinaciones analíticas relevantes

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (mg/dl)	13,030	12,40-13.60	8,8	15,90
PCR(mg/L)	0,39	0,29-0,29	0,29	5,15
Proteínas(mg/dL)	7,13	6,80-7,40	6,10	4,68
Calcio (mg/dL)	10,05	9,80-10,30	9,00	11,00
Ferritina (ng/mL)	33,42	16,50-42,65	5,40	122,20

PCR: Proteína C reactiva. RIC: rango intercuartílico

1.2.2. ELEMENTOS TRAZA

Las concentraciones de mercurio y selenio quedan reflejadas en la tabla

13

Tabla 13. Concentraciones de mercurio en sangre y selenio en suero.

	Mediana	RIC	Media	DE	Mínimo	Máximo
Mercurio (µg/L) (N:149)	2,20	1,09-4,55	3,66	4,05	0,2	19,8
Selenio(µg/L) (N: 150)	70	61-78	69,34	13,87	30	115

RIC: rango intercuartílico

1.3 CONSUMO DE PESCADO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Respecto al consumo semanal de cualquier tipo de pescado, la media fue de 2,37 veces a la semana (DE: 1,21).

1.3.1 CONSUMO DE PESCADO BLANCO

Al analizar el consumo de pescado en la población estudiada obtenemos los siguientes datos.

Respecto al pescado blanco (figura 31), uno de los pescados más consumidos de este tipo es la merluza o fletán, ya que el 58,2% lo consume 1-2 veces a la semana.

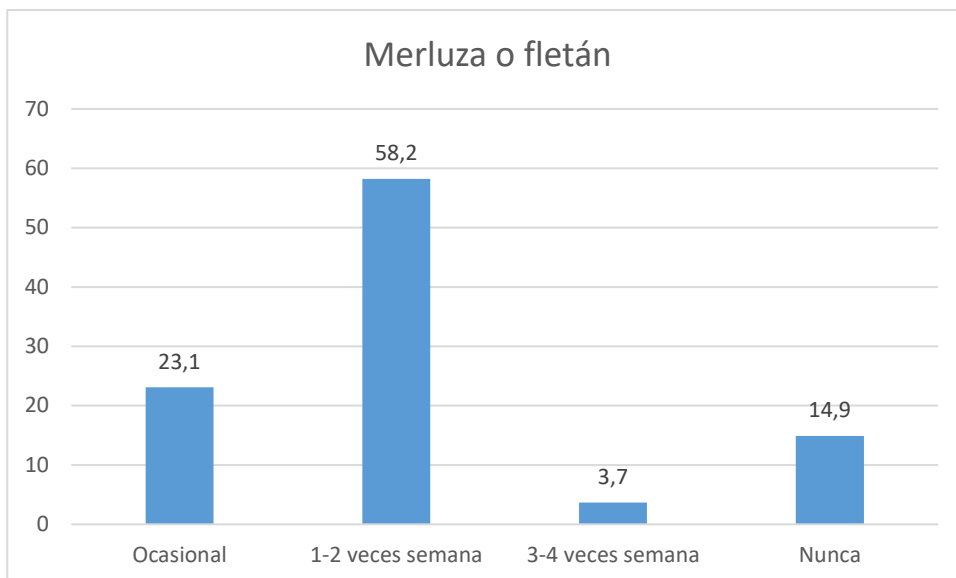


Figura 31. Consumo de merluza o fletán.

El segundo pescado blanco más consumido es el lenguado o gallo (figura 32), el 33,6% lo consume 1-2 veces a la semana

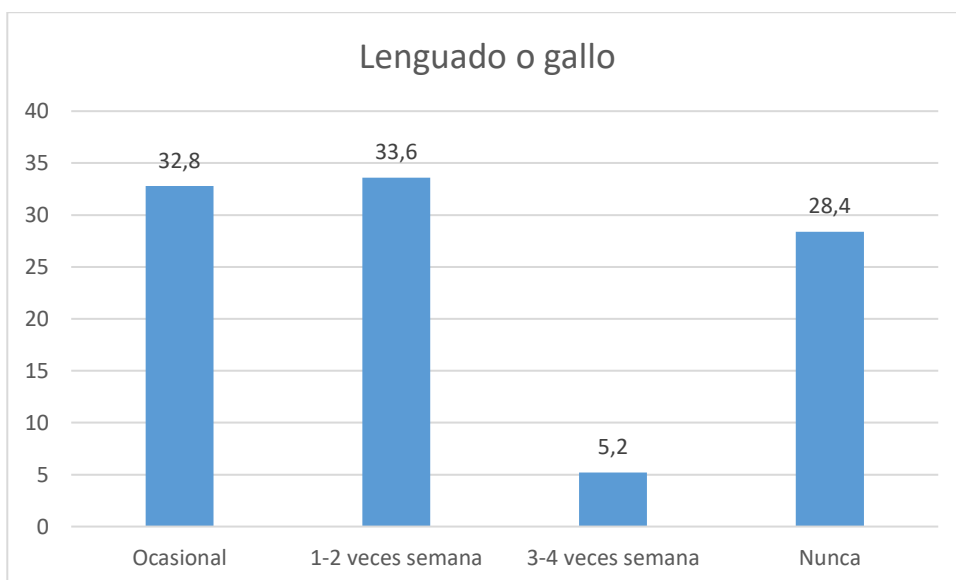


Figura 32. Consumo de lenguado o gallo.

En cuanto al consumo de bacalao o pescadilla vemos en la figura 33 que el 23,9% lo consume 1-2 veces a la semana y un porcentaje alto no lo consume nunca.

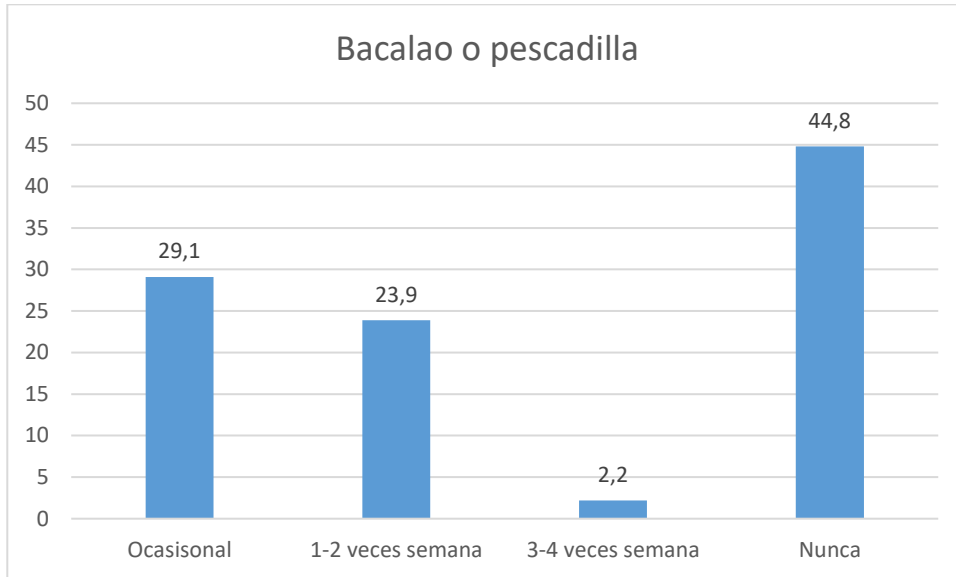


Figura 33. Consumo de bacalao o pescadilla.

Menos frecuente sería el consumo de lubina o dorada (figura 34) ya que solo el 14,9% las consume 1-2 veces a la semana, y un 50% de los sujetos del estudio nunca consume lubina o dorada.

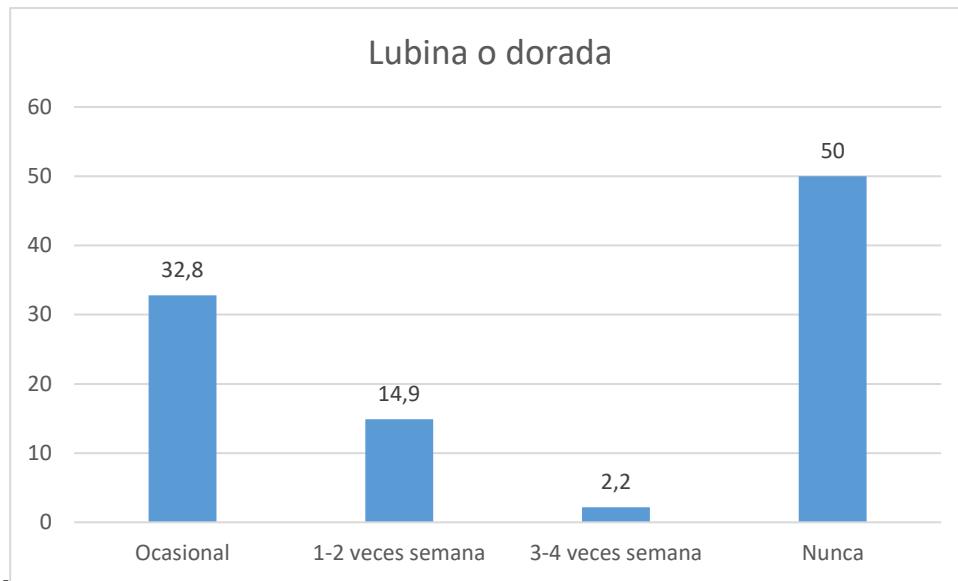


Figura 34. Consumo de lubina o dorada.

El 80,5% de los niños estudiados nunca consume otros tipos de pescado blanco.

1.3.2 CONSUMO DE PESCADO AZUL

En cuanto al consumo de atún o bonito vemos en la figura 35 como un porcentaje alto de los niños estudiados nunca los consume y la mayoría lo hace de forma ocasional.

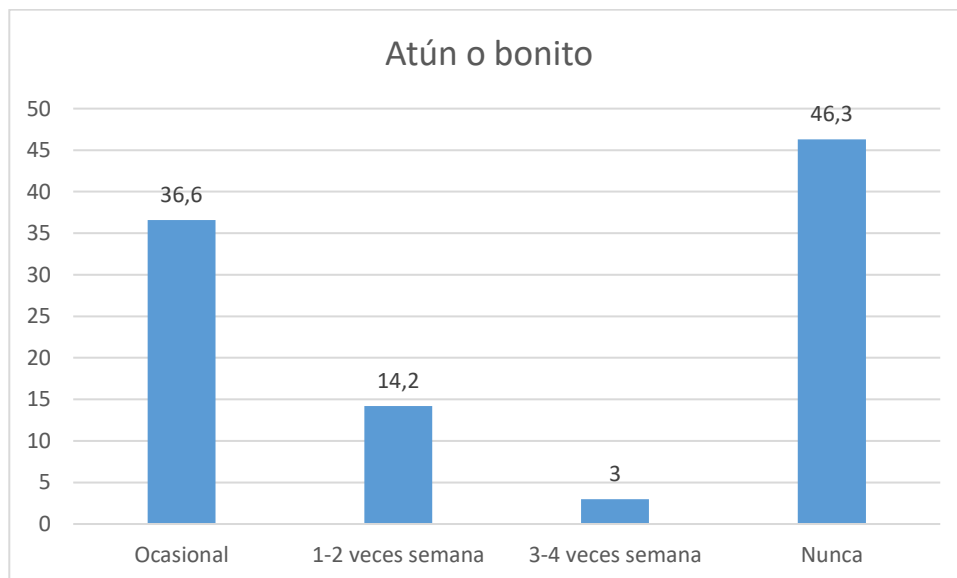


Figura 35. Consumo de atún o bonito.

Algo similar ocurre con el consumo de sardinas /boquerones, hasta el 53% de los sujetos incluidos en el estudio nunca los consumen y la mayoría lo hacen de forma ocasional.

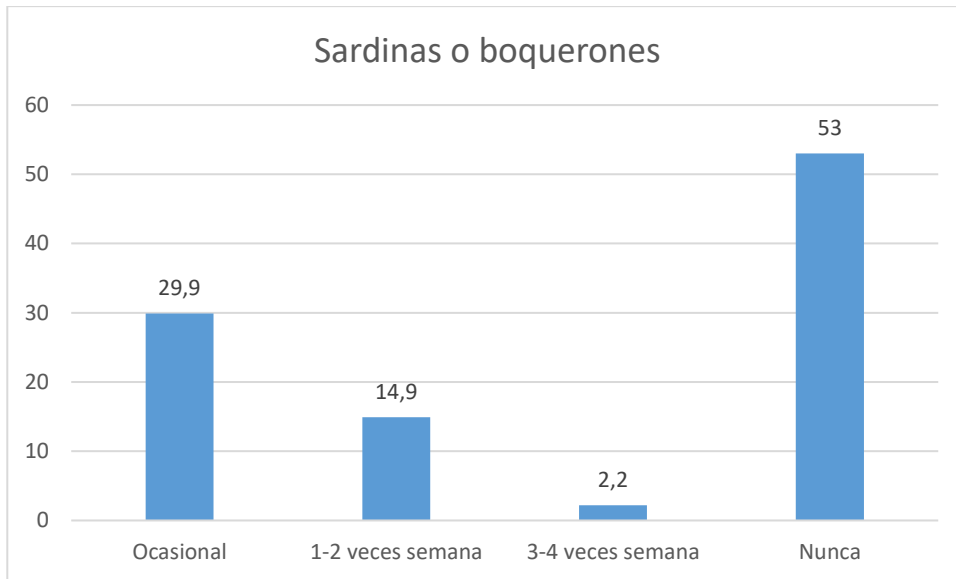


Figura 36. Consumo de sardinas o boquerones.

Destacar en la figura 37 que más de la mitad de los niños nunca consume emperador/pez espada.

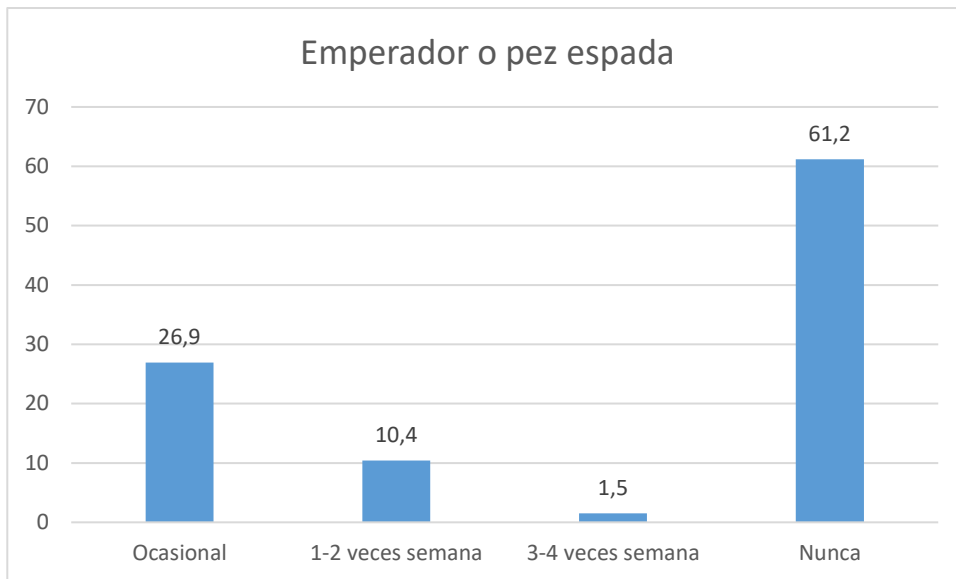


Figura 37. Consumo de emperador o pez espada.

En la figura 38 se observa como en el grupo estudiado hay un bajo consumo, en general, de caballa o chicharro.

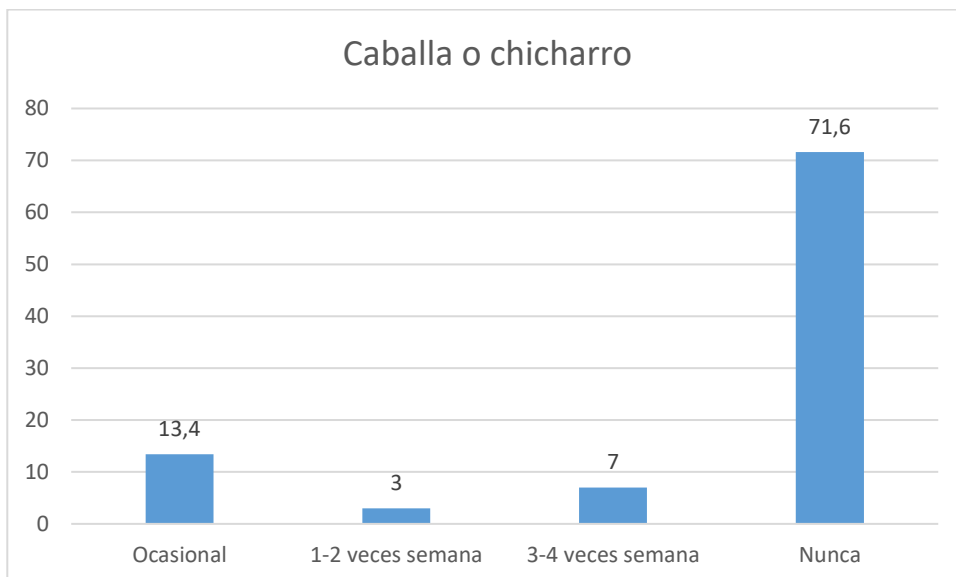


Figura 38. Consumo de caballa o chicharro.

También observamos en la figura 39, un bajo consumo de salmón/trucha.

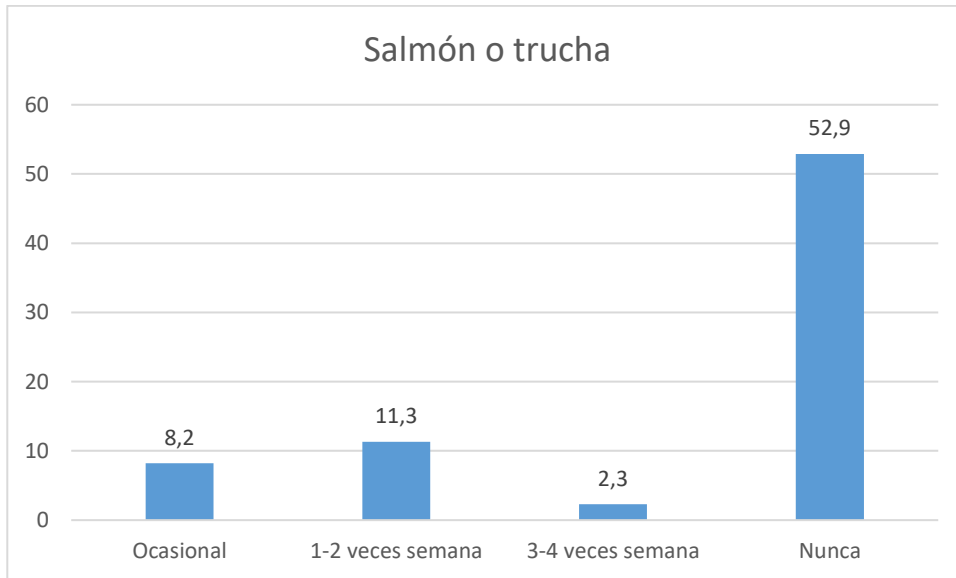


Figura 39. Consumo de salmón o trucha.

El 94,5% de los individuos nunca consume otros pescados azules.

1.3.3 CONSUMO DE MARISCO

Respecto al consumo de marisco entre nuestra población (figura 40), hemos observado que el 58,2% de los niños nunca consume calamar, sepia o pulpo y que la mayoría realizan un consumo ocasional.

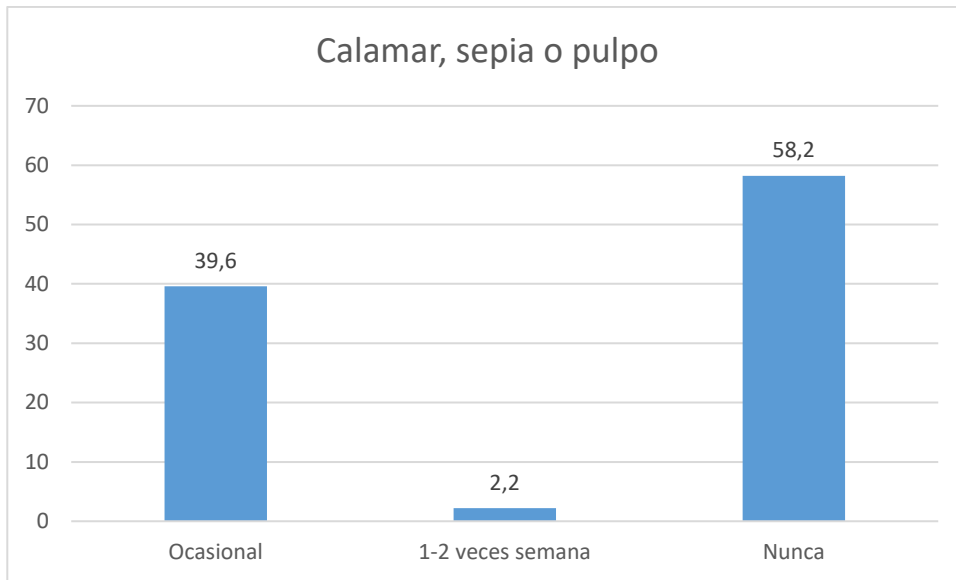


Figura 40. Consumo de calamar, sepia o pulpo.

En la figura 41 vemos como el consumo de mejillones y almejas es bajo en general.

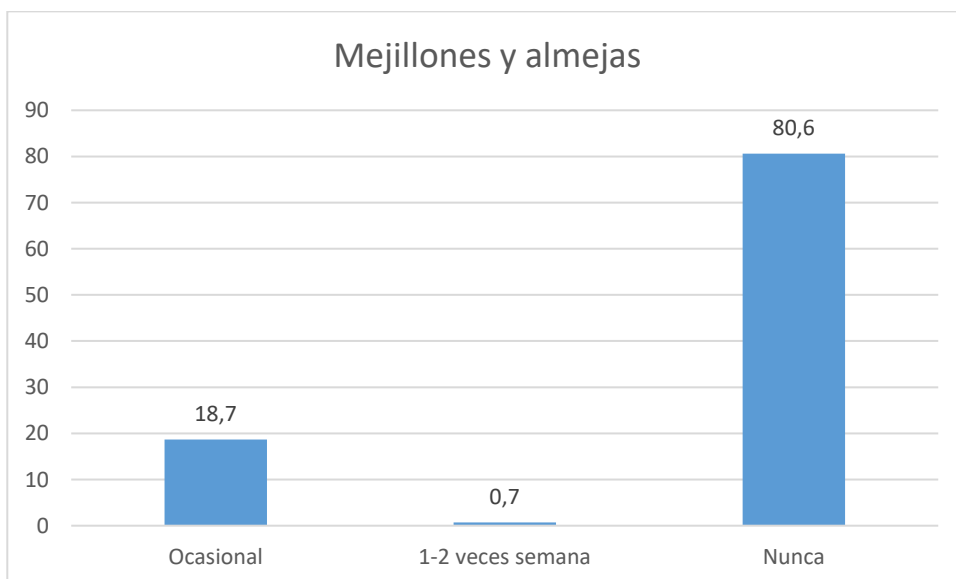


Figura 41. Consumo de mejillones y almejas.

Más frecuente es el consumo de gambas o langostinos ya que un 38,1% lo hace de forma ocasional.

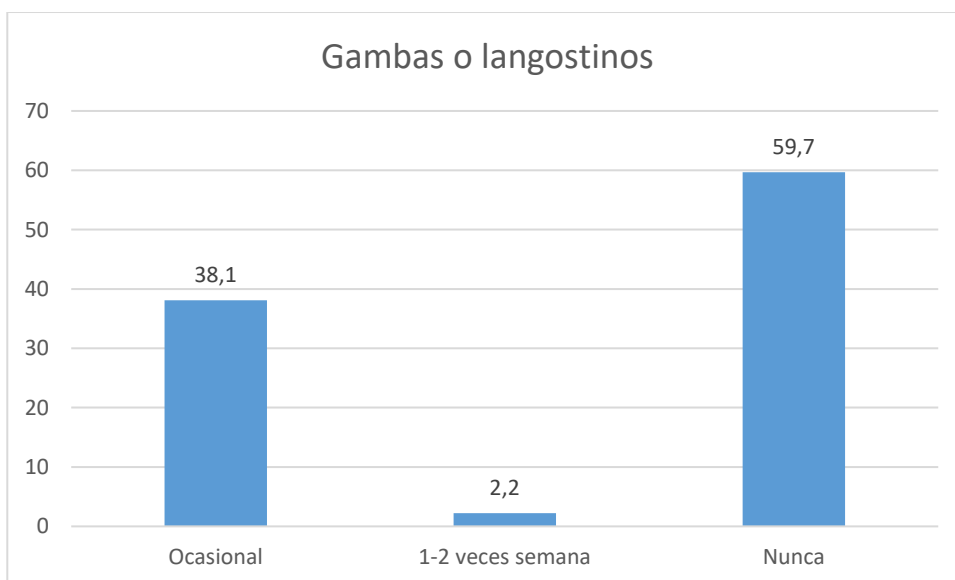


Figura 42. Consumo de gambas o langostinos.

El 96,9% de los individuos estudiados nunca consume otro tipo de marisco, el 3,1% consume otro tipo de marisco alguna vez al mes.

1.3.4 CONSUMO DE LATAS

En cuanto al consumo de latas el pescado ingerido de esta manera más frecuentemente fue el atún y el bonito (figura 43) siendo mayor que el consumo de estos pescados no enlatados. Hasta un 32,85% de los sujetos incluidos lo consume 1-2 veces por semana.

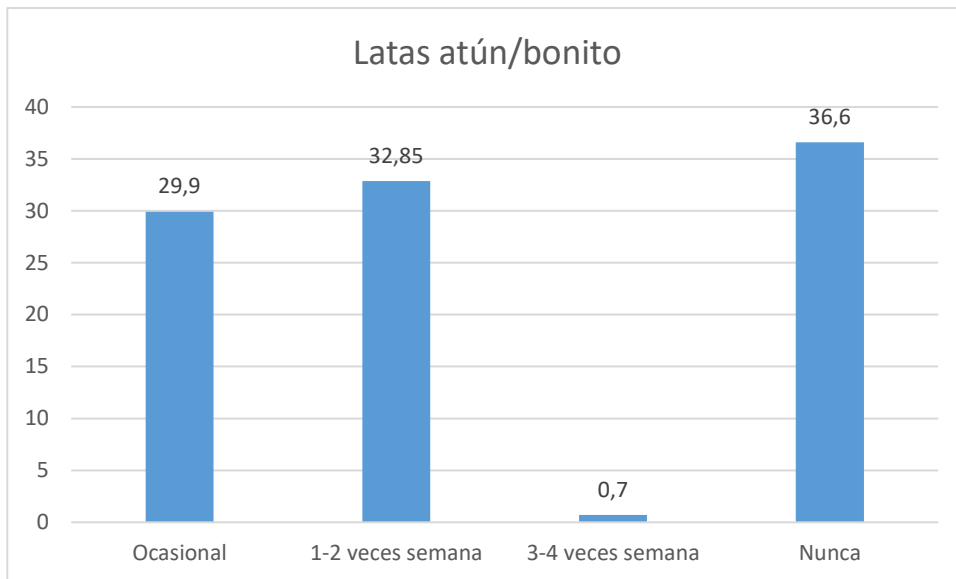


Figura 43. Consumo de latas de atún o bonito.

El consumo de latas de sardina y anchoa, como vemos en la figura 44, fue menor que el de bonito y atún, ya que el 77,6% nunca consumió este tipo de latas y solo el 8,2% lo hizo 1-2 veces a la semana.

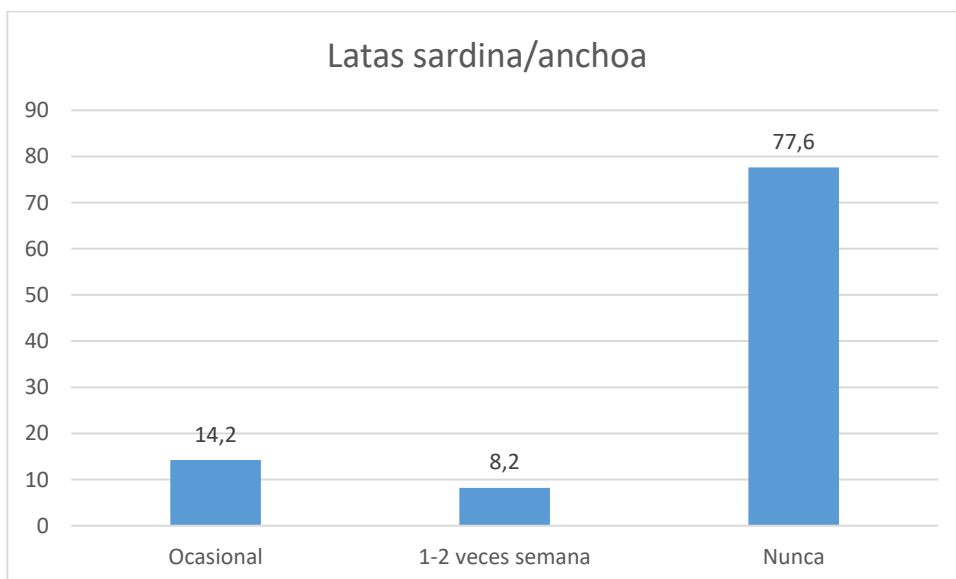


Figura 44. Consumo de latas de sardina o anchoa.

En la figura 45 destaca que el 75,4% de los niños nunca consume latas de mejillón o berberecho.

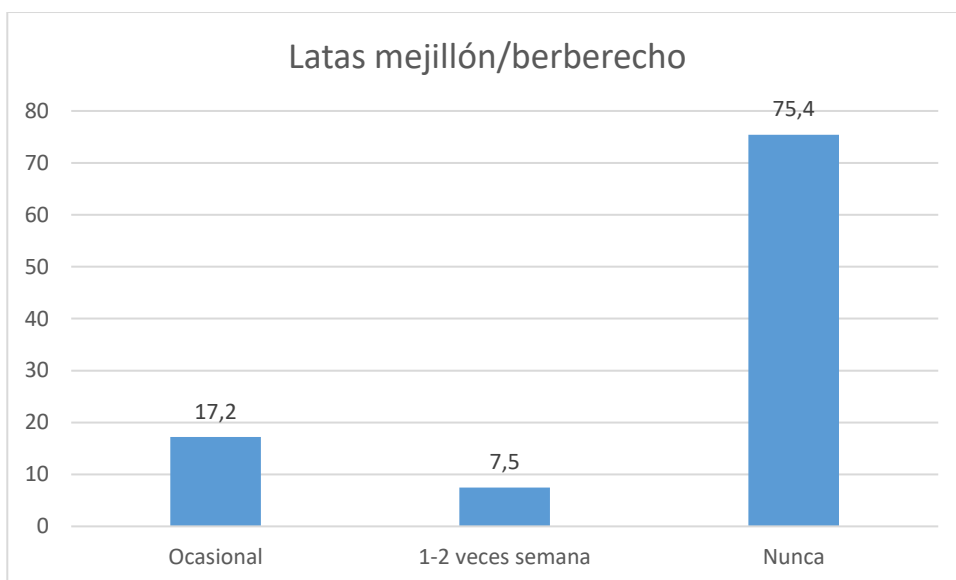


Figura 45. Consumo de latas de mejillón o berberecho.

Otros tipos de lata nunca fueron consumidos por el 93% de los niños.

1.3.5 CONSUMO AHUMADOS, PREPARADOS Y OTROS

El consumo de este tipo de pescado azul fue bajo en nuestra población.

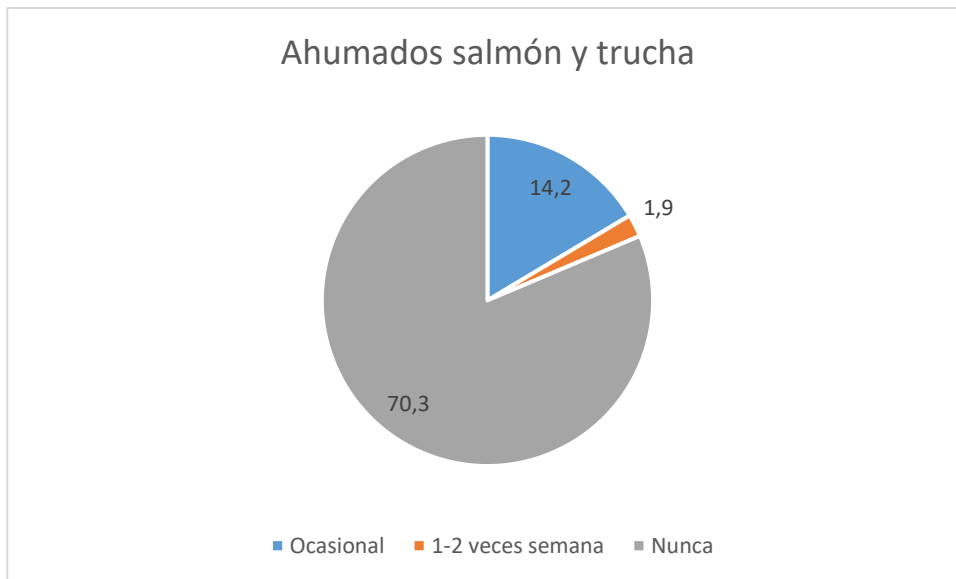


Figura 46. Consumo de ahumados de salmón o trucha.

El 95,5% nunca consumió otro tipo de ahumados.

En la figura 47 vemos el consumo bajo de palitos de cangrejo, un 70,9% de la muestra nunca los consumía.

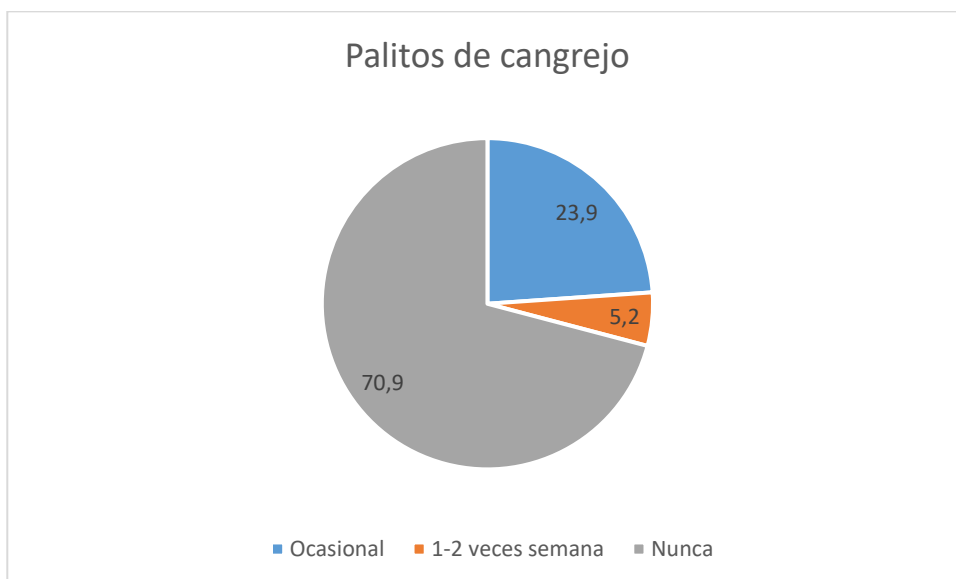


Figura 47. Consumo de palitos de cangrejo.

El 91,6% nunca había consumido Surimi.

Cuando estudiamos el consumo de alimentos ya preparados de paella que contienen pescados y mariscos (figura 48), destacamos que el 63,4% nunca tomaba este tipo de comida.

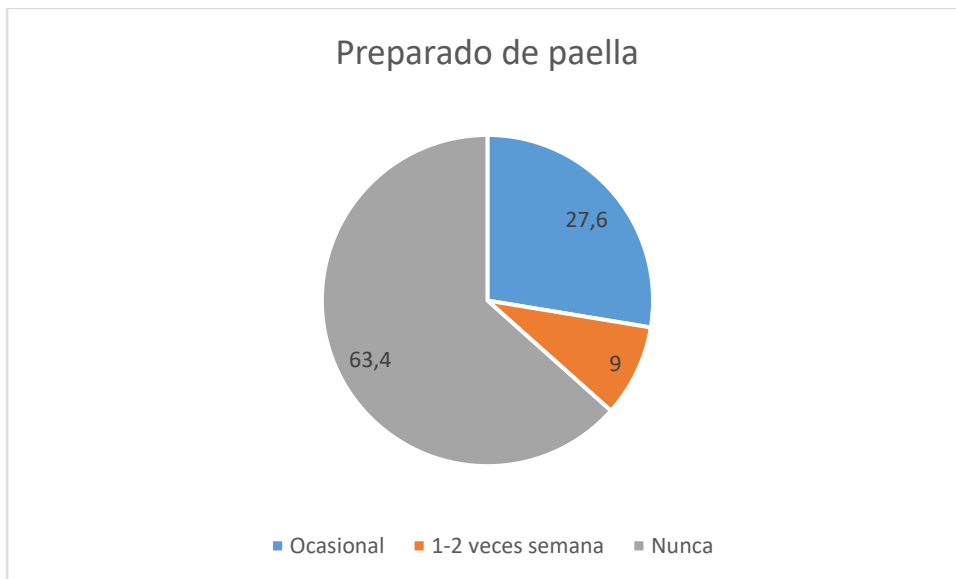


Figura 48. Consumo de preparado de paella.

Por último en la figura 49 destacamos que el 72,7% nunca tomaba este tipo de preparado.

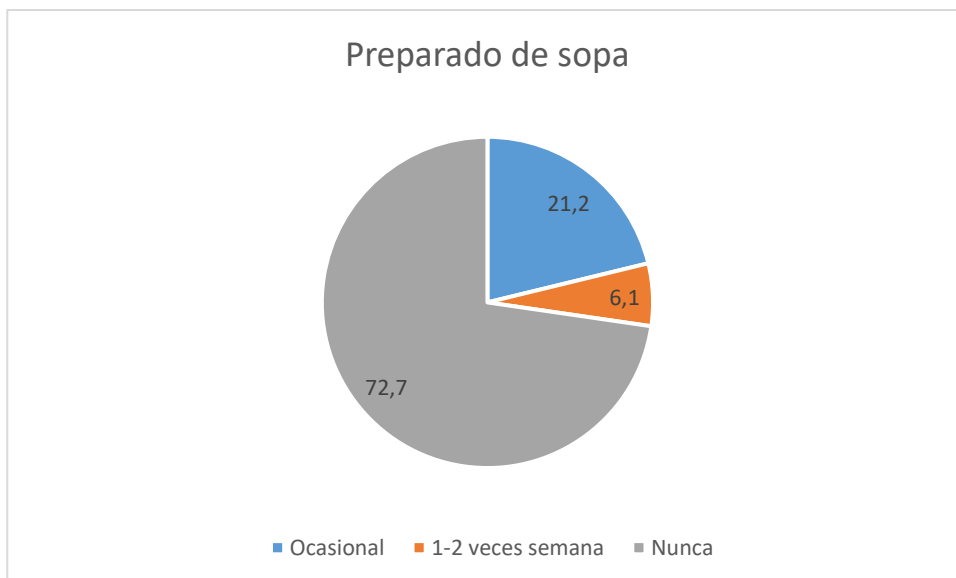


Figura 49. Consumo de preparado de sopa.

1.4. CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE. MODELO UNIVARIADO

1.4.1. MERCURIO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y HÁBITOS DE CONSUMO

Del total de 155 niños a los que se incluyó en el estudio, se analizaron los niveles de mercurio en 149 casos. La media global de mercurio en sangre fue de 3,66 $\mu\text{g/L}$ (DE: 4,05 $\mu\text{g/L}$), con una mediana de 2,20 $\mu\text{g/L}$ (RIQ: 1,090-4,550 $\mu\text{g/L}$).

En la siguiente tabla se observan los percentiles de la concentración de mercurio de la población estudiada.

Tabla 14. Percentiles de la concentración de mercurio de la población estudiada.

Percentil	5	10	15	25	50	75	85	90	95	Mín	Máx
Mercurio (µg/L)	0,200	0,300	0,500	1,090	2,200	4,550	6,855	8,790	13,815	0,2	19,8

5,10, 15, 25, 50, 75, 85, 90, 95: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

En las figuras 50 y 51 se muestra la distribución de la concentración de mercurio en sangre en la población estudiada, tanto en el histograma como en el diagrama de cajas (Box-Plot).

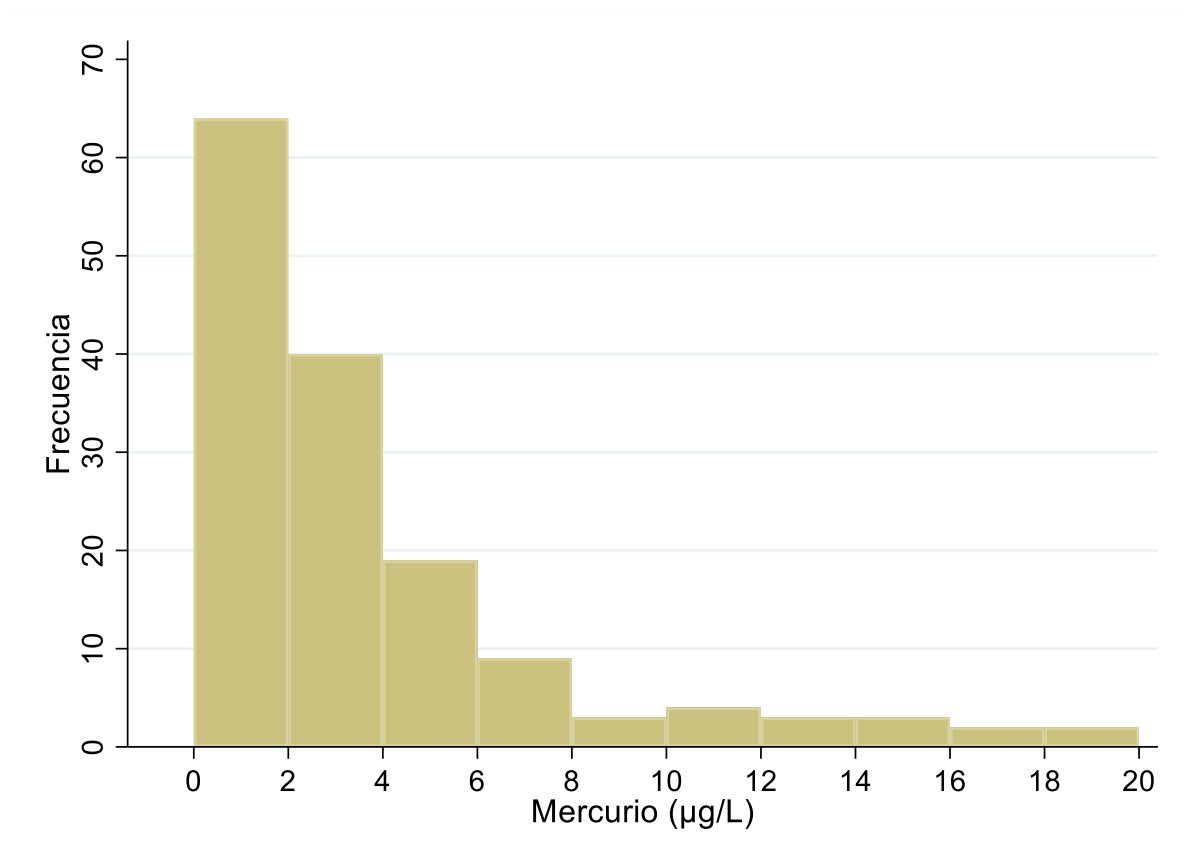


Figura 50. Histograma de la distribución de la concentración de mercurio en sangre (µg/L) de la población estudiada.

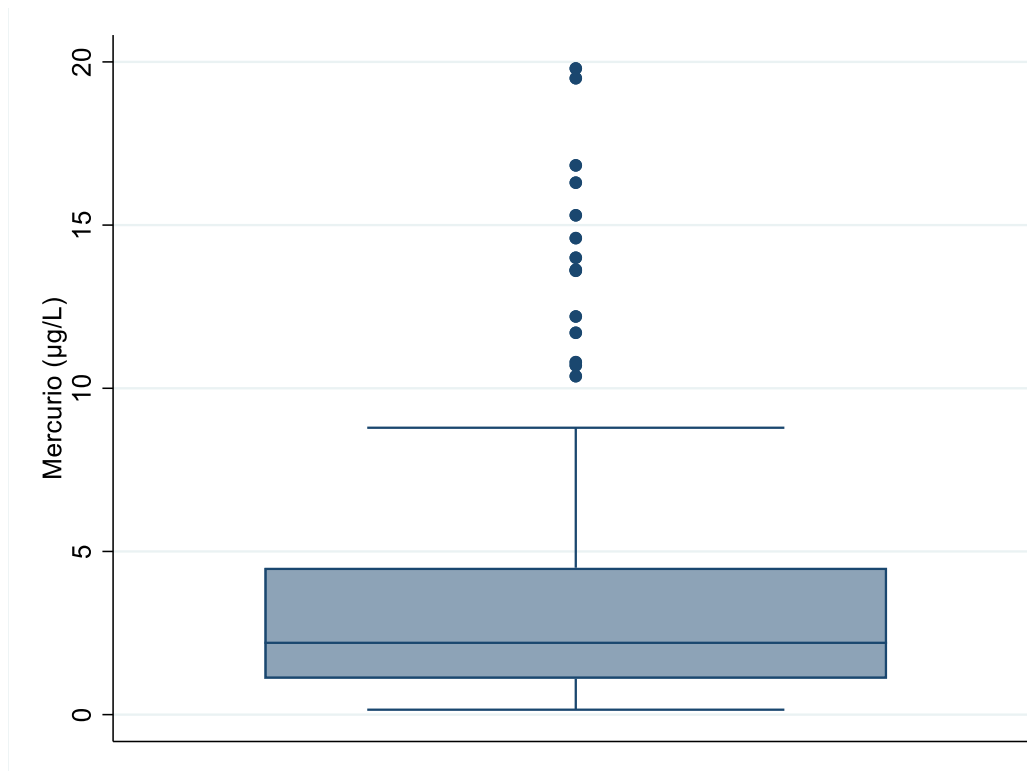


Figura 51. Distribución de la concentración de mercurio en sangre (µg/L) de la población estudiada.

La mediana de mercurio en niños fue de 2,31 µg/L (RIC: 1,11-4,82 µg/L). En niñas la mediana fue de 2,14 µg/L (RIC: 0,94-4,37 µg/L). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores ($p: 0,262$), tal y como se observa en el diagrama de cajas (Box-Plot) de la concentración de mercurio de niños y niñas (fig 52).

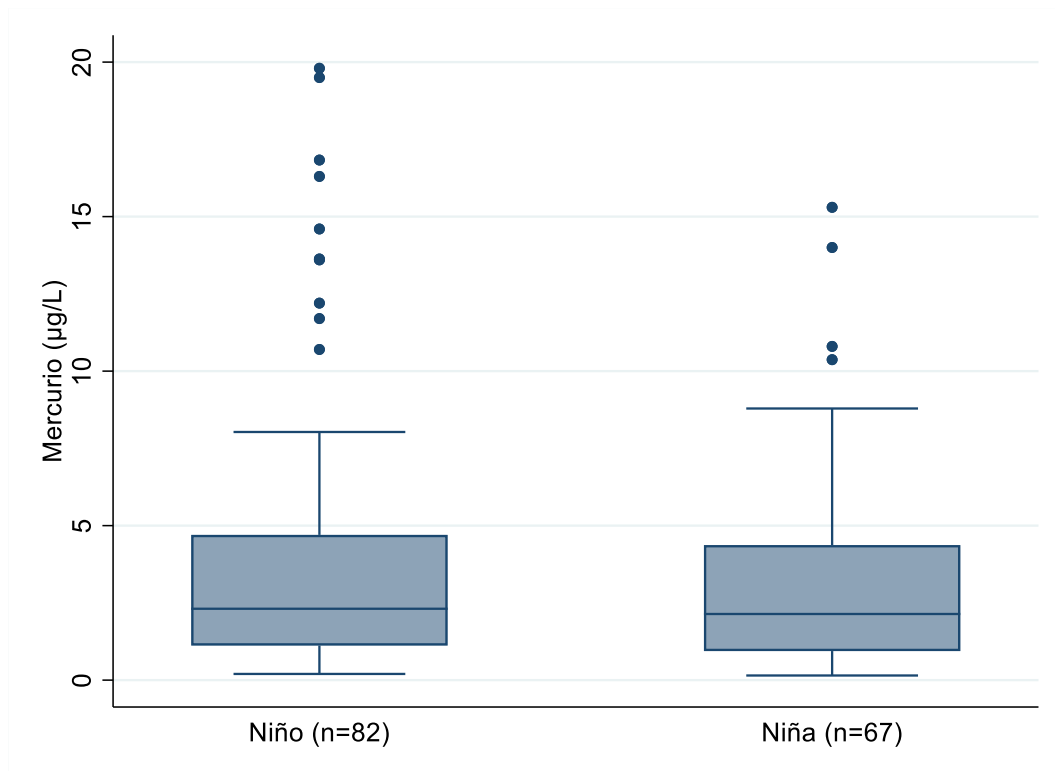


Figura 52. Distribución de la concentración de mercurio en sangre (µg/L) en niños y niñas.

Al hacer una correlación no paramétrica comparando el mercurio con la edad del total de los individuos incluidos en el estudio se observa que existe una correlación positiva débil que no es estadísticamente significativa ($r=0,122$, $p<0,139$). (fig 53).

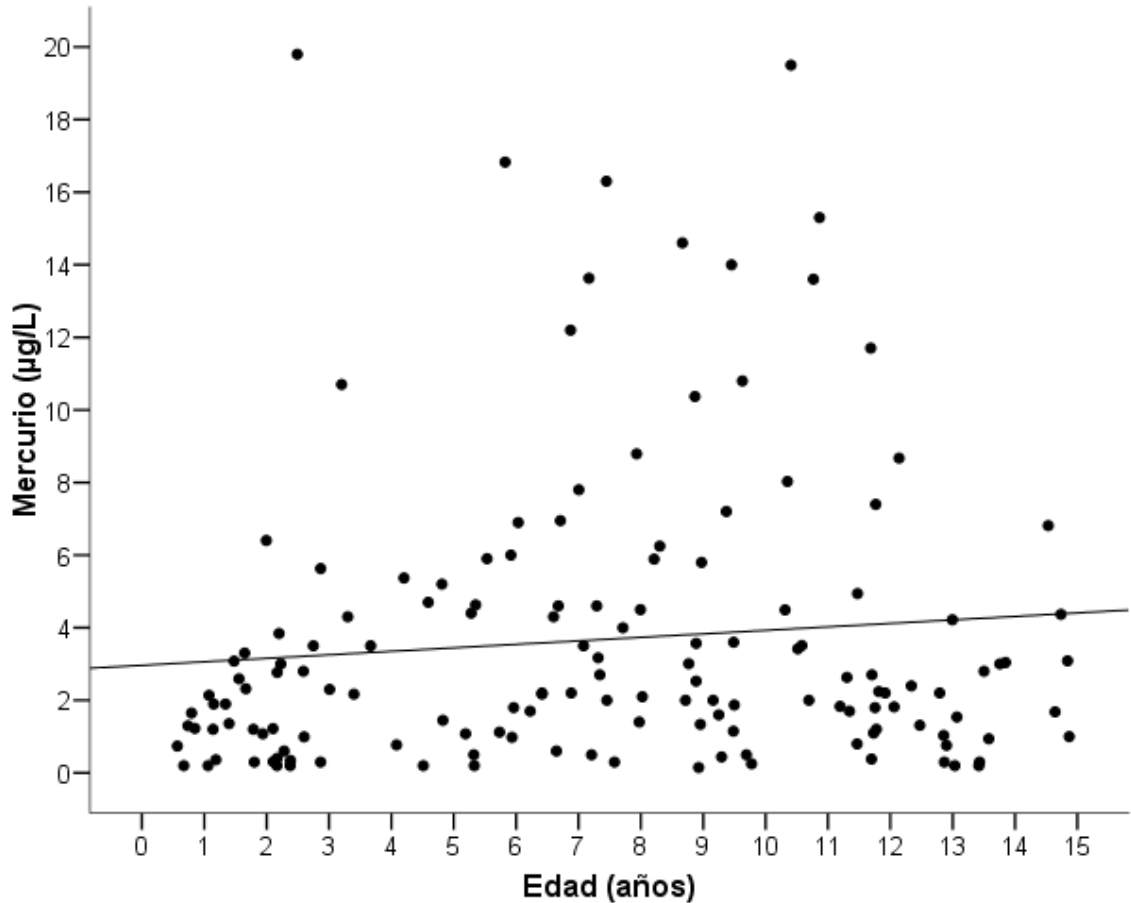


Figura 53. Correlación de mercurio en sangre(µg/L) y edad de la población estudiada.

También se comparó la concentración de mercurio en sangre según 5 grupos de edad como se observa en la figura 54.

Se observa cómo va aumentando dicha concentración al aumentar la edad, observándose diferencias globales entre los diferentes grupos. Se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la concentración de mercurio entre el grupo de ≤ 1 año y los grupos de edad comprendidos entre 5-10 años ($p < 0,019$) y 10-15 años ($p < 0,029$).

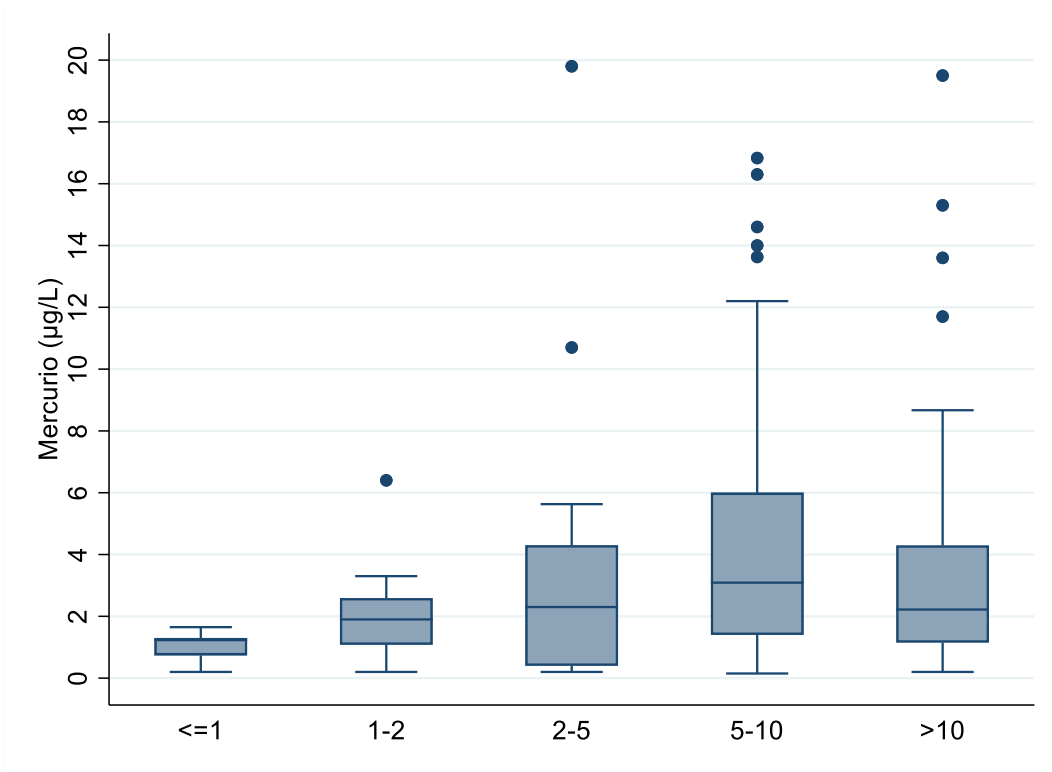


Figura 54. Distribución de la concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) por grupos de edad.

En la figura 55 vemos como la distribución de mercurio en los diferentes grupos de edad en niños y niñas no mostró diferencias estadísticamente significativas.

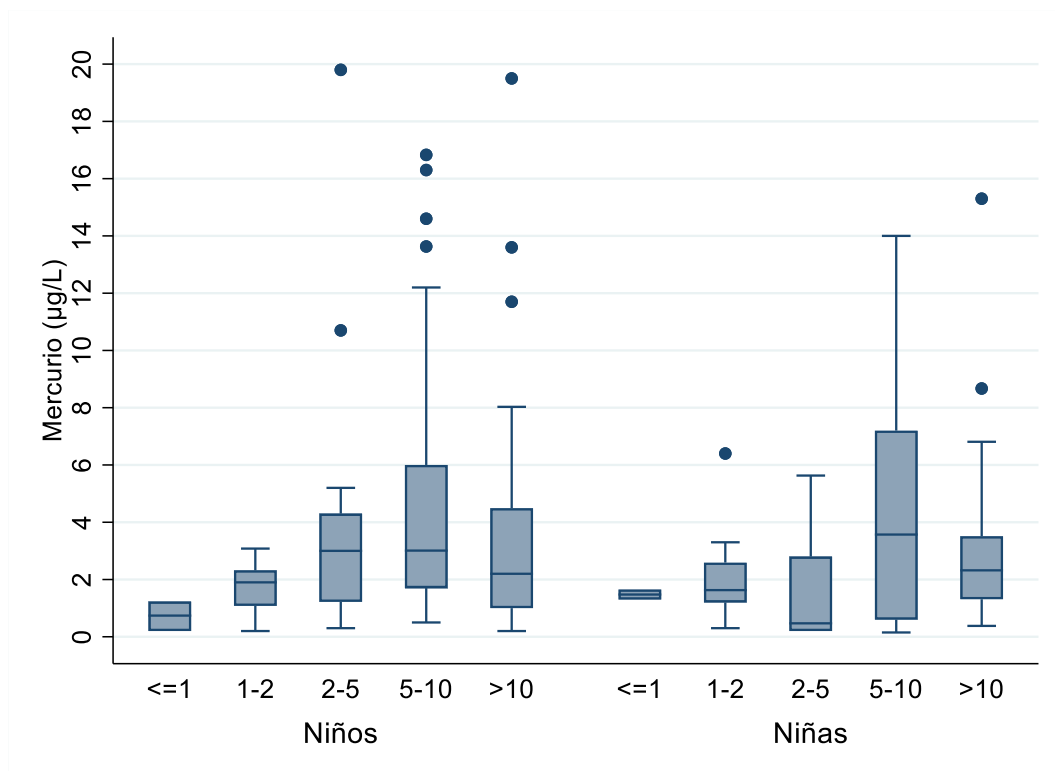


Figura 55. Distribución de la concentración de mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) por grupos de edad en niños y niñas.

Se estudió además si las características sociodemográficas tenían influencia en el nivel de mercurio.

En la siguiente figura se observan los resultados de las medianas de mercurio en sangre según la nacionalidad no encontrándose significación estadística.

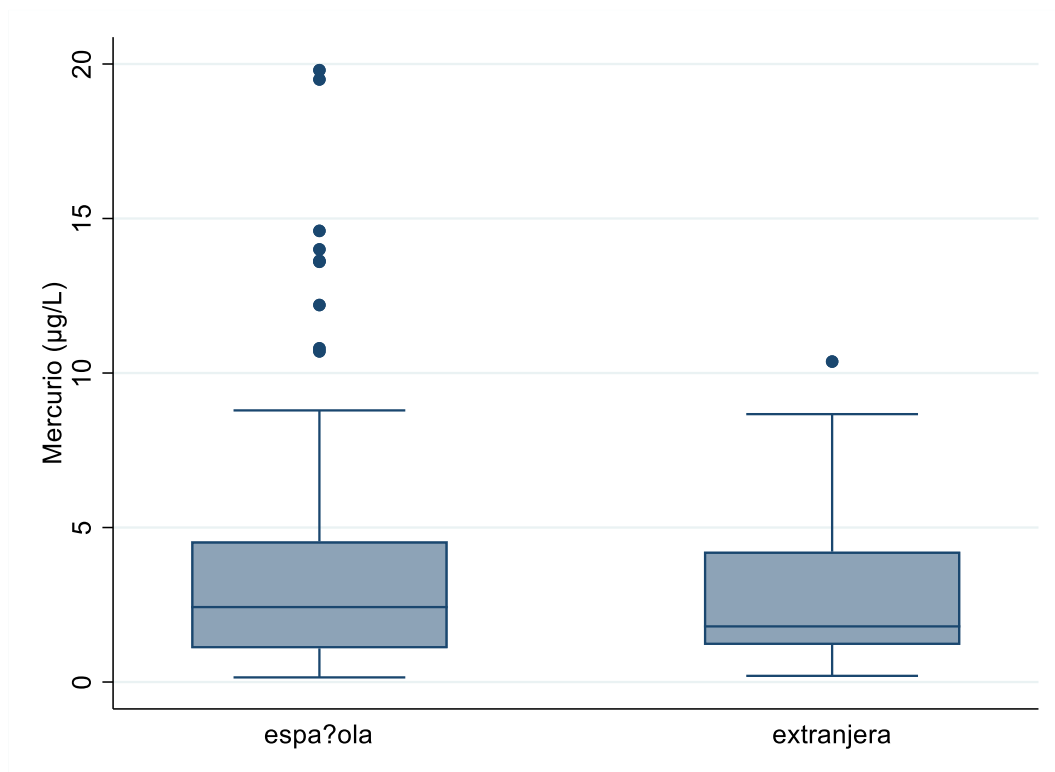


Figura 56. Distribución de la concentración de mercurio en sangre (µg/L) según nacionalidad.

En las figuras 57 y 58 se presenta la concentración de mercurio en sangre en función del nivel de estudios que tenían el padre y la madre. No se han observado diferencias cuando se tiene en cuenta el nivel de estudios del padre, sin embargo, al hacer lo mismo con el nivel de estudios de la madre, se observa que cuando la madre tiene menor formación, hay una tendencia a que sus hijos tengan menor concentración de mercurio ($p < 0,013$).

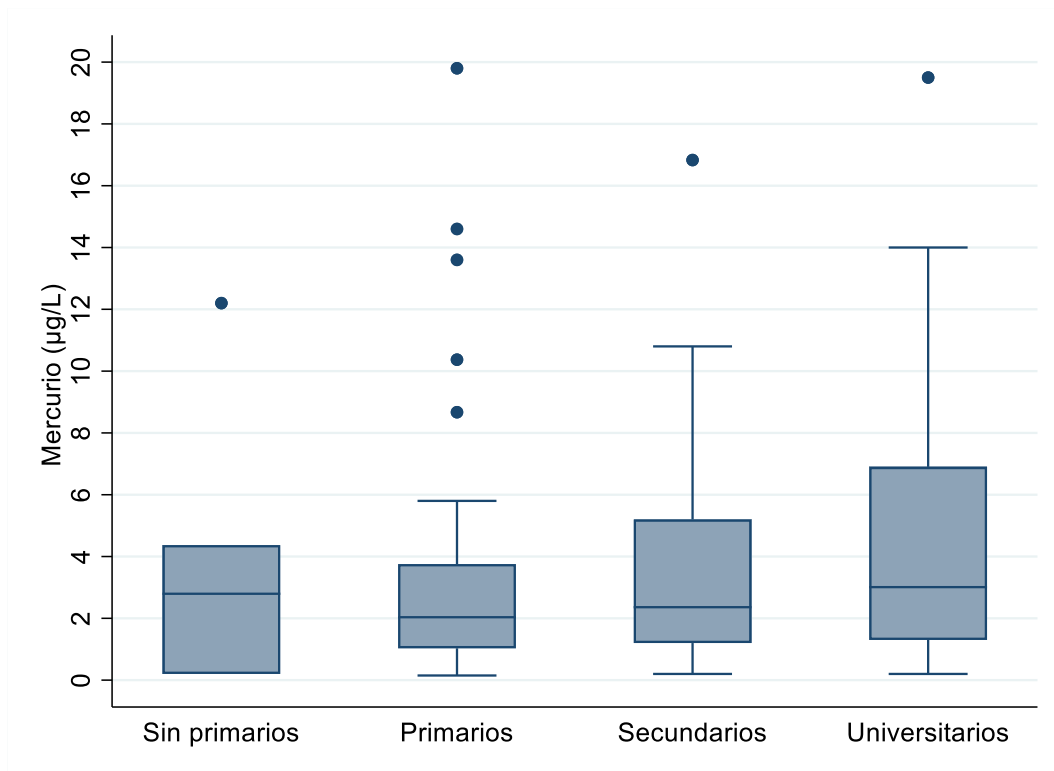


Figura 57. Concentraciones de mercurio en sangre según estudios del padre.

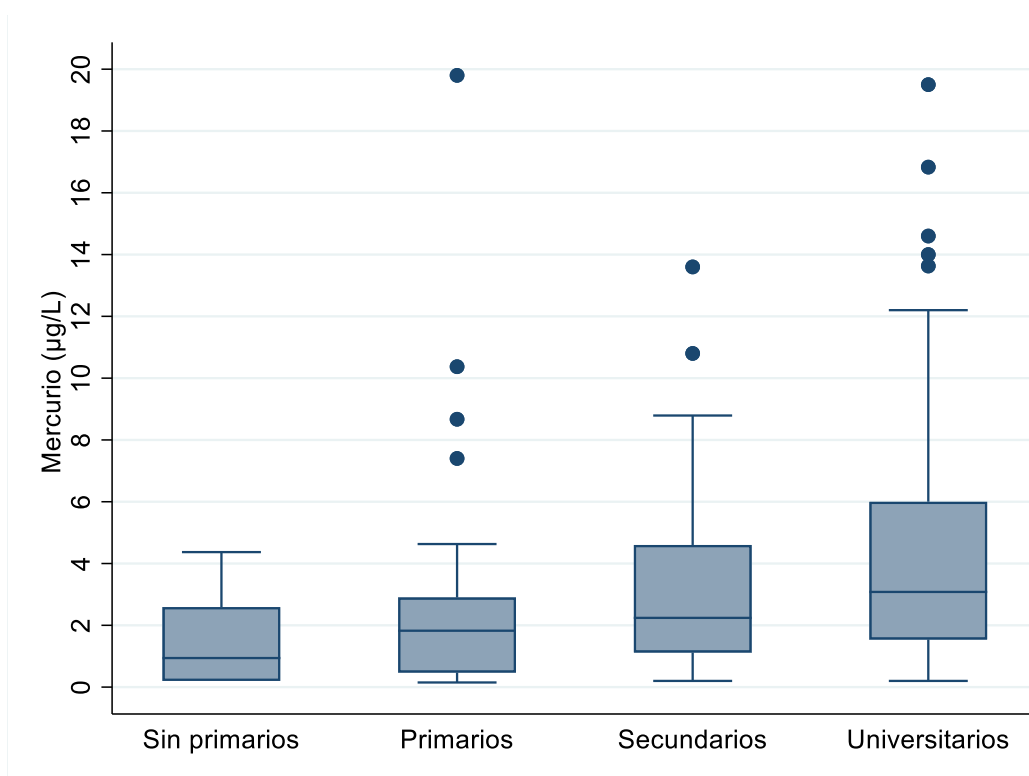


Figura 58. Concentraciones de mercurio en sangre según estudios de la madre.

No se observó correlación entre el peso de los individuos incluidos en el estudio y los niveles de mercurio.

En la tabla 15 queda reflejado el porcentaje de hijos de madres con nivel académico bajo que no consumían pescado según cada tipo. Observamos que un 33,3% de ellos nunca consumía merluza/fletán, y hasta en un 100% de estos niños nunca consumían caballa/chicharro o latas de sardina/anchoas.

Tabla 15: Porcentaje de hijos de madre con nivel académico bajo que nunca consumen pescado.

Tipo de pescado	% de niños que nunca lo consumen
Merluza/fletán	33,3%
Bacalao/pescadilla	83,3%
Lenguado/gallo	66,7%
Lubina/dorada	66,7%
Atún/bonito	83,3%
Sardinias/boquerones	66,7%
Emperador o pez espada	83,3%
Caballa/chicharro	100%

Salmón/trucha	83,3%
Calamar/sepia	50%
Mejillón/almeja	83%
Gambas/langostinos	83,3%
Lata atún/bonito	50%
Lata sardina/anchoa	100%
Lata mejillón/berberecho	83,3%
Ahumado salmón/trucha	83,3%
Palitos de cangrejo	66,7%
Surimi	83,3%
Preparado paella	50%
Preparado sopa	66,7%

1.4.2. ASOCIACIÓN CON SELENIO

Para valorar la posible correlación entre niveles de mercurio y selenio, se utilizó la Rho de Spearman para correlaciones no paramétricas y en la tabla 16 vemos que existe una correlación estadísticamente significativa entre ambos.

Tabla 16. Correlación de mercurio en sangre con selenio en suero.

Rho de Spearman		Mercurio
Mercurio $\mu\text{g/L}$	Coeficiente de correlación	1,000
	Significación (bilateral)	.
	N	149
Selenio $\mu\text{g/L}$	Coeficiente de correlación	0,292
	Significación (bilateral)	0,001
	N	144

Nivel de significación $p < 0,05$

Cuando realizamos una comparación de medias mediante una tabla t de Student, tomando el Hg como una variable dicotómica y viendo cómo son los niveles de selenio, se observa una tendencia a la significación estadística cuando se comparan los niveles de selenio entre el grupo de Hg bajo y el grupo de Hg alto ($p=0,105$).

Tabla 17. Diferencia de medias de selenio en suero según niveles de mercurio $\geq 5,8 \mu\text{g/L}$ ó $< 5,8 \mu\text{g/L}$

	Hg (5.8) $\mu\text{g/L}$	N	Media	DE	<i>p</i>
Selenio $\mu\text{g/L}$	< 5,8	115	68,57	14,596	<i>0,105</i>
	$\geq 5,8$	29	73,28	10,426	

Nivel de significación $p < 0,05$

1.4.3. CORRELACIÓN ENTRE EL MERCURIO Y EL SELENIO

Al realizar el estudio ANOVA de un factor haciendo en la muestra 3 grupos de igual tamaño según los niveles de Hg, es decir, dividiendo en tertiles, observamos que al aumentar los niveles de Hg aumenta el nivel de Selenio.

Tabla 18. Diferencia de medias de selenio en suero según tertiles de mercurio en sangre.

Selenio Hg (µg/L)	N	Media	DE	Intervalo confianza (95%)	
				Límite inf	Límite sup
<=1,38	48	64,48	16,384	59,72	69,24
1,38-3,5	48	69,85	10,853	66,70	73,01
>3,5	48	74,23	12,550	70,59	77,87

Al hacer el estudio ANOVA haciendo una comparación de medias con más de dos grupos se observa una diferencia significativa entre los grupos (tertiles) ($p < 0,002$) (tabla 19).

Tabla 19. Significación estadística intergrupos.

<i>p</i>	
Inter-grupos	0,002

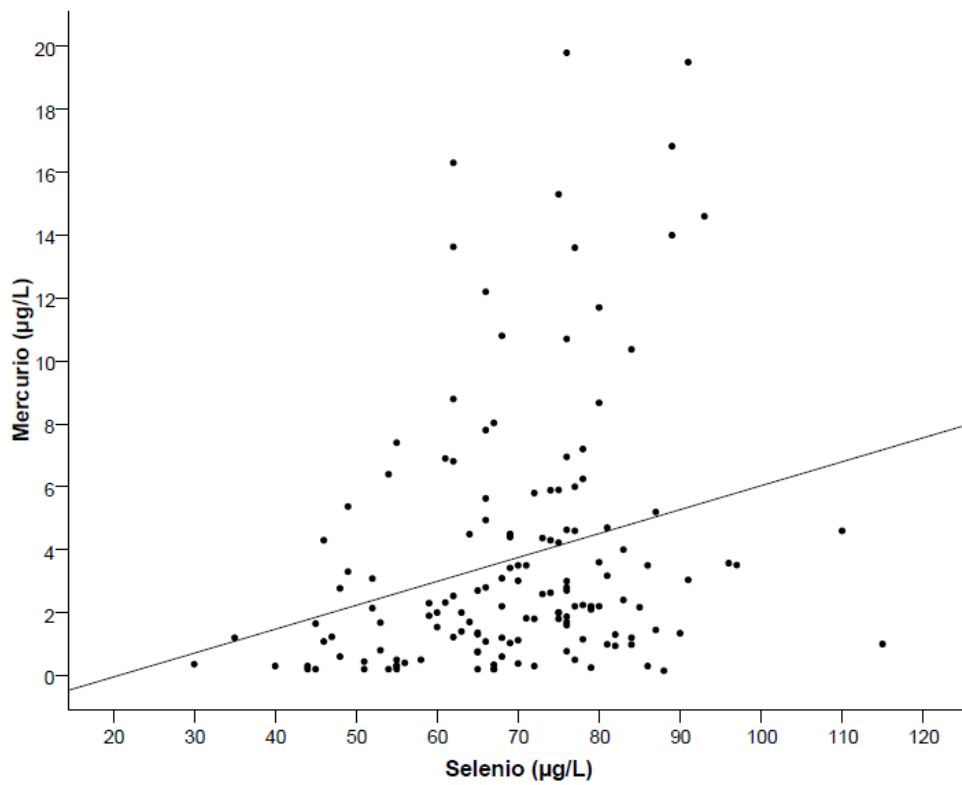
En la tabla Bonferroni de comparaciones múltiples, siendo la variable independiente el selenio, podemos observar que existe una diferencia de 9,75 puntos entre el tercil bajo y el tercil alto de mercurio ($p: 0,002$) (tabla 20).

Tabla 20. Diferencias de medias de selenio en suero según mercurio en sangre.

Hg tertiles (I)	Hg tertiles (J)	Diferencia de medias (I-J)	p
$\leq 1,38 \mu\text{g/L}$	1,38-3,5	-5,375	0,157
	$> 3,5$	-9,750	0,002
1,38-3,5 $\mu\text{g/L}$	$\leq 1,38$	5,375	0,157
	$> 3,5$	-4,375	0,341
$> 3,5 \mu\text{g/L}$	$\leq 1,38$	9,7501	0,002
	1,38-3,5	4,375	0,341

Nivel de significación $p < 0,05$

Al correlacionar los niveles de selenio con concentraciones mayores de mercurio observamos una asociación positiva (Rho de Spearman: 0,292).



Significación $p < 0,005$

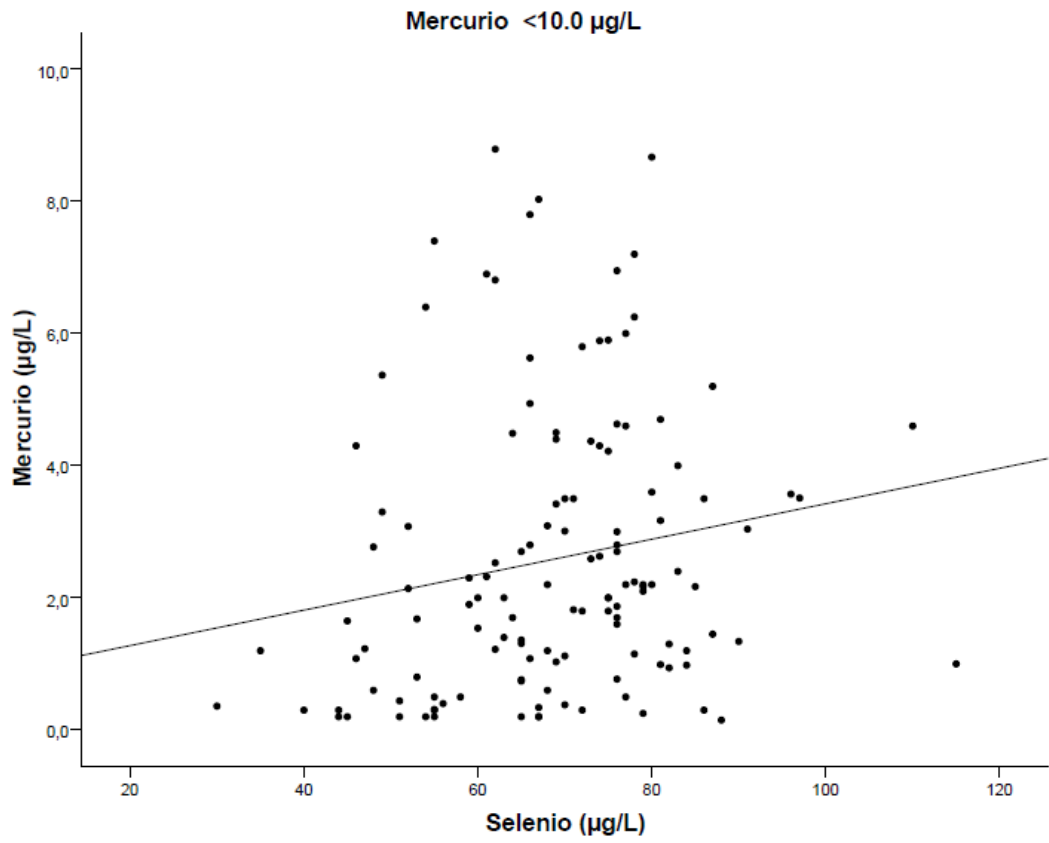
Figura 59. Concentraciones de mercurio en sangre según concentraciones de ambos elementos traza.

Se estableció un valor de 10 µg/L de Hg, ya que se corresponde aproximadamente con la ingesta recomendada de MeHg por la EFSA, para evaluar la existencia de asociación entre las concentraciones de Hg <10 µg/L y Hg ≥10 µg/L y la concentración de selenio. Resultando significativa para valores de mercurio menores de 10 µg/L

Tabla 21. Nivel de selenio con mercurio < o > 10 µg/L

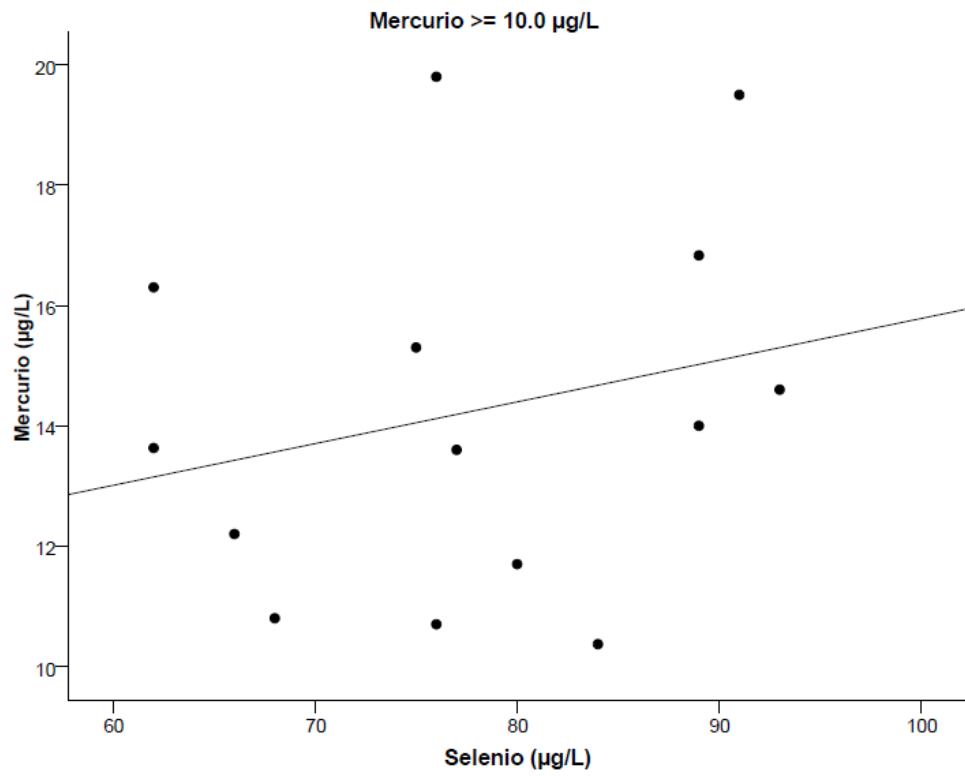
Hg 10,0		Selenio	Mercurio
<10,0 µg/L	Rho	Coeficiente de correlación	0,236
	Spearman	Significación bilateral	0,007
		N	130
≥10,0 µg/L	Rho	Coeficiente de correlación	0,174
	Spearman	Significación bilateral	0,551
		N	14

Nivel de significación p<0,05



Significación $p < 0,005$

Figura 60. Concentraciones de selenio con mercurio en sangre < 10 µg/L



Significación $p < 0,005$

Figura 61. Concentraciones de selenio con mercurio en sangre ≥ 10 $\mu\text{g/L}$

En la tabla siguiente vemos que al hacer una comparación mediante la Prueba t de Student para la diferencia de medias con niveles de Hg <10 µg/L y >=10 µg/L, y selenio observamos una *p* significativa para las concentraciones de mercurio < y >= a 10,0 µg/L.

Tabla 22. Diferencia de medias al comparar selenio con mercurio < ó > 10 µg/L

	Hg 10,0	N	Media	DE	<i>p</i>	Diferencia de medias	Interv de conf (95%)	
							Inferior	Superior
Selenio	<10,0	130	68,64	14,019	<i>0,020</i>	-9,076	-16,715	-1,436
	>=10,0	14	77,71	10,557	<i>0,008</i>	-9,076	-15,533	-2,618

Nivel de significación $p < 0,05$

1.4.4. CORRELACIÓN ENTRE CONSUMO DE PESCADOS EN GENERAL Y CONCENTRACIÓN DE MERCURIO

Cuando hacemos un estudio de correlación no paramétrica (Rho de Spearman) entre la relación de los niveles de Hg con frecuencia semanal de consumo de pescados y con los diferentes tipos de pescado observamos un coeficiente de correlación significativo para cualquier tipo de pescado.

Tabla 23. Consumo de pescados y concentración de mercurio.

Rho Spearman	Pescados		
	Consumo semanal	Coef correlación	0,330
significac bilat	N	121	
<i>p<0,001</i>			
Consumo pesc blanco semanal	Coef correlación	0,217	
<i>p<0,016</i>	N	124	
Consumo pescado azul semanal	Coef correlación	0,348	
<i>p<0,001</i>	N	124	
Emperador/Pez espada semanal	Coef correlación	0,329	
<i>p<0,001</i>	N	124	
Calamar/Sepia/Pulpo semanal	Coef correlación	0,214	
<i>p<0,017</i>	N	124	
Consumo marisco semanal	Coef correlación	0,195	
<i>p<0,030</i>	N	124	
Atún/Bonito semanal	Coef correlación	0,173	
<i>p<0,05</i>	N	124	

	Lata Atún/Bonito seminal	Coef correlación	0,263
	<i>p<0,003</i>	N	124
	Consumo Atún semanal	Coef correlación	0,288
	<i>p<0,001</i>	N	124

Nivel de significación $p<0,05$

1.4.5 ASOCIACIÓN DE MERCURIO CON EL CONSUMO DE PESCADO BLANCO

En cuanto a la merluza y fletán no hay diferencias entre los consumidores y no consumidores.

Los niños que consumen bacalao y pescadilla entre 1-4 veces a la semana tienen niveles de Hg 1,25 veces mayores que aquellos que no lo hacen nunca, apreciándose en este caso significación estadística ($p<0,045$).

En el caso de lenguado/gallo no hay diferencias aunque se aprecia una tendencia en los que lo toman con mayor frecuencia.

En otros tipos de pescado blanco no hay diferencias.

Tabla 24. Consumo de pescado blanco y concentración de mercurio.

Pescado blanco		Odds ratio	<i>p</i>
Merluza/Fletán	Nunca	1	
	Ocasional	1,12 (0,83-1,51)	0,448
	1-4 veces semana	1,23(0,94-1,59)	0,120
Bacalao/Pescadilla	Nunca	1	
	Ocasional	1,10 (0,88-1,36)	0,374
	1-4 veces semana	1,25 (1,00-1,55)	0,045
Lenguado/Gallo	Nunca	1	
	Ocasional	1,17 (0,93-1,47)	0,176
	1-4 veces semana	1,22 (0,98-1,52)	0,066
Lubina/Dorada	Nunca	1	
	Ocasional	1,16 (0,94-1,42)	0,155
	1-4 veces semana	1,11 (0,87-1,42)	0,386
Otros	Nunca	1	
	Ocasional	1,19 (0,88-1,62)	0,249
	1-4 veces semana	1,18 (0,86-1,63)	0,286

Nivel de significación $p < 0,05$

1.4.6 ASOCIACIÓN DE MERCURIO CON EL CONSUMO DE PESCADO AZUL.

En la tabla 25 vemos una asociación significativa para el consumo de sardinas/boquerones, emperador/pez espada y consumo ocasional de trucha

Tabla 25. Consumo de pescado azul y concentración de mercurio.

Pescado azul		Odds ratio	<i>p</i>
Atún/bonito	Nunca	1	
	Ocasional	1,04 (0,86-1,27)	0,636
	1-4 veces semana	1,30(1,00-1,68)	0,044
Sardinas/Boquerones	Nunca	1	
	Ocasional	1,36 (1,11-1,66)	0,002
	1-4 veces semana	1,38 (1,09-1,75)	0,008
Emperador/Pez espada	Nunca	1	
	Ocasional	1,29 (1,06-1,58)	0,011
	1-4 veces semana	1,56 (1,18-2,06)	0,002
Caballa/Chicharro	Nunca	1	
	Ocasional	1,17 (0,89-1,55)	0,246

Salmón/Trucha	1-4 veces semana	0,99 (0,55-1,79)	0,981
	Nunca	1	
	Ocasional	1,27 (1,03-1,56)	0,022
Otros	1-4 veces semana	1,21 (0,91-1,60)	0,177
	Nunca	1	
	Ocasional	1,22(0,59-2,52)	0,575
	1-4 veces semana	0,93 (0,55-1,56)	0,800

Nivel de significación $p < 0,05$

1.4.7 ASOCIACIÓN DE MERCURIO CON EL CONSUMO DE MARISCO.

En la siguiente tabla destacamos que solo hay asociación estadísticamente significativa cuando tenemos en cuenta el consumo ocasional de mejillones/almejas.

Tabla 26. Consumo de marisco y concentración de mercurio.

Marisco		Odds ratio	<i>p</i>
Calamar/Sepia/Pulpo	Nunca	1	
	Ocasional	1,18 (0,98-1,41)	0,074
	1-4 veces semana	1,58(0,87-2,83)	0,124
Mejillones/Almejas	Nunca	1	
	Ocasional	1,35 (1,08-1,69)	0,009
	1-4 veces semana	1,39 (0,51-3,75)	0,505
Gambas/Langostinos	Nunca	1	
	Ocasional	1,10 (0,91-1,32)	0,310
	1-4 veces semana	1,42 (0,78-2,57)	0,236
Otros	Nunca	1	
	Ocasional	1,06 (0,63-1,77)	0,246

Nivel de significación $p < 0,05$

1.4.8 ASOCIACIÓN DE MERCURIO CON EL CONSUMO DE LATAS.

En cuanto al consumo de latas, la asociación ha sido significativa para el consumo de latas de atún/bonito tanto de forma ocasional como 1-4 semanales y para el mejillón/berberecho en lata ocasional.

Tabla 27. Consumo de latas y concentración de mercurio.

Latas		Odds ratio	<i>p</i>
Atún/Bonito	Nunca	1	
	Ocasional	1,29 (1,04-1,61)	<i>0,018</i>
	1-4 veces semana	1,33(1,08-1,64)	<i>0,007</i>
Sardinas/Anchoas	Nunca	1	
	Ocasional	1,28 (0,99-1,66)	<i>0,053</i>
	1-4 veces semana	1,21 (0,86-1,68)	<i>0,255</i>
Mejillón/Berberecho	Nunca	1	
	Ocasional	1,28 (1,01-1,63)	<i>0,035</i>
	1-4 veces semana	1,16 (0,82-1,65)	<i>0,376</i>
Otros	Nunca	1	
	Ocasional	1,01 (0,68-1,50)	<i>0,943</i>
	1-4 veces semana	0,91 (0,33-2.53)	<i>0,868</i>

Nivel de significación $p < 0,05$

1.4.9 ASOCIACIÓN DE MERCURIO CON EL CONSUMO DE AHUMADOS, PREPARADOS Y OTROS.

En las tablas siguientes observamos que al analizar el consumo de ahumados de salmón y trucha no hay significación estadística. Tampoco para el caso de palitos de cangrejo, surimi, preparados de paella y preparados de sopa.

Tabla 28. Consumo de ahumados y concentración de mercurio.

Ahumados, preparados y otros		Odds ratio	<i>p</i>
Salmón/Trucha	Nunca	1	
	Ocasional	1,45 (0,82-1,33)	0,717
	1-4 veces semana	1,34(0,74-2,42)	0,328
Otros ahumados	Nunca	1	
	Ocasional	1,01 (0,64-1,61)	0,941
	1-4 veces semana	1,42 (0,51-3,93)	0,490
Palitos de cangrejo	Nunca	1	
	Ocasional	1,03 (0,83-1,28)	0,746
	1-4 veces semana	1,13 (0,73-1,73)	0,564
Surimi	Nunca	1	
	Ocasional	0,97 (0,63-1,48)	0,894

Preparado de paella	1-4 veces semana	1,07 (0,59-1,94)	0,811
	Nunca	1	
	Ocasional	0,88 (0,72-1,08)	0,253
Preparado de sopa	1-4 veces semana	1,05 (0,77-1,44)	0,741
	Nunca	1	
	Ocasional	0,87(0,70-1,09)	0,237
	1-4 veces semana	0,95 (0,65-1,38)	0,800

Nivel de significación $p < 0,05$

1.5 CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

1.5.1 FACTORES DE CONFUSIÓN.

Se realizó el análisis multivariado de regresión lineal múltiple con el fin de comprobar la relación entre el consumo de los diferentes tipos de pescados y las concentraciones de Hg en sangre. Se incluyeron en el análisis tanto las variables que presentaron asociación significativa en el análisis univariado como las clínicamente relevantes. En las tablas 29 a 36 se recogen los datos del análisis lineal múltiple, destacando la asociación significativa para el consumo ocasional de sardinas/boquerones, emperador/pez espada ocasional y 1-4 veces a la semana y latas de atún/bonito ocasional. En cuanto al marisco ha sido significativo para mejillones/almejas y en latas ha sido significativo para el caso de atún/bonito.

Tabla 29. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto del pescado blanco sobre la concentración de Hg.

Pescado blanco	Odds ratio	IC 95%		<i>p</i>
		Límite inferior	Límite superior	
Merluza/Fletán ocasional	0,97	0,701	1,357	0,883
Merluza/Fletán 1-4 veces/semana	1,03	0,756	1,404	0,848
Bacalao/Pescadilla ocasional	1,02	0,806	1,306	0,830
Bacalao/Pescadilla 1-4 veces/semana	1,18	0,912	1,537	0,201
Lenguado/Gallo ocasional	1,17	0,890	1,559	0,247
Lenguado/Gallo 1-4 veces/semana	1,17	0,901	1,535	0,230
Lubina/Dorada ocasional	1,14	0,927	1,413	0,205
Lubina/Dorada 1-4 veces/semana	1,02	0,791	1,339	0,826
Otro ocasional	1,21	0,879	1,669	0,238
Otro 1-4 veces/semana	1,25	0,888	1,758	0,198

Nivel de significación $p < 0,05$

Tabla 30. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto del pescado azul sobre la concentración de Hg.

Pescado azul	Odds ratio	IC 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Atún/Bonito ocasional	0,91	0,74	1,12	0,387
Atún/Bonito 1-4 veces/semana	1,11	0,82	1,49	0,469
Sardinias/Boquerones ocasional	1,37	1,11	1,69	0,003
Sardinias/Boquerones 1-4 veces/ semana	1,23	0,95	1,60	0,111
Emperador/ Pez espada ocasional	1,24	1,00	1,53	0,043
Emperador/ Pez espada 1-4 veces/semana	1,48	1,07	2,06	0,017
Caballa/Chicharro ocasional	0,89	0,65	1,22	0,491
Caballa/Chicharro 1-4 veces/semana	0,75	0,41	1,36	0,350
Otro ocasional	1,05	0,50	2,23	0,880
Otro 1-4 veces/semana	0,78	0,47	1,30	0,353

Nivel de significación $p < 0,05$

Tabla 31. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo del pescado azul con p significativa y latas de pescado azul sobre la concentración de Hg.

Pescado azul con p <0,05 y latas de pescado azul	Odds ratio	IC 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Sardinias/Boquerones ocasional	1,24	1,02	1,52	<i>0,031</i>
Sardinias/Boquerones 1-4 veces/ semana	1,18	0,913	1,55	<i>0,196</i>
Emperador/ Pez espada ocasional	1,23	0,01	1,50	<i>0,038</i>
Emperador/ Pez espada 1-4 veces/semana	1,47	0,10	1,96	<i>0,008</i>
Lata Atún/Bonito ocasional	1,25	0,00	1,56	<i>0,043</i>
Lata Atún/Bonito 1-4 veces/semana	1,16	0,928	1,45	<i>0,187</i>
Lata Sardina/Boquerón ocasional	1,09	0,839	1,42	<i>0,500</i>
Lata Sardina/Boquerón 1-4 veces/semana	0,99	0,702	1,41	<i>0,995</i>

Nivel de significación p<0,05

Tabla 32. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto del marisco sobre la concentración de Hg.

Marisco	Odds ratio	IC 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Calamar/Pulpo/Sepia ocasional	1,08	0,876	1,345	0,447
Calamar/Pulpo/Sepia 1-4 v/semana	1,73	0,937	3,203	0,079
Mejillones/Almejas ocasional	1,35	1,049	1,759	0,020
Mejillones/Almejas 1-4 veces/semana	1,39	0,510	3,824	0,512
Gambas/Langostinos ocasional	0,94	0,762	1,173	0,612
Gambas/Langostinos 1-4 v/semana	1,27	0,705	2,297	0,419
Otro marisco	0,87	0,513	1,485	0,615

Nivel de significación $p < 0,05$

Tabla 33. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo del marisco con p significativa y latas de marisco sobre la concentración de Hg.

Marisco con p <0,05 y resto de marisco	Odds ratio	IC 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Mejillón/Almeja ocasional	1,32	1,000	1,762	<i>0,049</i>
Mejillón/Almeja 1-4 veces/semana	1,45	0,494	4,278	0,493
Lata mejillón ocasional	1,16	0,883	1,544	0,2752
Lata mejillón 1-4 veces/semana	0,96	0,630	1,490	0,887
Lata otro ocasional	0,82	0,547	1,253	0,370
Lata otro 1-4 v/semana	0,76	0,264	2,214	0,619

Nivel de significación p<0,05

Tabla 34. Análisis multivariado de regresión logística. Efecto de los ahumados y otros sobre la concentración de Hg.

Ahumados y otros	Odds ratio	IC 95%		<i>p</i>
		Límite inferior	Límite superior	
De salmón/trucha ocasional	1,04	0,784	1,381	0,778
De salmón/trucha 1-4 veces/ semana	1,28	0,610	2,693	0,509
Otros ahumados ocasional	0,98	0,559	1,744	0,967
Otros ahumados 1-4 veces/semana	1,14	0,319	4,067	0,838
Palitos de cangrejo ocasional	1,04	0,816	1,336	0,726
Palitos de cangrejo 1-4 veces/semana	1,12	0,715	1,759	0,614
Surimi ocasional	0,94	0,579	1,548	0,827
Surimi 1-4 veces/semana	1,06	0,570	1,979	0,846

Nivel de significación $p < 0,05$

Tabla 35. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo final.

Modelo final	Odds ratio	IC 95%		<i>p</i>
		Límite inferior	Límite superior	
Emperador/ Pez espada ocasional	1,26	1,035	1,534	<i>0,021</i>
Emperador/ Pez espada 1-4 v/semana	1,51	1,144	2,002	<i>0,004</i>
Lata Atún/Bonito ocasional	1,28	1,041	1,583	<i>0,020</i>
Lata Atún/Bonito 1-4 veces/semana	1,20	0,979	1,486	<i>0,077</i>
Mejillón/Almeja ocasional	1,20	0,963	1,495	<i>0,103</i>
Mejillón/Almeja 1-4 veces/semana	1,44	0,560	3,742	<i>0,441</i>

Nivel de significación $p < 0,05$

En la siguiente tabla vemos como para el consumo de pescado tanto ocasional como 1-4 veces a la semana hay una p estadísticamente significativa.

Tabla 36. Análisis multivariado de regresión logística. Modelo consumo de pescado semanal.

Consumo de pescado	Odds ratio	IC 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
Consumo ocasional	1,25	1,005	1,556	0,044
Consumo 1-4 veces/semana	1,58	1,178	2,132	0,003

Nivel de significación $p < 0,05$

VII.DISCUSIÓN

VII.DISCUSIÓN

Diversos autores han estudiado si la toxicidad y toxicocinética por metales, incluido el mercurio, está influida por características sociodemográficas como edad, género y otras, hábitos alimenticios y exposición concomitante a otros agentes(149,150).

Teniendo esto en cuenta hemos analizado en una población infantil los niveles de mercurio y su relación con los siguientes ítems: edad, género, nacionalidad, nivel académico de los padres, peso, hábitos relacionados con el consumo de pescado y su relación con el selenio dada la importancia de este elemento traza en la patogenia de la toxicidad por mercurio (5,151).

1.NIVELES DE MERCURIO EN SANGRE Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

España es un país con elevado consumo de pescado y uno de los que presenta unos mayores niveles de mercurio en sangre según diferentes estudios poblacionales (30)

La media de los niveles de mercurio en nuestro estudio fue 3,66 $\mu\text{g/L}$ (DE: 4,05 $\mu\text{g/L}$)y la mediana 2,20 $\mu\text{g/L}$ (RIC: 1,09-4,455 $\mu\text{g/L}$). La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos recomendó un límite de metilmercurio en el pelo < 1 $\mu\text{g/g}$ y en sangre de 5,8 $\mu\text{g/L}$ (5,152). Se calcula que el MeHg constituye el 90% del mercurio total en sangre y por tanto se correspondería con 6,4 $\mu\text{g/L}$ de mercurio total en sangre(20).

La concentración máxima de mercurio encontrada en nuestro estudio fue de 19,8 $\mu\text{g/L}$, muy por encima de los límites recomendados. Este caso correspondía a un niño de 30 meses que en el cuestionario EMERINFA® quedaba reflejado un consumo de pescado de 3 días a la semana y al menos una vez a la semana emperador o atún. Tras unas recomendaciones dietéticas,

a los 4 meses de la primera extracción se realizó una nueva que mostró una concentración de mercurio en sangre que había disminuido hasta $2,1\mu\text{g/L}$. El 18,9 % de los niños tenía concentraciones de mercurio en sangre superiores al límite establecido por la EPA(152).

En nuestro grupo hemos analizado la concentración de mercurio en sangre, que es mejor para determinar exposición reciente al metal mientras que, la concentración en el pelo refleja una exposición mantenida. Muchos estudios en niños son en el pelo por la comodidad en la obtención de las muestras. Existe un factor de conversión para transformar la concentración en sangre en la equivalente en el pelo, indicado por la OMS, según el cual la concentración de metilmercurio en pelo es 250 veces la de la sangre(2,20). Si aplicamos el factor de conversión indicado por la OMS, los niveles de metilmercurio en pelo de nuestro estudio serían de $0,92\mu\text{g/L}$ (RIC: $0,27-1,14\mu\text{g/L}$).

En la tabla 37 se detallan algunos estudios nacionales e internacionales hechos en niños (153–176). En el proyecto español Infancia y Medio Ambiente (INMA) se analizó el mercurio en sangre del cordón umbilical, siendo la media geométrica de mercurio total en sangre de cordón de $8,2\mu\text{g/L}$, encontrando un 64% de niños que superaron la recomendación de la EPA de $5,8\mu\text{g/L}$ de metilmercurio o $6,4\mu\text{g/L}$ de mercurio total (152). En Sabadell fue hallada la media geométrica más baja ($6,3\mu\text{g/L}$), siendo la más alta de $10,8\mu\text{g/L}$ en Asturias (153,177). Los niveles de mercurio hallados en el proyecto INMA son semejantes a las halladas en países como Taiwan, Japón o Polinesia, en los cuales el consumo de pescado es elevado, y sin embargo inferiores a los niveles encontrados en otros países como Estados Unidos, Suecia o Canadá(119). Freire et al. encontraron en un estudio realizado en Granada en cabello una media geométrica de $0,96\mu\text{g/g}$ (IC 95%: $0,76-1,20$)(81)

En estudios realizados en República Checa encontraron niveles más bajos que los hallados en España, en el de Batariova et al. (2006)

(157)mediana de los niveles en sangre fue de 0,42 $\mu\text{g/L}$ (RIC: 0,26-0,66), muy por debajo de nuestros hallazgos. Puklova (158)y Hrubá (159)obtuvieron una mediana de 0,35 $\mu\text{g/L}$ y 0,21 $\mu\text{g/L}$ respectivamente. En un estudio en cabello realizado por Benes et al (156), la mediana fue de 0,19 $\mu\text{g/L}$ (RIC: 0,1-0,31). Los estudios alemanes de Seifert et al (160)en sangre y Pesch et al (161)en cabello, mostraron una mediana de 0,4 $\mu\text{g/L}$ y 0,18 $\mu\text{g/g}$ respectivamente. En Bélgica en un estudio en cabello hecho por Pirard et al. (163) se obtuvo una mediana de 0,24 $\mu\text{g/g}$ (RIC: 0,12-0,3). Como se puede apreciar todos ellos presentaban concentraciones de mercurio menores que los de nuestro estudio. También los niveles de mercurio de nuestro estudio son mayores que los observados en Estados Unidos, así en el estudio realizado en sangre (Biomonitoring Summary/Mercury CDC 2013) (168) los niveles de mercurio obtenidos fueron una mediana máxima de 0,41 $\mu\text{g/L}$ y una mínima de 0,2 $\mu\text{g/L}$, niveles por debajo de los encontrados por nosotros. Los estudios canadienses en sangre de Wong et al (165)y en pelo de Tian et al(166)y el de Corea de Kim et al. (171) también muestran niveles de mercurio inferiores a los encontrados en nuestro trabajo.

En otros países, como la Guayana Francesa (170), en la parte brasileña del Amazonas (169), o en Japón se han observado concentraciones de mercurio más elevadas que en España y que en nuestro trabajo. En el estudio de Murata et al (172) en cabello encontraron una media geométrica de 1,64 $\mu\text{g/g}$ (0,45-6,32).

Tabla 37. Concentración de mercurio en sangre y cabello en población infantil. Modificado de González-Estecha et al(2).

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica analítica	MERCURIO MA(DE)*MG**/ Mediana (RIC)***	Factores asociados
EUROPA									
<i>REPÚBLICA CHECA</i>									
Benes B et al. 2003(156)	Local	1994-2001	Transversal	3556	9	CABELLO	Amalgama y AAS AMA 254	0.20 µg/g**/ 0.19 (0.1-0.31)***	
Batariova A et al. 2006(157)	Nacional	2001-2003	Transversal	333	8-10	SANGRE	Amalgama y AAS	0.42 µg/L *** (0.26-0.66)/	

							AMA 254	0.43 µg/L **	
Puklova et al. 2010(158)	Nacional	2008	Transversal	198 316	8-10	SANGRE PELO	Amalgama y AAS (AMA 254)	0,35 µg/L *** 0,18 µg/g****	Asociación del Hg con el consumo de pescado
Hrubá et al. 2012(159)	Local (Praga)	2007- 2008	Transversal	21	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS(DMA80)	0.21 µg/L **	
ALEMANIA									
Seifert B et al.2000(160)	Nacional (GerES II)	1990- 1992	Transversal	736	6-14	SANGRE	ICP- MS	0.4 µg/L *** / 0.33** IC95% (0.31- 0.35) µg/L	Consumo de pescado

Pesch A et al.2002(161)	Local	2002	Transversal	245	8-10	CABELLO	CVAAS	0.18 µg/g (0.06-1.7)**	
								0.18 µg/g ***	
GRECIA									
								Hg-total: 1.36µg/g	Consumo de pescado
Gibicar et al. 2006(162)	Local	2005	Transversal	246	< 5	CABELLO	CVAAS	(Rango:0.046 - 17.5)**	
								MeHg: 1.07 (Rango:0.031-16.2) ** µg/g	
BÉLGICA									

Pirard et al. 2014(163)	Nacional	2011- 2012	Transversal	129	6-11	CABELLO	CVAA	0,24 (0,12-0,3) µg/g ***	Consumo de pescado
CROACIA									
Hrubá et al. 2012(159)	Local (Koprivnica)	2007- 2008	Transversa 1	52	7-14	SANGRE	CVAFS	0.44 µg/L **	
POLONIA									
Hrubá et al. 2012(159)	Local (Wroclaw)	2007- 2008	Transversal	30	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA- 80)	0.12 µg/L **	
ESLOVAQUIA									
Hrubá et al. 2012(159)	Local (Ban, Bystrica)	2007- 2008	Transversal	57	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA- 80)	0.52 µg/L **	

ESLOVENIA									
Hrubá et al. 2012(159)	Local (Ljubljana)	2007- 2008	Transversal	45	7-14	SANGRE	CVAFS		0.94 µg/L **
SUECIA									
Hrubá et al. 2012(159)	Local (Landskrona)	2007- 2008	Transversal	41	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA-80)		0.43 µg/L **
ITALIA									
Deroma et al. 2013(164)	Local	2001- 2007	Longitudinal	77	Al nacer 7	CABELLO	CVAAS	0,9 (0,5-1,5)µg/g***	Consumo de pescado 0,42 (0,28-0,70) µg/g***
ESPAÑA									

Freire C et al. 2010(81)	Local (Granada)	2002- 2006	Longitudinal	72	Prescolares 4 años	CABELLO	Amalgama y AAS (AMA 254)	0.96 µg/g** (IC 95%: 0.76- 1.20)	Consumo de pescado Asociación negativa con función cognitiva
Díez S et al Proyecto INMA. 2009(81)	4 cohortes (Madrid, Sabadell, Menorca, Rivera del Ebro)	2008	Longitudinal	Total: 218	Recién nacido Prescolares 4 años	CABELLO	Amalgama y AAS (AMA 254)	0.94 (0.19-5.63)* µg/g	Sexo, Edad. Consumo de pescado
Llorente MT et al.2011(155)	Local (Madrid)	2008- 2010	Transversal	472	0-18 años	CABELLO	CVAAS	(0-5 a.): 0.53 µg/g***	Consumo de pescado

								(6-10 a.) 1.01µg/g***	
								(11- 15a.)1.56µg/g***	
								(>15 a.) :0.93µg/g***	
Llop et al. 2014(154)	Local (Valencia)	2008- 2010	Longitudinal	580	4 años	CABELLO	Amalgama y AAS (AMA 254)	1,10 IC95%: 1,02- 1,19 µg/g**	Consumo de pescado
AMÉRICA									
<i>CANADÁ</i>									
Wong SL et al. 2009(165)	Nacional	2007- 2009	Transversal	2678	6-19	SANGRE	ICP- MS	0.31 µg/L ** IC95%	

										(0.23-0.43)µg/L	
Tian et al. 2011(166)	Local (Inuit de Nunavut)	2007- 2008	Transversal	361	3-5	CABELLO	Amalgama y AAS (MA- 2000)	(3 a.) 0,91 (0,29- 1,98) µg/g *** (4 a.) 0,58 (0,22- 1,77) µg/g *** (5 a.) 0,74 (0,23- 1,97) µg/g ***	Asociación con consumo de pescado y adultos del mismo domicilio Diferencias según la región.		
EE. UU.											
McDowell MA et al. 2004(167)	Nacional (NHANES)	1999-2000	Transversal	838	1-5	CABELLO	CVAAS	0.11 µg/g *** No consumen 0.08 µg /g*** 3 ó + veces/mes : 0.14 µg/g***	Consumo de pescado		

Biomonitoring Summary/Mercury. CDC 2013(178)	Nacional (NHANES) Población general	2003-04		856				0.40 µg/L ***/0.419 IC95% (0.23-0.43)**	Consumo de pescado
		2005-06		934					
		2007-08	Transversal	6-11	1011	SANGRE	ICP-MS	0.41***	
		2009-10			1009			0.38*** 0.36***	
Biomonitoring Summary/Mercury CDC 2013(178)	Nacional (NHANES)	2003-04						0.3 µg/L***	Consumo de pescado
		2005-06	Transversal	1-5		SANGRE	ICP- MS	0.2 µg/L***	
		2007-08						0.2 µg/L***	
		2009-10						0.3 µg/L***	
Gump et al. 2012(88)	Local	No especificado	Transversal	100	9-11	SANGRE	ICP-MS	0,77 (1,28)*	Asociación con consumo de

(Nueva York)	pescado e inflamación
--------------	-----------------------

BRASIL								
Marques et al. 2007(169)	Local Amazonia	2000-2005	Longitudinal	82	Recién nacido 6 meses 36 meses	CABELLO CVAAS	2.4 µg/g * (3.0) 3.8 µg/g (5.5)* 2.6 µg/g (3.7)*	Consumo de pescado
GUAYANA FRANCESA								
Cordier et al. 2002(170)	Nacional	1997	Transversal	378	6 meses a 6 años	CABELLO CVAAS	10,2 µg/g** (en Upper Maroni) 6,5 µg/g ** (e n Camopi)	Pescado muy contaminado por actividad minera de extracción de oro

1,4 µg/g ** (en
Awala)

ECUADOR

Hrubá et al. 2012(159)	Local (Camilo Ponce Enríquez)	2007- 2008	Transversal	69	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA- 80)	3,23 µg/L **	Zonas mineras de extracción de oro
---------------------------	--	---------------	-------------	----	------	--------	--------------------------------	--------------	---------------------------------------

ÁFRICA

MARRUECOS

Hrubá et al. 2012(159)	Local (Fez, Sefrou)	2007- 2008	Transversal	39	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA- 80)	0,31 µg/L **	
---------------------------	---------------------------	---------------	-------------	----	------	--------	--------------------------------	--------------	--

ASIA									
COREA									
Kim S.A et al. 2008(171)	Nacional	2006	Transversal	114	< 6 meses >= 60 meses	CABELLO	CVAAS	0.74 µg/g * 0.62 µg/g *** 0.59(0.47- 0.89)µg/g**	Consumo de pescado
JAPÓN									
Murata K et al. 2004(172)	Local	2002- 2003	Transversal	327	7 años	CABELLO	CVAAS	1.64 µg/g *(0.45- 6.32)	Consumo de pescado
CHINA									
Zhang L et al. 2006(173)	Local	2004	Transversal	13	1-15	CABELLO	CVAAS	0.59 (0,54)µg/g *	

Hrubá et al. 2012(159)	Local (Guiyang))	2007- 2008	Transversal	29	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA- 80)	2,45 µg/L **	
ARABIA SAUDÍ									
Al-Saleh et al. 2011(174)	Local	2007- 2008	Transversal	171	5-15	CABELLO	CVAAS	0,45 (1,15) µg/g *	Asociación con amalgamas dentales

Abreviaturas de las tablas: MA (DE)= Media aritmética (desviación estándar). MG= media geométrica. RIC= rango intercuartílico. IC95%= intervalo de confianza 95%. AAS: espectrometría de absorción atómica. ICP-MS= espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción. CVAAS= espectrometría de absorción atómica con vapor frío. CVAFS= Espectrometría atómica de fluorescencia con vapor frío. ETAAS: espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica. DRC= celda de reacción dinámica. GC= cromatografía de gases

En cuanto a las diferencias por género los estudios sobre la diferente susceptibilidad en varones o mujeres, no han resultado del todo concluyentes. De manera que en la intoxicación de Iraq las mujeres expuestas en edad adulta resultaron más afectadas que los hombres, pero en otro estudio realizado en Canadá no se encontraron diferencias en adultos menores de 40 años (5). En un estudio experimental con ratas se vio que las hembras tenían un aclaramiento más rápido y una concentración mayor en riñón y cerebro (179).

En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al distribuir por sexos, aunque la concentración media fue algo más alta en niños con un valor de $4,10\mu/L$. Las diferencias parecen estar en relación con el momento de la exposición, así, en algunos estudios epidemiológicos en edad infantil se ha visto que los niños son más susceptibles que las niñas cuando la exposición es a una edad temprana (180).

No hemos encontrado una relación clara entre la edad de los niños y la concentración de mercurio, sin embargo, al dividir por grupos etarios vemos que el aumento de mercurio es significativo cuando comparamos niños de un año o menos con el grupo de 5-10 años ($p < 0,019$) y 10-15 años ($p < 0,029$), es decir que se produce el fenómeno de bioacumulación pero hace falta tiempo probablemente porque los niños más pequeños consumen menos pescado de acuerdo con las pautas habituales de introducción progresiva de alimentos en la dieta.

Teniendo en cuenta la nacionalidad, no se han hallado diferencias significativas entre los niños españoles y los extranjeros. Quizá por no haber diferencias culturales en cuanto a hábitos alimentarios en ambos grupos.

El nivel académico de los padres puede ser un reflejo de la importancia que éstos concedan a una dieta saludable y de las posibilidades económicas para consumir pescado. En un estudio realizado en Suecia en adolescentes se observó que el nivel educativo de los padres era mayor en los adolescentes con una mayor ingesta de pescado(181). En otro trabajo realizado en Valencia,

Martínez et al. vieron que el nivel educativo de las madres influía de forma significativa en la cantidad de pescado y marisco consumido (182).

El nivel educativo más frecuentemente encontrado en los padres en general fue el de estudios secundarios, 28,2% de las madres y 33,6% de los padres. Cuando se tiene en cuenta el nivel educativo de las madres encontramos una diferencia significativa en las concentraciones de mercurio, siendo menores en aquellos casos cuyas madres tenían menor nivel cultural con una mediana de 0,85 µg/L. Esto se puede explicar por un menor consumo de pescado en este grupo no cumpliendo las recomendaciones existentes a este respecto, bien por razones económicas o por razones de desconocimiento.

El incluir una cantidad adecuada de pescado en la dieta ha demostrado numerosos beneficios para la salud y diversos autores han encontrado un beneficio claro en el rendimiento académico de los niños sanos. Así en el estudio realizado en Holanda por RHM de Groot et al. en adolescentes sanos, vieron que el consumo de pescado se asoció a un mejor nivel de vocabulario y rendimiento académico en general (183).

Algunos autores plantean la posibilidad de que la obesidad sea un factor de riesgo para la exposición al metilmercurio (61,184). Desde un punto de vista experimental Vahlter et al. (185) observaron que los monos con mayor peso tenían más metilmercurio y mercurio inorgánico en el cerebro. En el estudio de Jeon et al (186) realizado en Corea en adultos se vio que los participantes con niveles de mercurio más elevados medidos en uñas, tenían una mayor prevalencia de obesidad. En nuestro estudio, sin embargo, no hemos encontrado diferencias en cuanto a peso.

2. ASOCIACIÓN DEL METILMERCURIO CON SELENIO

Los elementos traza esenciales: hierro (Fe), cobre (Cu), zinc (Zn) o selenio (Se), modulan la toxicidad por metales debido a que comparten características químicas similares (187,188), existiendo entre ellos una compleja interacción que influye en la toxicidad del mercurio por diversos mecanismos.

En nuestro estudio hemos analizado la interrelación con el selenio ya que fue con este con el que encontramos una asociación más significativa: correlación de niveles de mercurio con selenio (Rho Spearman 0,292, $p < 0,001$). Además, al asociar niveles de selenio con concentraciones mayores de mercurio observamos una asociación débil pero muy significativa.

Los niveles de selenio varían mucho en los distintos países dependiendo de factores como la ingesta, el contenido en el suelo, la presencia de otros iones y el pH entre otros (5)

En nuestra serie obtuvimos una media de selenio de 69,34 $\mu\text{g/L}$ (DE 13,87 $\mu\text{g/L}$) $\mu\text{g/L}$, y mediana de 70,00 $\mu\text{g/L}$ (RIC 61,00-78,00 $\mu\text{g/L}$), valores similares a los encontrados en Europa por Pawel Gac et al. (189) en el que los niveles medios de selenio fueron 76,75 $\mu\text{g/L}$ en un estudio realizado en Polonia.

En otro estudio realizado en la Amazonia brasileña por Claudia M Vega et al. (190), los niveles en una población entre 5-16 años oscilaron entre 149 $\mu\text{g/L}$ y 79 $\mu\text{g/L}$ en una región y entre 79 $\mu\text{g/L}$ y 53 $\mu\text{g/L}$ en otra.

En el estudio de MT Llorente et al (191) realizado en mujeres embarazadas en la Comunidad de Madrid, encontraron una media de niveles de mercurio total de 2,89 $\mu\text{g/L}$ y de selenio de 73,06 $\mu\text{g/L}$. Estos autores también encontraron una asociación positiva entre Hg y Se en el suero.

Ya hemos mencionado anteriormente las interacciones complejas entre MeHg y Se. La interacción entre estos dos elementos puede actuar como

[Escriba aquí]

potencial protector de la toxicidad del MeHg (41) antagonizando algunos de los efectos adversos del mercurio formando complejos selenio-metilmercurio menos tóxicos (76,192,193). La formación de estos complejos también ha sido descrita en un estudio realizado con la técnica Nanosim en ballenas varadas en las costas y se ha postulado su posible efecto protector frente al mercurio (194,195).

Otra vía por la que el selenio se considera protector es porque la selenoneína (compuesto que contiene Se) está presente en el pescado, sobre todo en el atún y caballa y tiene una gran actividad anti-radicales libres (5). En concentraciones menores, la selenoneína, también se encuentra en el calamar y la tilapia (196).

Sin embargo, no todas las interacciones Se-Hg tiene un papel protector. De manera que la formación de complejos con la selenocisteína (MeHg-selenocisteína o pseudometionina) deplecciona los niveles de Se necesarios para la biosíntesis de selenoenzimas (vía ausencia de SeCys) y por tanto disminuye su efecto antioxidante (197). Por otra parte, Se y Hg tienen gran afinidad para unirse a grupos -SH (tiol) y sulfuro (S), de manera que incluso determinado nivel de Se en el pescado puede resultar tóxico (197).

Para que el selenio sea protector, al formarse los complejos Se-Hg debe de existir un pool suficiente de selenio para mantener la biosíntesis de selenoenzimas.

Esto ha llevado a autores como Ralston et al. (197) a proponer que la toxicidad del MeHg no se puede predecir por los niveles tisulares sino por la presencia tanto de selenio como de MeHg, indicando la necesidad de reflejar la ingesta de selenio a la hora de evaluar los riesgos potenciales de la exposición al MeHg. Hay consenso en que cuando hay una relación molar Se:Hg menor de 1 puede ocurrir toxicidad por mercurio y un exceso de selenio confiere protección hasta un punto, no determinado todavía, en que resulta tóxico.

La mayoría de las especies de pescado tiene una relación Se:Hg >1 aunque hay una gran variabilidad intra e inter-especies (56,135).

En nuestra serie los niveles de selenio fueron más uniformes que los de mercurio.

Destacar que el rango entre elemento esencial-tóxico es muy estrecho. El nivel máximo de ingesta de selenio recomendado es 400 μ /día (198). La OMS recomienda una dosis diaria de selenio de 55 μ gramos para adultos y de 25 μ gramos para niños (199). El uso de suplementos de selenio para prevenir diversas enfermedades está sujeto a controversia y requiere estudios para realizar recomendaciones oportunas (199)

La gran afinidad del mercurio por el selenio ha hecho que se sugiera que la interacción entre ambos se realiza mediante un mecanismo de “co-secuestro” (56). En nuestro estudio vemos como hay una asociación entre los niveles de selenio y mercurio con una Rho de Spearman 0,292 estadísticamente significativa que se mantiene también con significación estadística cuando se compara la diferencia de medias de selenio con niveles de mercurio bajos y altos. Ambos elementos interactúan de forma recíproca a distintos niveles, de manera que si aumenta el contenido en metilmercurio aumenta también el selenio de los pescados consumidos, aunque difiere según las especies. El emperador, por ejemplo, presenta más metilmercurio y menos selenio que el atún por lo que la toxicidad es mayor (5).

Como vemos son necesarios estudios para aclarar esta compleja relación entre metilmercurio y selenio para así poder realizar recomendaciones pertinentes.

Destacar que en nuestra serie determinamos la hemoglobina en todos los niños resultando en todos normal, salvo en uno, que se excluyó del estudio. La hemoglobina también es un ligando importante para el mercurio debido a la presencia de grupos -SH (56). Como se ha descrito que los procesos

inflamatorios disminuyen la concentración de selenio pues es un reactante de fase aguda negativo (88), medimos los niveles de proteína C reactiva y ferritina para descartar la presencia de inflamación.

3.CONSUMO DE PESCADO Y CONCENTRACIÓN DE MERCURIO

La toxicidad del metilmercurio depende de la frecuencia de consumo, tamaño de las raciones y tipo de especie.

España es un país con un consumo elevado pescado (5). En la población estudiada la media de consumo de pescado fue de 2,37 veces por semana. En algunos estudios publicados en la literatura la merluza es el más consumido seguida del atún enlatado (5). Estos datos coinciden con los nuestros en los que el pescado blanco más frecuentemente consumido fue la merluza/fletán (58,2% lo consumían 1-2 veces/semana) y del azul las latas de atún/bonito con un 32,85% de niños que las consumían 1-2 veces/semana. Cabe destacar que el consumo de emperador o pez espada fue del 10,4%, siendo este como veremos el que mayor contenido en metilmercurio tiene y la caballa que es el que menos metilmercurio tiene figura a la cola del consumo de pescado azul con un 3% de la población tomándola 1-2 veces por semana.

Existe una correlación positiva estadísticamente significativa ($Rho\ 0,33$; $p<0,001$) entre el consumo de cualquier tipo de pescado semanal y los niveles de mercurio en sangre. Esta correlación es mayor cuando se analiza el pescado azul y dentro de este cuando se trata del emperador o pez espada confirmando su mayor contenido en metilmercurio: pescado de gran tamaño y gran depredador con efecto de bioacumulación.

Estos datos concuerdan con otros estudios como el realizado en la Comunidad de Madrid entre 2008 y 2009 en el que los autores encontraron diferencias significativas entre el mercurio, en este caso medido en el pelo, entre el grupo que no consumía pescado (mediana de $0,68\ \mu\text{g/g}$) y los que

consumían más de 4 veces a la semana (mediana de 2,34 $\mu\text{g/g}$). La mediana de los que consumían pescado entre 1-2 veces/semana fue de 0,85 $\mu\text{g/g}$ (RIC 0,43-1,38) y la de los que lo hacían 3-4 veces/semana fue de 1,09 $\mu\text{g/g}$ (RIC 0,63-1,75 (155).

Nuestros datos también se asemejan a los datos obtenidos en el Proyecto INMA. En este estudio la media geométrica de las concentraciones de mercurio total en sangre de cordón umbilical de 1883 pares mujeres-niño fue de 8,2 $\mu\text{g/L}$, atribuyendo este dato al consumo de atún rojo, bonito o emperador durante el embarazo. La asociación entre MeHg y el consumo de pescado también se encontró en los datos de concentración de mercurio obtenidos del cabello de preescolares de las diferentes cohortes estudiadas (Menorca, Ribera de Ebro y Granada. También ha sido publicada la correlación existente entre el consumo de pescado en 580 niños de 4 años incluidos en el Proyecto INMA y su concentración de mercurio en cabello, observando una mediana de mercurio en cabello de 1,12 $\mu\text{g/g}$ (RIC 0,61-1,99) y una diferencia con el obtenido en la sangre del cordón umbilical al nacimiento de 1,86 (DE 2,89 $\mu\text{g/g}$ (119,120,153,154). En el estudio de Freire en Granada también se encontró correlación entre la concentración de mercurio y el consumo de pescado (81).

Igualmente, diversos autores de estudios internacionales en población infantil han relacionado la concentración de mercurio con el consumo de pescado. Entre ellos Puklova et al. en la República Checa(158), Seifert et al. en Alemania(160), Gibicar et al. en Grecia(163), Pirard et al. en Bélgica(163), Deroma et al. en Italia(164), Tian et al. en Canadá(166), en Estados Unidos McDowell et al.(167), el estudio del CDC de 2013, y Gump et al.(88,169), Marques et al. en Brasil(169), Cordier et al en la Guayana Francesa(170), Kim et al. en Corea(171) y Murat et al. en Japón (172).

Si partimos de la hipótesis de que a mayor consumo de pescado mayores niveles de metilmercurio, hay que tener en cuenta que esto no se cumple para todas las especies.

La merluza, según estudios publicados, se considera que tiene poco mercurio (5). En nuestro estudio cuando analizamos la asociación entre consumo de distintos tipos de pescado blanco y concentración de mercurio, los niños que consumen merluza/fletán, que es el pescado blanco más frecuentemente consumido, no presentan niveles significativamente mayores que los que no lo toman nunca. Por otra parte, en otro artículo publicado sobre “Contaminantes químicos en pescado y marisco consumido en Cataluña” se observó un aumento en los niveles de mercurio en la merluza que pasaron de 0,09 mg/Kg en 2000 a 0,19 en 2005 (200) siendo estos niveles similares a los datos publicados por el programa de vigilancia de alimentos del País Vasco (201). Y esta concentración de mercurio en la merluza fue mayor que la encontrada en la pescadilla, bacalao, gallo y otros(201–203).

Sin embargo, los datos de nuestro estudio muestran que para el caso de bacalao /pescadilla cuando se consume de 1 a 4 veces por semana los niveles de metilmercurio son 1,25 veces mayores que los que no lo consumen, con significación estadística ($p=0,045$). El estudio EUROTERVIHT del Reino Unido mostró que entre los pescados más consumidos figuraba el bacalao y la mediana de concentración de mercurio en sangre de su población fue de 1,08 $\mu\text{g/L}$ (204), menor que la hallada en nuestra serie (2,20 $\mu\text{g/L}$).

Finalmente, al realizar un análisis multivariado hemos visto que los niños que consumían cualquier tipo de pescado blanco ya sea de forma ocasional o frecuente presentaban un aumento en los niveles de metilmercurio que no resultaron significativos en ningún caso. De hecho, en las recomendaciones del grupo GEPREM-Hg las especies: Merluza de varios tipos, Fletán negro, Gallo, Lubina y Lenguado, entre otras, figuran entre el pescado blanco que se recomienda consumir de forma frecuente (varias raciones/semanales)(1).

En cuanto al consumo de merluza hay que destacar que el grupo GEPREM-Hg incluye la “Merluza de procedencia: Mediterráneo” en el grupo de consumo escaso recomendado (máximo 1 vez por semana). Por tanto, hay que

resaltar la importancia del subtipo de especie a la hora de realizar recomendaciones.

En cuanto al pescado azul, se obtuvieron diferencias en los que tomaban atún y bonito, sardinas/boquerones, salmón/trucha y de forma muy significativa los que tomaban, de forma tanto ocasional como frecuente, emperador/pez espada confirmando un mayor contenido en metilmercurio en este pez que pertenece a los grandes depredadores de niveles altos de la cadena trófica. Siendo esta especie la que mayor contenido en metilmercurio tiene y con estos datos reafirmamos las recomendaciones que restringen su uso en las poblaciones vulnerables. En las guías del grupo GEPREM-Hg está incluido en el apartado de consumo esporádico en adultos (máximo 1-2 veces al mes) y se aconseja evitar en mujeres embarazadas, período de lactancia y niños menores de 14 años (1).

El pescado azul más frecuentemente consumido en lata es el bonito/atún y estos niños tenían niveles significativamente mayores que los que no las tomaban y también ocurre con un nivel de significación menor para el caso de consumo de latas de sardinas /anchoas y mejillones/berberechos.

El atún enlatado presenta un rango amplio de concentraciones de Hg según la especie, tamaño y origen (1). En un estudio realizado en España se vio que de las concentraciones de mercurio en las latas de atún claro fueron más altas que las publicadas previamente (205) y ya estos autores destacaron que la principal dificultad para comparar resultados reside en que muchas veces no se especifican los diferentes tipos de atún analizados. De manera que en las recomendaciones del grupo GEPREM-Hg podemos encontrar que el Atún listado se incluye en el apartado de consumo frecuente (varias raciones semanales), el Atún blanco o bonito del Norte, el Atún claro en lata y el Atún rabil en el apartado consumo moderado (máximo 2 veces por semana), el Atún patudo del Índico, en el grupo de consumo escaso (máximo 1 semanal) y finalmente el Atún patudo del Atlántico y el Atún rojo están incluidos en el grupo

de consumo esporádico en adultos (máximo 1-2 al mes) y se aconseja evitar en población vulnerable.

Con respecto a la caballa/chicharro que son pescados con menor contenido en metilmercurio, en nuestra serie no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de MeHg entre los que no la consumen nunca y los que sí lo hacen. En un estudio realizado en España en latas se encontró una mediana de mercurio mucho más baja en la caballa que en el atún (205) y la caballa está incluida en el apartado: consumo frecuente (varias raciones semanales) del grupo GEPREM-Hg(1).

Todos estos datos son de interés a la hora de hacer recomendaciones en general y en especial para los grupos vulnerables (tipo de pescado, frecuencia de consumo, cantidad) con el objetivo de conseguir un balance entre la potencial toxicidad y los enormes efectos beneficiosos que el consumo de pescado tiene para la salud. De manera que en el caso del pescado azul podríamos recomendar que se potencie su consumo en forma de caballa/chicharro minimizando los riesgos que supone unos niveles altos de mercurio sin renunciar a los efectos beneficiosos del pescado para la salud por ejemplo por su contenido en ácidos grasos Omega 3 y otros.

En cuanto al consumo de marisco en nuestra serie, en general podríamos concluir que el riesgo de aumento de concentración de metilmercurio al consumir marisco es bajo, influido probablemente por el bajo contenido de metilmercurio en el marisco y además un bajo consumo en la población estudiada. Tampoco hemos encontrado asociación con el consumo de preparados de ahumados y otros.

A modo de resumen podemos decir que hay una relación entre el consumo semanal, tanto ocasional como frecuente, de cualquier tipo de pescado y los niveles de metilmercurio en sangre. Esta relación es más

significativa cuanto mayor es el consumo ($p < 0,003$) y que separando por especies la relación es mayor con el pez espada/emperador que es el que más contenido en mercurio tiene y con las latas de atún/bonito que es el más frecuentemente consumido.

Los estudios poblacionales como el nuestro pueden contribuir a elaborar recomendaciones que intenten buscar un equilibrio entre los beneficios que supone, el consumo de pescado para la salud y la toxicidad del metilmercurio.

De esta forma a pesar de ser el pescado la principal fuente de metilmercurio diversos organismos han resaltado los beneficios de su consumo y han elaborado recomendaciones, la EFSA en 2015 concluyó que la limitación del consumo de especies con alto contenido en metilmercurio es la forma más eficaz de obtener los beneficios que el consumo de pescado aporta al buen estado de salud (3).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria recomienda que cada país de la Unión Europea en función de los hábitos de consumo propios, determine la ingesta de pescado idónea para que los niveles de metilmercurio no excedan los beneficios de su consumo y establecen que en niños entre 1 y 9 años, mujeres embarazadas o que pudiesen estarlo se favorezca el consumo de especies bajas en metilmercurio. En mujeres embarazadas o que pudieran estarlo, no se exceda la ingesta semanal tolerable y advierten que los niños regularmente expuestos por encima de la ingesta semanal tolerable sean considerados de riesgo para presentar neurotoxicidad por metilmercurio.

En nuestro medio la creación del Grupo de Estudio para la Prevención de la Exposición al Metilmercurio (GEPREM-Hg), como hemos visto, elaboró una guía de recomendaciones de frecuencia de consumo en función del tipo de pescado y marisco (1) y estableció las siguientes recomendaciones generales: consumir pescado al menos 2 raciones a la semana, elegir pescados con bajo contenido en mercurio, consumir especies variadas, ejemplares pequeños dentro de los límites que marca la ley, raciones pequeñas, limitar el consumo

de especies con alto contenido en mercurio y en la población vulnerable definida como: mujeres embarazadas, período de lactancia y niños menores de 14 años, consumir especies con concentración de mercurio inferior a 0,5 mg/Kg.

Además, en 2015 se publicó un documento de consenso sobre prevención de la exposición al metilmercurio en España (1)

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición publicó en 2019 nuevas recomendaciones para compatibilizar los beneficios del consumo de pescado, minimizando los riesgos (6). Recomienda en la población general: 3-4 raciones semanales variando entre pescados blancos y azules.

En población vulnerable da recomendaciones estrictas sobre el consumo de especies con alto contenido en MeHg: pez espada/emperador, atún rojo, tiburón y lucio. En mujeres embarazadas o que pudiesen estarlo, en período de lactancia o niños menores de 10 años recomienda evitar el consumo de esas 4 especies, y en niños entre 10-14 años limitar su consumo a 120 gramos al mes.

Los estudios poblacionales como el nuestro pueden contribuir a elaborar recomendaciones que intenten buscar un equilibrio entre los beneficios que supone, el consumo de pescado para la salud y la toxicidad del metilmercurio.

4.LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que los datos no pueden extrapolarse a la población general, ya que está realizado en una serie consecutiva de niños que acudieron a la consulta de Pediatría.

Otra limitación es que el procedimiento de encuesta de frecuencia de consumo puede tener un sesgo de respuesta en cuanto a que algunos de los encuestados se hayan sentido más motivados a realizar la encuesta por poseer mayor conocimiento u otras razones, hayan recordado mejor la exposición (sesgo de memoria), o al saber que el consumo de pescado es saludable hayan respondido que consumen más de lo que realmente hacen.

Una de las fortalezas del estudio se refiere a la técnica analítica empleada y a la participación en programas de calidad externos, de manera que esto permite verificar, comparar y asegurar la transferibilidad de los resultados.

Otra fortaleza es haber utilizado para la realización del estudio de concentración de mercurio en sangre total que permite conocer el valor de la concentración en ese momento, frente a otros estudios epidemiológicos que se hacen utilizando como muestra el pelo, que resulta más sencillo de obtener en la población infantil.

Hasta donde nosotros sabemos, este es el único estudio realizado en España donde se analiza la concentración de mercurio en sangre y se compara con otras variables como el selenio en una población infantil.

5. LÍNEAS FUTURAS Y REFLEXIONES

La absorción y biodisponibilidad del mercurio se puede afectar por otros componentes de la dieta como la fibra, vitaminas, los ácidos grasos poliinsaturados (5,61). La importancia de los ácidos grasos en el desarrollo cognitivo y su potencial efecto protector ha sido estudiado por numerosos autores. En cuanto a la fibra, se ha sugerido que puede actuar como quelante del mercurio disminuyendo su absorción en el intestino (5,61,206). Sería interesante estudiar los hábitos en cuanto al consumo de fibra y ácidos grasos poliinsaturados en nuestro grupo.

Los factores genéticos y epigenéticos vía polimorfismos de algunas proteínas que se unen a metales, han ido cobrando importancia como moduladores de la toxicidad del mercurio(64) y podrían ser también objeto de un análisis en el futuro.

Son necesarios más estudios que relacionen niveles de metilmercurio con otros metales y elementos traza y sus posibles implicaciones clínicas.

Es importante realizar valoraciones clínicas, general y neurológica con especial atención a aspectos del neurodesarrollo, cognitivos y conductuales y determinar si hay correlación entre la exposición al mercurio, momento de la misma (prenatal, primeros meses de vida, edad adulta) y cuantía, y los posibles hallazgos patológicos.

Todo esto con el objetivo de contribuir a realizar recomendaciones encaminadas a determinar la frecuencia de consumo de cada tipo de pescado y su cantidad. En definitiva, ajustar los niveles admisibles de metilmercurio y de otros elementos traza, para que su consumo no cause daño a la salud.

Reflexiones

Los datos obtenidos en el estudio confirman la hipótesis de que cuanto mayor es el consumo de pescado por parte de la población estudiada, mayor concentración de mercurio aparece en su sangre. Nuestro trabajo aporta datos útiles para realizar recomendaciones sobre todo en grupos vulnerables.

Aunque el factor de riesgo en la población fue el consumo de pescado, hay que ser cauto a la hora de realizar recomendaciones ya que el pescado es fuente de ácidos grasos poliinsaturados y otros elementos esenciales.

Desde un punto de vista práctico habría que hacer hincapié en que los clínicos tuviesen en cuenta la toxicidad del mercurio y otros metales, y los incluyesen tanto en la anamnesis como en los diagnósticos diferenciales.

La población vulnerable, entre la que se incluyen las embarazadas, debería recibir información suficiente sobre las recomendaciones de consumo de pescado.

El papel del mercurio en el desarrollo del TEA, TADH y otras discapacidades intelectuales debe ser investigado con estudios llevados a cabo para tal fin.

VIII. CONCLUSIONES

[Escriba aquí]

VIII. CONCLUSIONES

1. La media de mercurio en sangre hallada en nuestro estudio fue de 3,66 µg/L (DE: 4,05 µg/L) y la mediana 2,20 µg/L (RIC: 1,09-4,55 µg/L). El 18,9% tenía concentraciones superiores al límite de 5,8 µg/L recomendado por la EPA. Los niveles de mercurio en nuestra población infantil son más altos que los encontrados por otros autores en otros países.

2. La mediana de mercurio en sangre en niños fue de 2,31 µg/L (RIC: 1,11-4,82 µg/L) y en niñas la mediana fue de 2,14 µg/L (RIC 0,94-4,37 µg/L). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas.

3- Al realizar el análisis por grupos de edad la concentración de mercurio en sangre era inferior en el grupo de ≤ 1 año frente a los de 5-10 años ($p < 0,019$) y 10-15 años ($p < 0,029$), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

4. No hay diferencias estadísticamente significativas en la concentración de mercurio en sangre entre los que tenían nacionalidad española y los que no ($p < 0,466$).

5. La concentración de mercurio en sangre fue menor en los hijos cuyas madres tenían menor nivel académico que los de las madres con estudios medios o superiores ($p < 0,013$).

6. La mediana de selenio sérico fue de 70,00 µg/L (RIC: 61,00-78,00 µg/L). Observamos una correlación positiva (Rho 0,292, $p < 0,001$) entre la concentración de mercurio en sangre y la de selenio en suero.

7. La media de consumo semanal de pescado en nuestro estudio fue de 2,37 (DE 1,21) veces a la semana, siendo el pescado blanco más frecuentemente consumido la merluza/fletán (58,2%) y el pescado azul las latas de atún y bonito (32,85%).


8. Existe una correlación positiva ($Rho\ 0,33$, $p<0,001$) entre el consumo de cualquier tipo de pescado semanal y los niveles de mercurio en sangre.
 9. No se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de mercurio entre los consumidores y los no consumidores de merluza/fletán.
 10. La concentración de mercurio en sangre fue más alta en los casos de consumo de emperador/pez espada tanto ocasional ($p<0,021$) como frecuente ($p<0,040$), en relación a los que no consumen.
 11. La concentración de mercurio en sangre fue superior en los consumidores de latas de atún/bonito tanto ocasional ($p<0,020$) como frecuente ($p<0,077$), al compararlo con los no consumidores.
 12. Nuestros datos pueden contribuir para realizar recomendaciones sobre el consumo de pescado, tipo y frecuencia.
-

IX. ANEXOS.

IX. ANEXOS.

Anexo I. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

 Hospital Clínico San Carlos
Salud/2021
Universidad de Madrid

Consentimiento informado:

El objetivo de este estudio es analizar las concentraciones de plomo y mercurio en sangre en niños que acuden a consultas ambulatorias de pediatría del Hospital Universitario San Carlos de Madrid y valorar estos niveles tras la prohibición de uso de este metal en gasolinas y con el consumo de pescado. Para ello se cuantificarán las concentraciones de plomo y mercurio en las muestras de sangre residuales que se le extraigan a los niños que un facultativo determine extracciones sanguíneas para determinar otros parámetros.

La inclusión en el estudio no supone ningún riesgo para la salud de las personas participantes y no altera los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas sobre la muestra de sangre extraída. Dicho estudio tiene fines exclusivamente científicos, asegurándose en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de carácter personal. Los participantes recibirán los resultados de sus concentraciones de plomo y mercurio analizadas en sangre

	SI	NO
• He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• He podido hacer preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido una respuesta satisfactoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• He recibido suficiente información sobre el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• He tenido tiempo suficiente para decidir si deseaba participar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Soy consciente de que mi participación es voluntaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yo, D/Dña con número de DNI

.....
presto libremente mi consentimiento para que mi hijo(a) participe en el estudio.

Fecha:de.....de.....

Firma del participante:

Anexo II. Cuestionario EMERINFA

CUESTIONARIO EMERINFA EXPOSICIÓN AL MERCURIO EN LA INFANCIA

CODIGO NUMÉRICO: | | | | | | | | | |

NORMAS PARA RELLENAR LA ENCUESTA: ¡¡¡LEA ATENTAMENTE!!!

- LEA DESPACIO, LLEGANDO AL FINAL DE CADA PREGUNTA ANTES DE ESCOGER LA RESPUESTA.
- SEÑALE CON UNA CRUZ O SEÑAL (X, V) EN LOS RECUADROS RESERVADOS PARA LAS CONTESTACIONES.
- SEÑALE SOLO 1 RESPUESTA, LA QUE MÁS SE APROXIME AL CONSUMO DE PESCADO DE SU HIJO/A.
- LOS PESCADOS EN LATA Y LOS PREPARADOS DE PAELLA TIENEN PREGUNTAS ESPECÍFICAS.
- NO DEJE SIN CONTESTAR NINGUNA PREGUNTA, SOLO TARDARÁ UNOS POCOS MINUTOS.

CONSUMO DE PESCADO DEL NIÑO/A :

A- PARA COMENZAR, ANOTE CUANTAS VECES AL MES EL NIÑO/A COME PESCADO O

PRODUCTOS DE PESCADO, CALCULADO DE FORMA APROXIMADA Nº DE VECES/MES: | | | | | (5)

B.- PESCADO BLANCO (FRESCO O CONGELADO):

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

B1- MERLUZA, FLETÁN | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

B2- BACALAO, PESCADILLA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

B3- LENGUADO, GALLO | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

B3- LUBINA, DORADA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

B4- OTROS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

C.- PESCADO AZUL (FRESCO O CONGELADO):

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

C1- ATÚN, BONITO | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

C2- SARDINAS, BOQUERONES | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

C3- EMPERADOR/PEZ ESPADA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

C4- CABALLA, CHICHARRO | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

C5- SALMÓN, TRUCHA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

C6- OTROS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

D.- MARISCO Y CEFALÓPODOS (FRESCO O CONGELADO):

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

D1- CALAMAR, SEPIA, PULPO | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

D2- MEJILLONES, ALMEJAS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

D3- GAMBAS, LANGOSTINOS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

D4- OTROS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

E.- PESCADO EN LATA:

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

E1- ATÚN, BONITO | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

E2- SARDINAS, ANCHOAS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

E3- MEJILLÓN, BERBERECHOS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

E4- OTROS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

F.- PESCADO AHUMADO:

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

E1- SALMON, TRUCHA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

E2- OTROS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

G.- SURIMI:

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

G1- PALITOS DE CANGREJO | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

G2- OTROS | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

H.- PESCADO Y MARISCOS PARA PAELLA O SOPA:

CONSUMO MES/SEMANA NUNCA ALGUNA VEZ/MES 1 ó 2 VECES/SEMANA ... 3 ó 4 VECES/SEMANA ... MÁS DE 4 VECES/SEMANA

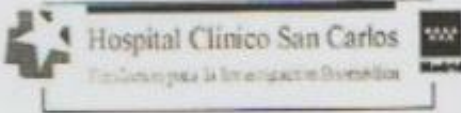
H1- PREPARADO PARA PAELLA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

H2- PREPARADO PARA SOPA | | (1) | | (2) | | (3) | | (4) | | (5)

MUCHAS GRACIAS POR RELLENAR EL CUESTIONARIO CON SINCERIDAD, LE RECORDAMOS EL ANONIMATO DEL MISMO. ROGAMOS LE DÉ UN REPASO PARA VER SI HA COMETIDO ALGÚN ERROR, COMO PONER LA CRUZ O SEÑAL EN LUGAR EQUIVOCADO, SEÑALAR 2 RESPUESTAS EN UNA PREGUNTA, ETC., O SI SE HA SALTADO ALGUNA PREGUNTA SIN CONTESTAR

Observación: Los pescados están agrupados según su contenido en mercurio

Anexo III. Comité de ética.

 <p>Hospital Clínico San Carlos Fundación para la Investigación Biomédica Madrid</p>	Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios C.P. - C.I. 10/183-E 11 de mayo de 2010
---	--

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DÑA M^a DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

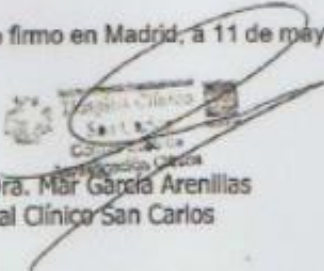
CERTIFICA

Que en el estudio titulado: "*Estudio de los niveles de plomo y mercurio en sangre en niños de la Comunidad de Madrid. Evaluación de la prohibición del uso del plomo en gasolinas y el consumo de pescado*" con código Interno: 10/183-E

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la Dra. Monserrat González-Estecha, del Servicio de Análisis clínicos, del Hospital Clínico San Carlos como Investigadora Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 11 de mayo de 2010



Fdo: Dra. M^a García Arenillas
Hospital Clínico San Carlos

Hospital Clínico San Carlos Coordinación Ensayos Clínicos, 1 ^a N. / C/ Doctor Martín Lagos, s/n. Madrid 28040 Madrid España	Página 0 de 1
Tel. 91 330 38 19 Fax. 91 330 32 99 Correo electrónico: ceic.hcc@salud.madrid.org	

[Escriba aquí]

188

X. BIBLIOGRAFÍA

[Escriba aquí]

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez JJ, Rubio-Herrera MÁ, Martínez-Álvarez JR, Herráiz-Martínez MÁ, et al. Consensus document on the prevention of methylmercury exposure in Spain: Study group for the prevention of Me-Hg exposure in Spain (GEPREM-Hg) [Internet]. Vol. 32, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Elsevier GmbH; 2015. p. 122–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946672X15300043>
2. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Rubio-Herrera MÁn, Martell-Claros N, Trasobares-Iglesias EM, Ordóñez-Iriarte JM, et al. [The effects of methylmercury on health in children and adults; national and international studies]. Nutr Hosp [Internet]. 2014 Nov 1;30(5):989–1007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25365002>
3. AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN (AESAN). Recomendaciones de consumo de pescado (pez espada, tiburón, atún rojo y lucio) debido a la presencia de mercurio. Madrid; 2014.
4. Gonzalez-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Martinez-Garcia MJ, Trasobares-Iglesias EM, Bermejo-Barrera P, Ordonez-Iriarte JM, et al. Metilmercurio: Recomendaciones existentes; métodos de análisis e interpretación de resultados; evaluación económica. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 1];31(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25561094/>
5. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez JJ, Rubio-Herrera MÁ, Ordóñez-Iriarte JM, Trasobares-Iglesias EM, et al. Exposición al metilmercurio en la población general; toxicocinética; diferencias según el sexo, Factores nutricionales y genéticos. Nutr Hosp. 2014;30(5):969–88.
6. AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN (AESAN). Recomendaciones de consumo de pescado por presencia de mercurio. Madrid. 2019. .
7. Andrea Sella. “Elementos - BBC World Service” . England: BBC; 2017.
8. Adela Muñoz. Fascinante Mercurio. Diario de Sevilla. 2008 Sep 15;
9. Carmen Martínez. “La belleza mortal del cinabrio.” Blog del Museo Nacional de Ciencias Naturales. 2018.

10. José Varela. La escala de temperatura de Fahrenheit, el creador de termómetros. 2016 Sep.
11. Museo de la ciencia y el agua. Mercurio: el mensajero de los dioses se hace visible. <http://cienciayagua.org/mercurio-el-mensajero-de-los-dioses-se-hace-visible/>. 2020 May 22;
12. European Space Agency. Todo sobre Mercurio. https://www.esa.int/Space_in_Member_States/Spain/Todo_sobre_Mercurio. 2022 Jan 15;
13. Jordi Pereyra. Dinastías Chinas. Muy Interesante. 2020 Aug 17;
14. Roberto García Fernández. Usos tradicionales y actuales del mercurio y sus compuestos. In: CSIC, editor. El mercurio Sus fuentes de emisión, usos e impactos. Madrid; 2018. p. 13–25.
15. Fernando A Navarro. Florilegio de recomendaciones, dudas, etimologías, errores, anglicismos y curiosidades varias del lenguaje médico. In: Unión Editorial, editor. MEDICINA EN ESPAÑOL, I: LABORATORIO DEL LENGUAJE. 2010.
16. Antón López MA, Martínez tarazona MR. Toxicidad del mercurio y efectos sobre la salud. In: CSIC, editor. El mercurio: sus fuentes de emisión, usos e impactos [Internet]. Madrid; 2018. p. 41–52. Available from: <https://elibro.net/es/ereader/bibliounah/41918?prev=bf>
17. Mackey TK, Contreras JT, Liang BA. The Minamata Convention on Mercury: Attempting to address the global controversy of dental amalgam use and mercury waste disposal. *Science of the Total Environment*. 2014 Feb;472:125–9.
18. Houston MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Oct 31];13(8):621–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21806773/>
19. Yip L, Dart RC, Sullivan JB. Mercury. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposure*. 2nd ed. Philadelphia; 2010. p. 867–79.
20. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. Vol. 36, *Critical Reviews in Toxicology*. 2006. p. 609–62.

21. Țincu RC, Cobilinschi C, Ghiorghiu Z, Macovei RA. Acute mercury poisoning from occult ritual use. *Rom J Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 31];23(1):73–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913479/>
22. Martin G Belson 1 JGSMMP. Case definitions for chemical poisoning - PubMed [Internet]. *MMWR* 2004;54(RR-1):12-3. [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660014/>
23. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: A review of the literature [Internet]. Vol. 2012, *Journal of Environmental and Public Health*. *J Environ Public Health*; 2012 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235210/>
24. Fernandes Azevedo B, Barros Furieri L, Peçanha FM, Wiggers GA, Frizera Vassallo P, Ronacher Simões M, et al. Toxic Effects of Mercury on the Cardiovascular and Central Nervous Systems. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:1–11.
25. Koirala S, Leinenkugel K. Notes from the Field : Acute Mercury Poisoning After Home Gold and Silver Smelting — Iowa, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2015 Dec 18 [cited 2022 Oct 31];64(49):1365–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678598/>
26. Sarikaya S, Karcioğlu O, Ay D, Cetin A, Aktas C, Serinken M. Acute mercury poisoning: A case report. *BMC Emerg Med* [Internet]. 2010 Mar 19 [cited 2022 Oct 31];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20302609/>
27. WHO team. *Exposure to Mercury: a major public health concern, second edition. Preventing disease through healthy environments*. 2021 Apr 8;
28. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health evaluating the risks and the benefits [Internet]. Vol. 296, *JAMA*. *JAMA*; 2006 [cited 2022 Oct 31]. p. 1885–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17047219/>
29. Li P, Feng X, Yuan X, Chan HM, Qiu G, Sun GX, et al. Rice consumption contributes to low level methylmercury exposure in southern China. *Environ Int* [Internet]. 2012 Nov 15 [cited 2022 Oct 31];49:18–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22944358/>

30. Trasobares Iglesias EM. Plomo y mercurio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con factores de exposición. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
31. EFSA NDA (EFSA Panel on Dietetic Products N and A. Scientific Opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. 2014.
32. Mergler D, Anderson HA, Chan LHM, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, et al. Methylmercury Exposure and Health Effects in Humans: A Worldwide Concern. [https://doi.org/10.1579/0044-7447\(2007\)36\[3:MEAHEI\]20CO;2](https://doi.org/10.1579/0044-7447(2007)36[3:MEAHEI]20CO;2) [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Aug 12];36(1):3–11. Available from: [https://bioone.org/journals/ambio-a-journal-of-the-human-environment/volume-36/issue-1/0044-7447_2007_36_3_MEAHEI_2.0.CO_2/Methylmercury-Exposure-and-Health-Effects-in-Humans--A-Worldwide/10.1579/0044-7447\(2007\)36\[3:MEAHEI\]2.0.CO;2.full](https://bioone.org/journals/ambio-a-journal-of-the-human-environment/volume-36/issue-1/0044-7447_2007_36_3_MEAHEI_2.0.CO_2/Methylmercury-Exposure-and-Health-Effects-in-Humans--A-Worldwide/10.1579/0044-7447(2007)36[3:MEAHEI]2.0.CO;2.full)
33. Raquel Ochoa, María V Besada. El mercurio en los seres vivos: contaminación marina, bioacumulación y biomagnificación. In: CSIC, editor. El Mercurio: sus fuentes de emisión, usos e impactos. 2018. p. 27–40.
34. Hong YS, Kim YM, Lee KE. Methylmercury Exposure and Health Effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Oct 31];45(6):353. Available from: [/pmc/articles/PMC3514465/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2214465/)
35. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am J Ind Med* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Oct 31];50(10):757–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17477364/>
36. Abernethy DR, DeStefano AJ, Cecil TL, Zaidi K, Williams RL. Metal impurities in food and drugs. *Pharm Res* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Oct 31];27(5):750–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20217462/>
37. Korea Food and Drug Administration. Hazardous substances- 21 series: what is methylmercury in food? Seoul: Korea Food and Drug Administration. 2007;1–68.
38. Kim DS, Kim GB, Park KH, Kang TS, Lee JH, Nam SH. A study on exposure and health effect of mercury (II) . Incheon: National Institute of Environmental Research. 2006;1–115.

39. Lee C, Cho SD, Chang DS, Shin DH, Oh DH, Wang I, et al. Food safety guidelines for consumer. *Safe Food*. 2006;1(4):31–43.
40. World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [cited 2012 Oct 2]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_922.pdf.
41. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) drug US department for health and human. Toxicological Profile for Mercury Draft for Public Comment [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 30]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html>
42. International Program on Chemical Safety. Environmental methylmercury: health criteria 101. Geneva: World Health Organization; 1990 [cited 2012 Oct 2] Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc101.htm>.
43. Grandjean P, Weihe P, Debes F, Choi AL, Budtz-Jørgensen E. Neurotoxicity from prenatal and postnatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 31];43:39–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681285/>
44. Reich HJ, Hondal RJ. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chem Biol* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2022 Nov 1];11(4):821–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26949981/>
45. Mason RP, Soerensen AL, DiMento BP, Balcom PH. The Global Marine Selenium Cycle: Insights From Measurements and Modeling. *Global Biogeochem Cycles*. 2018 Dec 3;32(12):1720–37.
46. Frączek A, Pasternak K. Selenium in medicine and treatment. *Journal of Elemntology*. 2012 Sep 24;(1/2013).
47. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2022 Nov 1];400(1–3):115–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657851/>
48. Kieliszek M, Błażej S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*. 2016 May 10;21(5):609.

49. Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and Selenoproteins: An Overview on Different Biological Systems. *Curr Protein Pept Sci*. 2014 Jun 8;15(6):598–607.
50. Flohe L, Günzler WA, Schock HH. Glutathione peroxidase: A selenoenzyme. *FEBS Lett*. 1973 May 15;32(1):132–4.
51. Watanabe C, Yin K, Kasanuma Y, Satoh H. In Utero Exposure to Methylmercury and Se Deficiency Converge on the Neurobehavioral Outcome in Mice. *Neurotoxicol Teratol*. 1999 Jan;21(1):83–8.
52. Reed MN, Paletz EM, Newland MC. Gestational exposure to methylmercury and selenium: Effects on a spatial discrimination reversal in adulthood. *Neurotoxicology*. 2006 Sep;27(5):721–32.
53. Newland MC, Reed MN, LeBlanc A, Donlin WD. Brain and blood mercury and selenium after chronic and developmental exposure to methylmercury. *Neurotoxicology*. 2006 Sep;27(5):710–20.
54. Farina M, Aschner M. Glutathione antioxidant system and methylmercury-induced neurotoxicity: An intriguing interplay. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2019 Dec;1863(12):129285.
55. Ralston NVC, Kaneko JJ, Raymond LJ. Selenium health benefit values provide a reliable index of seafood benefits vs. risks. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Sep;55:50–7.
56. Gochfeld M, Burger J. Mercury interactions with selenium and sulfur and the relevance of the Se:Hg molar ratio to fish consumption advice. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021 Apr 28;28(15):18407–20.
57. Liu Y, Ji J, Zhang W, Suo Y, Zhao J, Lin X, et al. Selenium modulated gut flora and promoted decomposition of methylmercury in methylmercury-poisoned rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 Dec 15;185:109720.
58. Takahashi T, Fujimura M, Koyama M, Kanazawa M, Usuki F, Nishizawa M, et al. Methylmercury Causes Blood-Brain Barrier Damage in Rats via Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Oct 31];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118383/>

59. Muhamed PK, Vadstrup S. [Zinc is the most important trace element]. *Ugeskr Laeger*. 2014 Mar 3;176(5).
60. Fonseca M de F, de Souza Hacon S, Grandjean P, Choi AL, Bastos WR. Iron status as a covariate in methylmercury-associated neurotoxicity risk. *Chemosphere*. 2014 Apr;100:89–96.
61. Chapman L, Chan HM. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication. *Environ Health Perspect*. 2000 Mar;108(suppl 1):29–56.
62. Passos CJ, Mergler D, Gaspar E, Morais S, Lucotte M, Larribe F, et al. Eating tropical fruit reduces mercury exposure from fish consumption in the Brazilian Amazon. *Environ Res [Internet]*. 2003 [cited 2022 Nov 1];93(2):123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12963396/>
63. Shim SM, Ferruzzi MG, Kim YC, Janle EM, Santerre CR. Impact of phytochemical-rich foods on bioaccessibility of mercury from fish. *Food Chem*. 2009;112(1):46–50.
64. Basu N, Goodrich JM, Head J. Ecogenetics of mercury: from genetic polymorphisms and epigenetics to risk assessment and decision-making. *Environ Toxicol Chem [Internet]*. 2014 [cited 2022 Nov 1];33(6):1248–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038486/>
65. Barcelos GRM, Grotto D, de Marco KC, Valentini J, Lengert A van H, Oliveira AÁS de, et al. Polymorphisms in glutathione-related genes modify mercury concentrations and antioxidant status in subjects environmentally exposed to methylmercury. *Sci Total Environ [Internet]*. 2013 Oct 1 [cited 2022 Nov 1];463–464:319–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827356/>
66. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, Martin MD, Farin FM. Genetic polymorphisms affecting susceptibility to mercury neurotoxicity in children: summary findings from the Casa Pia Children’s Amalgam clinical trial. *Neurotoxicology [Internet]*. 2014 [cited 2022 Oct 31];44:288–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25109824/>
67. Kojima K, Fujita M. Summary of recent studies in Japan on methyl mercury poisoning. *Toxicology [Internet]*. 1973 [cited 2022 Oct 31];1(1):43–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4203273/>

68. Wakabayashi K, Kakita A, Sakamoto M, Su M, Iwanaga K, Ikuta F. Variability of brain lesions in rats administered methylmercury at various postnatal development phases. *Brain Res* [Internet]. 1995 Dec 24 [cited 2022 Oct 31];705(1–2):267–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821758/>
69. Philbert MA, Billingsley ML, Reuhl KR. Mechanisms of Injury in the Central Nervous System. *Toxicol Pathol*. 2000 Jan 2;28(1):43–53.
70. Fujimura M, Usuki F. Low in situ expression of antioxidative enzymes in rat cerebellar granular cells susceptible to methylmercury. *Arch Toxicol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Oct 31];88(1):109–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23832298/>
71. Hirooka T, Yamamoto C, Yasutake A, Eto K, Kaji T. Expression of VEGF-related proteins in cultured human brain microvascular endothelial cells and pericytes after exposure to methylmercury. *J Toxicol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 31];38(6):837–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24213003/>
72. Gribble MO, Cheng A, Berger RD, Rosman L, Guallar E. Mercury Exposure and Heart Rate Variability: a Systematic Review. *Curr Environ Health Rep* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Oct 31];2(3):304–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231507/>
73. Bergdahl IA, Schütz A, Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Lissner L, et al. Methylmercury and inorganic mercury in serum--correlation to fish consumption and dental amalgam in a cohort of women born in 1922. *Environ Res* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 31];77(1):20–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9593624/>
74. Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Bergdahl IA, Schütz A. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 31];57(3):168–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10480284/>
75. Salonen JT, Seppänen K, Nyyssönen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men.

- Circulation [Internet]. 1995 Feb 1 [cited 2022 Oct 31];91(3):645–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828289/>
76. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh C cheng, Spiegelman D, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Nov 28 [cited 2022 Nov 1];347(22):1755–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12456851/>
 77. Salonen JT, Seppänen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2022 Oct 31];148(2):265–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657561/>
 78. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. In: *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. *Am J Clin Nutr*; 2000 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10617967/>
 79. Castoldi AF, Johansson C, Onishchenko N, Coccini T, Roda E, Vahter M, et al. Human developmental neurotoxicity of methylmercury: Impact of variables and risk modifiers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2008 Jul;51(2):201–14.
 80. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Jul;198(2):209–30.
 81. Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ, Díez S, Vioque J, Ballester F, et al. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environ Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Oct 31];110(1):96–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19909946/>
 82. Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T, Schwartz B. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA* [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2022 Oct 31];293(15):1875–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840862/>
 83. You CH, Kim BG, Jo EM, Kim GY, Yu BC, Hong MG, et al. The relationship between the fish consumption and blood total/methyl-mercury concentration of costal area in Korea. *Neurotoxicology*. 2012 Aug;33(4):676–82.

84. Surkan PJ, Wypij D, Trachtenberg F, Daniel DB, Barregard L, McKinlay S, et al. Neuropsychological function in school-age children with low mercury exposures. *Environ Res* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Oct 31];109(6):728–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464677/>
85. Xue F, Holzman C, Rahbar MH, Trosko K, Fischer L. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Oct 31];115(1):42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17366817/>
86. Valera B, Muckle G, Poirier P, Jacobson SW, Jacobson JL, Dewailly E. Cardiac autonomic activity and blood pressure among Inuit children exposed to mercury. *Neurotoxicology* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Oct 31];33(5):1067–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23227484/>
87. Thurston SW, Bovet P, Myers GJ, Davidson PW, Georger LA, Shamlaye C, et al. Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood? *Neurotoxicology* [Internet]. 2007 [cited 2022 Nov 1];28(5):924–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659343/>
88. Gump BB, MacKenzie JA, Dumas AK, Palmer CD, Parsons PJ, Segu ZM, et al. Fish consumption, low-level mercury, lipids, and inflammatory markers in children. *Environ Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Oct 31];112:204–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22030286/>
89. Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Metal concentrations in hair and cognitive assessment in an adolescent population. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Oct 31];104(3):215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930591/>
90. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, et al. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Oct 31];30(1):31–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100765/>
91. Cheuk DKL, Wong V. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: A case-control study in Chinese children. *Neuropediatrics* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Oct 31];37(4):234–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177150/>

92. van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K, Yost K, Love T, et al. Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury. *Epidemiology* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Oct 31];24(5):651–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873071/>
93. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Research* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Oct 31];5(3):160–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22495912/>
94. Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities [Internet]. Vol. 120, *Environmental Health Perspectives*. *Environ Health Perspect*; 2012 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543002/>
95. Altevogt BM, Hanson SL, Leshner AI. Autism and the environment: Challenges and opportunities for research. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Oct 31];121(6):1225–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519493/>
96. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: A novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 31];56(4):462–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339848/>
97. Blaxill MF, Redwood L, Bernard S. Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed. *Med Hypotheses*. 2004 May 1;62(5):788–94.
98. Hornig M, Chian D, Lipkin WI. Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Oct 31];9(9):833–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184908/>
99. Ashwood P, Wills S, van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2006 May 9 [cited 2022 Oct 31];80(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698940/>
100. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? a review of current literature [Internet]. Vol. 70, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2010 [cited 2022 Oct 31]. p. 187–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20628442/>

101. Institute of Medicine. Immunization Safety Review Committee BoHPaDP, Institute of Medicine of the National Academies. Washington, DC: The National Academies Press; 2004. Immunization safety review: Vaccines and autism. 2004;
102. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Oct 31];118(1):161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056569/>
103. Magos L. Neurotoxic character of thimerosal and the allometric extrapolation of adult clearance half-time to infants. *Journal of Applied Toxicology* [Internet]. 2003 Jul [cited 2022 Oct 31];23(4):263–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884410/>
104. National Research Council. Toxicological effects of methylmercury [cited 2012 Oct 2]. Available from: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9899&page=147/.
105. Environmental Protection Agency. Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6); 2009 [cited 2012 Nov 8]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>.
106. WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants: methylmercury [cited 2012 Oct 2]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660648_eng.pdf.
107. Crompton P, Ventura AM, de Souza JM, Santos E, Strickland GT, Silbergeld E. Assessment of mercury exposure and malaria in a Brazilian Amazon riverine community. *Environ Res* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 31];90(2):69–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12483796/>
108. Gardner RM, Nyland JF, Silva IA, Maria Ventura A, Maria de Souza J, Silbergeld EK. Mercury exposure, serum antinuclear/antinucleolar antibodies, and serum cytokine levels in mining populations in Amazonian Brazil: A cross-sectional study. *Environ Res* [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 31];110(4):345–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20176347/>
109. Working Group views and expert opinions. Lyon 9-16 February 1993. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8022054/>

110. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, et al. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Oct 31];25(1):228–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15539625/>
111. Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 31];10(4):370–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10401870/>
112. Lim S, Choi MC, Joh KO, Paek D. The Health Effects of Mercury on the Cardiac Autonomic Activity According to the Heart Rate Variability. *Korean Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2008;20(4):302.
113. Kjellstroem T.; Kennedy P.; Wallis S.; Stewart A.; et al. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2. Interviews and psychological tests at age 6. . *Natl Swed Environ Board Rep*. 1989;3642.
114. Choi AL, Cordier S, Weihe P, Grandjean P. Negative confounding in the evaluation of toxicity: the case of methylmercury in fish and seafood. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Oct 30];38(10):877–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012089/>
115. Trasande L, Landrigan PJ, Schechter C. Public health and economic consequences of methyl mercury toxicity to the developing brain. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Oct 30];113(5):590–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15866768/>
116. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* [Internet]. 2003 May 17 [cited 2022 Oct 31];361(9370):1686–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767734/>
117. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* [Internet]. 1998 Aug 26 [cited 2022 Oct 31];280(8):701–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728641/>

118. European Food Safety Authority. Mercury in Food. Report No.: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/121220.htm>.
119. Llop S, Ibarlucea J, Sunyer J, Ballester F. [Current dietary exposure to mercury during pregnancy and childhood, and public health recommendations]. *Gac Sanit* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Oct 31];27(3):273–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122516/>
120. Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riano I, et al. Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a Multicenter Cohort in Spain: Study of Potential Modifiers. *Am J Epidemiol*. 2012 Mar 1;175(5):451–65.
121. Ballesteros m^{at} L, Chamorro vírseda, Jiménez P, grimaldi m^aJ sanz, tejada m^a ruiz, Colón LJ. Metilmercurio en el cabello de población infantil. *Sanid mil*. 2011;67(3):299–303.
122. Sanzo J, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinagalde F, Azpiri M. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutr*. 2001 Oct 2;4(5):981–8.
123. Trasobares E GEMMMHPBPGJJ. Blood mercury concentrations in 3 cities in Spain. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):195–6.
124. JL Lopez Colon. Determinación de mercurio como contaminante ambiental. Tesis doctoral. 2003;
125. Akira Y, Miyuki M, Masako Y, Noriyuki H. Current Hair Mercury Levels in Japanese for Estimation of Methylmercury Exposure. *Journal of Health Science* [Internet]. 2004;50(2):120–5. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jhs/50/2/50_2_120/_article
126. Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson JH, Stegmayr B, et al. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ Res* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Oct 31];100(3):330–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16221471/>
127. White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ* [Internet]. 1998 May 27

[cited 2022 Oct 31];216(3):253–70. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9646532/>

128. EPA. Estimated Per Capita Fish Consumption in the United States. 2002.
129. Brodtkin E, Copes R, Mattman A, Kennedy J, Kling R, Yassi A. Lead and mercury exposures: interpretation and action. *CMAJ* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2022 Nov 1];176(1):59–63. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200393/>
130. Kales SN, Goldman RH. Mercury exposure: current concepts, controversies, and a clinic's experience. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 1];44(2):143–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11851215/>
131. Parsons PJ, Barbosa F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. Vol. 62, *Spectrochimica Acta - Part B Atomic Spectroscopy*. 2007. p. 992–1003.
132. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Nov 1];58(3):391–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985676/>
133. Grandjean P JPWP. Validity of mercury exposure biomarkers. In: Wilson SH SW eds, editor. *Biomarkers of environmentally associated disease: technologies, concepts and perspectives*. Boca Raton; 2002. p. 235–47.
134. Karagas MR, Choi AL, Oken E, Horvat M, Schoeny R, Kamai E, et al. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Nov 1];120(6):799–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22275730/>
135. Burger J, Gochfeld M. Mercury in canned tuna: White versus light and temporal variation. *Environ Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 1];96(3):239–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364590/>
136. Instituto Español de Oceanografía. Evaluación inicial correspondiente a la Directiva de la Estrategia Marina Española. Descriptor 9: contaminantes en productos de la pesca 2012.

137. European Commission. Commission Regulation N°629/2008 of 2 July 2008 amending Regulation N° 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal L 2008;173:6-9.
138. Irene Palazón Bru. Asociación entre la concentración sérica de selenio y el perfil lipídico en una población infantil y adulta. Universidad Complutense de Madrid; 2016.
139. Ángeles Martínez Hernanz. Plomo en sangre y su relación con factores sociodemográficos y elementos traza esenciales en una población infantil. Universidad Complutense de Madrid; 2021.
140. Bodas Pinedo A, González-Estecha M, Ordóñez Iriarte JM, Guillén Pérez JJ, Aparicio Madre M, Martínez García MJ. Cuestionario EMERINFA. 2014 No de asiento registral: 16/2014/4143.
141. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE N° 298 1999 Dic 14;43088-99 Ref ID: 307.
142. Palazón Bru I, González-Estecha M, Arroyo Fernández M. Procedimiento de validación de un método para cuantificar mercurio en sangre por espectroscopía de absorción atómica con descomposición térmica y amalgamación. Revista del Laboratorio Clínico. 2015;8(2):92–6.
143. Peller L. The thermodynamic basis of nucleic acid synthesis: energetic considerations in phosphodiester bond formation, secondary structural interactions, and pyrophosphate hydrolysis. Horiz Biochem Biophys. 1978;5:183–240.
144. Yajima M, Takahashi I, Kurokawa S, Nakase Y, Ui M. Purification, characterization and biological activity of islets activating protein (IAP) from the supernatant fluids of Bordetella pertussis cultures [proceedings]. Jpn J Med Sci Biol. 1978 Apr;31(2):174–7.
145. Herbelo-Hermelo P, Castro FM, Bermejo-Barrera P. Evaluation of direct determination of mercury in whole human blood using a mercury analyzer. At Spectrosc. 2011;32(3):102–6.
146. The determination of total mercury in whole blood using thermal decomposition and amalgamation coupled with atomic absorption. Perkin Elmer. 2009;10.

147. Trasobares E, Seijas V LCJ. Validacion metodologica y calculo de incertidumbres Aplicacion practica en el caso de Elementos Traza. SEQC. 2009.
148. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part III. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2007 Sep 21 [cited 2022 Nov 1];45(1):82–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716847/>
149. Goyer RA. Nutrition and metal toxicity. Am J Clin Nutr. 1995 Mar 1;61(3):646S-650S.
150. Schildroth S, Kordas K, Bauer JA, Wright RO, Claus Henn B. Environmental Metal Exposure, Neurodevelopment, and the Role of Iron Status: a Review. Curr Environ Health Rep. 2022 Aug 23;
151. United Nations Environmental Programme(UNEP). Global Mercury Assessment. UNEP Chemicals Mercury Programme 2002 (Consultado el 24/02/2014) Disponible en <http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/GMAreport-TOC.htm>.
152. EPA United States Environmental Protection Agency. Laws and Regulations. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en: <http://www.epa.gov/mercury/regs.htm>.
153. Díez S, Delgado S, Aguilera I, Astray J, Pérez-Gómez B, Torrent M, et al. Prenatal and early childhood exposure to mercury and methylmercury in Spain, a high-fish-consumer country. Arch Environ Contam Toxicol. 2009;56(3).
154. Llop S, Murcia M, Aguinagalde X, Vioque J, Rebagliato M, Cases A, et al. Exposure to mercury among Spanish preschool children: Trend from birth to age four. Environ Res. 2014 Jul;132:83–92.
155. Llorente Ballesteros M^aT., Vírveda Chamorro I, Peral Jiménez R, Sanz Grimaldi M^aJ., Ruiz Tejada M^aA., López Colón JL. Metilmercurio en el cabello de población infantil. Sanidad Militar. 2011 Sep;67(3):299–303.
156. Benes B, Sladká J, Spevácková V, Smid J. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic. Cent Eur J Public Health. 2003 Dec;11(4):184–6.

157. Batáriová A, Spěváčková V, Beneš B, Čejchanová M, Šmíd J, Černá M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health*. 2006 Jul;209(4):359–66.
158. Puklová V, Krsková A, Černá M, Čejchanová M, Řehůrková I, Ruprich J, et al. The mercury burden of the Czech population: An integrated approach. *Int J Hyg Environ Health*. 2010 Jul;213(4):243–51.
159. Hrubá F, Strömberg U, Černá M, Chen C, Harari F, Harari R, et al. Blood cadmium, mercury, and lead in children: An international comparison of cities in six European countries, and China, Ecuador, and Morocco. *Environ Int*. 2012 May;41:29–34.
160. SEIFERT B, BECKER K, HELM D, KRAUSE C, SCHULZ C, SEIWERT M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2000 Nov 1;10(6):552–65.
161. PESCH A, WILHELM M, ROSTEK U, SCHMITZ N, WEISHOFF-HOUBEN M, RANFT U, et al. Mercury concentrations in urine, scalp hair, and saliva in children from Germany. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2002 Jul 1;12(4):252–8.
162. Gibičar D, Horvat M, Nakou S, Sarafidou J, Yager J. Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands, Greece. *Science of The Total Environment*. 2006 Aug;367(2–3):586–95.
163. Pirard C, Koppen G, de Cremer K, van Overmeire I, Govarts E, Dewolf MC, et al. Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *Science of The Total Environment*. 2014 Feb;472:730–40.
164. Deroma L, Parpinel M, Tognin V, Channoufi L, Tratnik J, Horvat M, et al. Neuropsychological assessment at school-age and prenatal low-level exposure to mercury through fish consumption in an Italian birth cohort living near a contaminated site. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 Jul;216(4):486–93.
165. Wong SL, Lye EJD. Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. *Health Rep*. 2008 Dec;19(4):31–6.

166. Tian W, Egeland GM, Sobol I, Chan HM. Mercury hair concentrations and dietary exposure among Inuit preschool children in Nunavut, Canada. *Environ Int.* 2011 Jan;37(1):42–8.
167. McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, et al. Hair Mercury Levels in U.S. Children and Women of Childbearing Age: Reference Range Data from NHANES 1999–2000. *Environ Health Perspect.* 2004 Aug;112(11):1165–71.
168. *Environ Health Persp.* 2004;112:1165-71. 61. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. America's Children and the Environment. [Actualizado el Enero 2013; consultado el 10 de Abril de 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>.
169. Marques RC, Dórea JG, Bastos WR, Malm O. Changes in children hair-Hg concentrations during the first 5 years: Maternal, environmental and iatrogenic modifying factors. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2007 Oct;49(1):17–24.
170. Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Seguret S, et al. Neurodevelopmental Investigations among Methylmercury-Exposed Children in French Guiana. *Environ Res.* 2002 May;89(1):1–11.
171. Kim SA, Jeon CK, Paek DM. Hair mercury concentrations of children and mothers in Korea: Implication for exposure and evaluation. *Science of The Total Environment.* 2008 Aug 25;402(1):36–42.
172. Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, et al. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 Nov 20;77(8):571–9.
173. Zhang L, Wang Q. Preliminary study on health risk from mercury exposure to residents of Wujiazhan town on the Di'er Songhua river, Northeast China. *Environ Geochem Health.* 2006 Apr 3;28(1–2):67–71.
174. Al-Saleh I, Al-Sedairi A anoud. Mercury (Hg) burden in children: The impact of dental amalgam. *Science of The Total Environment.* 2011 Jul;409(16):3003–15.
175. Passos CJS, Mergler D. Human mercury exposure and adverse health effects in the Amazon: a review. *Cad Saude Publica.* 2008;24(suppl 4):s503–20.

176. Carta P, Flore C, Alinovi R, Ibba A, Tocco MG, Aru G, et al. Sub-Clinical Neurobehavioral Abnormalities Associated with Low Level of Mercury Exposure through Fish Consumption. *Neurotoxicology*. 2003 Aug;24(4-5):617–23.
177. Ramon R, Murcia M, Aguinagalde X, Amurrio A, Llop S, Ibarluzea J, et al. Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environ Int*. 2011 Apr;37(3):597–604.
178. McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, et al. A Biomonitoring Study of Lead, Cadmium, and Mercury in the Blood of New York City Adults. *Environ Health Perspect*. 2007 Oct;115(10):1435–41.
179. Vahter M, Åkesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res*. 2007 May;104(1):85–95.
180. Auger N, Kofman O, Kosatsky T, Armstrong B. Low-level methylmercury exposure as a risk factor for neurologic abnormalities in adults. *Neurotoxicology* [Internet]. 2005 [cited 2022 Oct 31];26(2):149–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713336/>
181. Kim JL, Winkvist A, Åberg MA, Åberg N, Sundberg R, Torén K, et al. Fish consumption and school grades in Swedish adolescents: a study of the large general population. *Acta Paediatr*. 2009 Oct;
182. Martínez-Martínez MI, Alegre-Martínez A, Cauli O. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Intake in Children: The Role of Family-Related Social Determinants. *Nutrients*. 2020 Nov 11;12(11):3455.
183. de Groot RHM, Ouwehand C, Jolles J. Eating the right amount of fish: Inverted U-shape association between fish consumption and cognitive performance and academic achievement in Dutch adolescents. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2012 Mar;86(3):113–7.
184. Morales C, González-Estecha M, Díaz A, Trasobares E, Castillo C, Arroyo M. Relationship between body mass index, mercury and selenium levels in a hospital working population. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):101–2.
185. Vahter ME, Mottet NK, Friberg LT, Lind SB, Charleston JS, Burbacher TM. Demethylation of Methyl Mercury in Different Brain Sites of Macaca-

- fascicularis Monkeys during Long-Term Subclinical Methyl Mercury Exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995 Oct;134(2):273–84.
186. Jeon J, Morris JS, Park K. Toenail mercury levels positively correlate with obesity and abdominal obesity among Korean adults. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2021 Mar;64:126678.
 187. Flora SJS. Nutritional Components Modify Metal Absorption, Toxic Response and Chelation Therapy. *J Nutr Environ Med.* 2002 Jan 13;12(1):53–67.
 188. Goyer RA. TOXIC AND ESSENTIAL METAL INTERACTIONS. *Annu Rev Nutr.* 1997 Jul;17(1):37–50.
 189. Gać P, Pawlas N, Poręba R, Poręba M, Prokopowicz A, Pawlas K. Blood selenium concentration in a selected population of children inhabiting industrial regions in Upper Silesia (Poland). *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012 Sep;34(2):528–36.
 190. Vega CM, Godoy JM, Barrocas PRG, Gonçalves RA, de Oliveira BFA, Jacobson L v., et al. Selenium Levels in the Whole Blood of Children and Teenagers from Two Riparian Communities at the Madeira River Basin in the Western Brazilian Amazon. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Jan 7;175(1):87–97.
 191. Llorente Ballesteros MT, García Barrado B, Navarro Serrano I, Izquierdo Álvarez S, del Pueyo García Anaya M, González Muñoz MJ. Evaluation of blood mercury and serum selenium levels in the pregnant population of the Community of Madrid, Spain. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2020 Jan;57:60–7.
 192. Pařízek J, Ošťádalová I. The protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication. *Experientia [Internet].* 1967 Feb [cited 2022 Nov 1];23(2):142–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6032113/>
 193. Seppänen K, Kantola M, Laatikainen R, Nyysönen K, Valkonen VP, Kaarlöpp V, et al. Effect of supplementation with organic selenium on mercury status as measured by mercury in pubic hair. *J Trace Elem Med Biol [Internet].* 2000 [cited 2022 Nov 1];14(2):84–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10941718/>
 194. Maria Angels Subirana. Trace element localization in cells and tissues by Nano Secondary Ion Mass Spectrometry (NanoSIMS). FESTEM Madrid October 2022.

195. Subirana MA, Paton L, Hall J, Brownlow A, Krupp EM, Feldmann J, et al. Development of Mercury Analysis by NanoSIMS for the Localization of Mercury–Selenium Particles in Whale Liver. *Anal Chem.* 2021 Sep 21;93(37):12733–9.
196. Rayman MP. Selenium and human health [Internet]. Vol. 379, *The Lancet*. Lancet; 2012 [cited 2022 Nov 1]. p. 1256–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381456/>
197. Ralston NVC, Ralston CR, Blackwell JL, Raymond LJ. Dietary and tissue selenium in relation to methylmercury toxicity. *Neurotoxicology* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Nov 1];29(5):802–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761370/>
198. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, D.C.: National Academies Press; 2000.
199. Kieliszek M. Selenium–Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules.* 2019 Apr 3;24(7):1298.
200. Contaminantes químicos en pescado y marisco consumido en Cataluña. 2008. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/es/dir1599/doc16977.html>.
201. Metales pesados y arsénico. Disponible en http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-20339/es/contenidos/informacion/sanidad_alimentaria/es_1247/adjuntos/vigila9508.pdf.
202. Sanzo J, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinagalde F, Azpiri M. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutr.* 2001 Oct 2;4(5):981–8.
203. Falcó G, Llobet JM, Bocio A, Domingo JL. Daily Intake of Arsenic, Cadmium, Mercury, and Lead by Consumption of Edible Marine Species. *J Agric Food Chem.* 2006 Aug 1;54(16):6106–12.
204. White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Science of The Total Environment.* 1998 May;216(3):253–70.

205. González-Estecha M, Martínez-García MJ, Fuentes-Ferrer M, Bodas-Pinedo A, Calle-Pascual A, Ordóñez-Iriarte JM, et al. Mercury in Canned Tuna in Spain. Is Light Tuna Really Light? *Food Nutr Sci.* 2013;04(07):48–54.
206. Ouédraogo O, Amyot M. Effects of various cooking methods and food components on bioaccessibility of mercury from fish. *Environ Res.* 2011 Nov;111(8):1064–9.

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES DERIVADAS DE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL

1.PUBLICACIONES

[Escriba aquí]

- González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez JJ, Rubio-Herrera MÁ, Martínez-Álvarez JR, Herráiz-Martínez MÁ, Martell-Claros N, Ordóñez-Iriarte JM, Sáinz-Martín M, Farré-Rovira R, Martínez-Astorquiza T, García-Donaire JA, Calvo-Manuel E, Bretón-Lesmes I, Prieto-Menchero S, Llorente-Ballesteros MT, Martínez-García MJ, Moreno-Rojas R, Salas-Salvadó J, Bermejo-Barrera P, Cuadrado-Cenzual MÁ, Gallardo-Pino C, **Blanco Fuentes M**, Torres-Moreno M, Trasobares-Iglesias EM, Martín BB, Arroyo-Fernández M, Calle-Pascual A. Consensus document on the prevention of methylmercury exposure in Spain: Study group for the prevention of Me-Hg exposure in Spain (GEPREM-Hg). *J Trace Elem Med Biol.* 2015 Oct;32:122-34. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.05.007. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26302920.

- González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Martínez-García MJ, Trasobares-Iglesias EM, Bermejo-Barrera P, Ordóñez-Iriarte JM, Llorente-Ballesteros MT, Prieto-Menchero S, Guillén-Pérez JJ, Martell-Claros N, Cuadrado-Cenzual MÁ, Rubio-Herrera MÁ, Martínez-Álvarez JR, Calvo-Manuel E, Farré-Rovira R, Herráiz-Martínez MÁ, Bretón Lesmes I, García-Donaire JA, Sáinz-Martín M, Martínez-Astorquiza T, Gallardo-Pino C, Moreno-Rojas R, Salas-Salvadó J, **Blanco Fuentes M**, Arroyo-Fernández M, Calle Pascual A. Metilmercurio: recomendaciones existentes; métodos de análisis e interpretación de resultados; evaluación económica [Methylmercury: existing recommendations; methods of analysing and interpreting the results; economic evaluation]. *Nutr Hosp.* 2014 Nov 4;31(1):1-15. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.31.1.8316. PMID: 25561094.

2. COMUNICACIONES

- Delayed neurological maturation and exposure to methylmercury in a 2.5-year-old child. Case study. **Blanco Fuentes M**, González Estecha M, Bodas Pinedo A, Palazón I, Petrariu D, Cuadrado MA. 6th International Symposium Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals. Catania, Mayo 2016.

- Martínez A, **Blanco Fuentes M**, Bodas A, Calvo E, González-Estecha M. Erythrocyte/Plasma Ratio as a Biological Indicator for Exposure to Methylmercury. 7º Congreso Internacional FESTEM. Potsdam. Berlin. Abril 2019.

 - **Blanco Fuentes M**, Martínez A, Corbatón-Anchuelo A, Bodas A, Martell-Claros N, González-Estecha M. Toxic (Mercury, Lead and Cadmium) and Essential (Selenium, Copper, Zinc and Iron) Trace Elements and their Relationship with Glomerular Filtration in Children. 7º Congreso Internacional FESTEM. Potsdam. Berlin. Abril 2019.

 - Martínez A, **Blanco Fuentes M**, Bodas A, Calvo E, González-Estecha M. Biological Indicators for Exposure to Mercury from Dental Amalgam. 7º Congreso Internacional FESTEM. Potsdam. Berlin. Abril 2019.
-
-
-

