



Revisión

Efectos sobre la salud del metilmercurio en niños y adultos; estudios nacionales e internacionales

Montserrat González-Estecha^{1,2}, Andrés Bodas-Pinedo¹, Miguel Ángel Rubio-Herrera⁷, Nieves Martell-Claros⁹, Elena M. Trasobares-Iglesias⁵, José M^a Ordóñez-Iriarte¹⁰, José Jesús Guillén-Pérez¹¹, Miguel Ángel Herráiz-Martínez⁸, José Antonio García-Donaire⁹, Rosaura Farré-Rovira³, Elpidio Calvo-Manuel⁴, Jesús Román Martínez-Álvarez⁶, M^a Teresa Llorente-Ballesteros⁵, María Sáinz-Martín¹, Txantón Martínez-Astorquiza⁸, M^a José Martínez-García¹¹, Irene Bretón Lesmes⁷, M^a Ángeles Cuadrado-Cenzual², Santiago Prieto-Menchero², Carmen Gallardo-Pino¹, Rafael Moreno-Rojas⁶, Pilar Bermejo-Barrera⁵, Miriam Torres-Moreno³, Manuel Arroyo-Fernández¹² y Alfonso Calle-Pascual¹²

¹Asociación de Educación para la Salud (ADEPS). ²Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). ³Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). ⁴Sociedad de Medicina Interna de Madrid- Castilla la Mancha (SOMIMACA). ⁵Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). ⁶Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA). ⁷Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). ⁸Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sección de Medicina Perinatal (SEMEPE-SEGO). ⁹Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). ¹⁰Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). ¹¹Sociedad Española de Sanidad Ambiental (SESA). ¹²Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC). Madrid. España.

Resumen

Los efectos beneficiosos del consumo de pescado tanto en niños como en adultos han sido bien reconocidos. Sin embargo, se ha referido que la ingesta excesiva de metilmercurio procedente del pescado contaminado produce toxicidad neurológica en los niños afectando a la función cognitiva, la memoria, la función visual-motora y al lenguaje. Después de las intoxicaciones de Minamata e Iraq, se realizaron grandes estudios epidemiológicos en Nueva Zelanda, las islas Féroe y las islas Seychelles y se establecieron recomendaciones internacionales sobre el consumo de pescado y marisco en las mujeres embarazadas y niños pequeños. En España, el proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) ha estudiado los efectos del medio ambiente y de la dieta sobre el desarrollo fetal e infantil en diversas zonas geográficas de España. Los estudios realizados nacionales e internacionales muestran que la concentración de mercurio depende principalmente del consumo de pescado, aunque existe una variabilidad entre los países que podría explicarse no solo por la cantidad de pescado consumida, sino también por el tipo o especies de pescados que se consumen, así como por otro tipo de factores. Aunque los efectos perjudiciales del metilmercurio mejor documentados son los que se producen sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y en el recién nacido, cada vez hay más estudios que indican que también puede afectar a la función cognitiva, reproducción y especialmente al riesgo cardiovascular en la población

THE EFFECTS OF METHYLMERCURY ON HEALTH IN CHILDREN AND ADULTS; NATIONAL AND INTERNATIONAL STUDIES

Abstract

The benefit of fish consumption in children and adults is well-known. However, it has been pointed out that excessive methylmercury intake due to consumption of contaminated fish leads to neurological toxicity in children, affecting cognitive function, memory, visual-motor function and language. After the intoxications in Minamata and Iraq, wide-ranging epidemiological studies were carried out in New Zealand, the Faroe Islands and the Seychelles and international recommendations were established for fish consumption in pregnant women and small children. In Spain, the Childhood and Environment project (INMA, its Spanish acronym) has studied the effects of diet and the environment on fetal and childhood development in different geographic areas of Spain. National and international studies have demonstrated that mercury concentrations are mainly dependent on fish consumption, although there are variations among countries which can be explained not only by the levels of fish consumption, but also by the type or species of fish that is consumed, as well as other factors. Although the best documented adverse effects of methylmercury are the effects on nervous system development in fetuses and newborns, an increasing number of studies indicate that cognitive function, reproduction and, especially, cardiovascular risk in the adult population can also be affected. However, more studies are necessary in order to confirm this and establish the existence of a causal relationship.

(Nutr Hosp. 2014;30:989-1007)

DOI:10.3305/nh.2014.30.5.7728

Key words: Methylmercury. Health. Neurodevelopment. Cardiovascular diseases. Prenatal exposure.

Correspondencia: Montserrat González-Estecha.
Servicio de Análisis Clínicos (Unidad de Elementos Traza).
Hospital Clínico San Carlos.
Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC).
c/ Prof. Martín Lagos s/n.
28040. Madrid. Spain.
E-mail: montse@cmpx.net

Recibido: 30-VI-2014.
Aceptado: 23-VII-2014.

adulto. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmarlo y establecer la existencia de una relación causal.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:989-1007)

DOI:10.3305/nh.2014.30.5.7728

Palabras clave: *Metilmercurio. Salud. Neurodesarrollo. Enfermedad cardiovascular. Exposición prenatal.*

Toxicidad del metilmercurio

Los efectos beneficiosos del consumo de pescado tanto en niños como en adultos han sido bien reconocidos. Sin embargo, la ingesta de metilmercurio (MeHg), principalmente a través del pescado y marisco contaminado, produce efectos perjudiciales sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y el recién nacido¹.

Los efectos nocivos del MeHg se conocen desde finales de los años 50 del siglo XX, debido a la intoxicación masiva que se produjo por el consumo de pescado contaminado en la bahía de Minamata (Japón). Una empresa química vertía directamente en el agua de la bahía el mercurio que empleaba como catalizador para la producción industrial de acetaldehído provocando muchos afectados e incluso la muerte de algunos de ellos². Otro incidente ocurrió en Iraq. En 1971, Iraq importó gran cantidad de semillas de cebada y trigo tratadas con un fungicida a base de MeHg y las distribuyó para su siembra en la primavera de 1972. A pesar de las advertencias oficiales, el grano fue molido y la harina se usó para hacer pan. Murieron 500 personas y más de 6500 fueron hospitalizadas³. En ambos incidentes los adultos no se vieron afectados de forma tan grave como los niños cuyas madres habían consumido el alimento contaminado^{2,3}.

Tras estos lamentables incidentes, las investigaciones se dirigieron a conocer los riesgos que suponía para la salud pública, una exposición crónica pero baja al MeHg por un consumo habitual de pescado. En los estudios que se realizaron en Nueva Zelanda, las islas Féroé y las islas Seychelles, se observó que la ingesta de MeHg procedente de pescado en las mujeres embarazadas asintomáticas producía efectos persistentes en el desarrollo neurocognitivo. Las áreas más afectadas fueron el lenguaje, la atención y la memoria y en menor medida las funciones visuoespaciales y motoras⁴⁻⁶.

En los adultos que consumen grandes cantidades de pescado algunos estudios también han referido que la exposición al MeHg puede producir efectos adversos sobre la salud y se ha sugerido que podría aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares en la población expuesta⁷.

Efectos sobre la salud en los niños

Bajo peso al nacer y prematuridad

Algunos estudios en Corea del Sur y España han encontrado una relación entre la concentración de mercurio

en sangre de cordón y el bajo peso al nacer^{8,9}. Sin embargo, otros investigadores en Francia, Nueva York, Reino Unido o Canadá no han encontrado asociación con el bajo peso al nacer ni con la edad gestacional¹⁰⁻¹³. No obstante, en Michigan (EE. UU.) hallaron una asociación entre la concentración de mercurio en sangre de cordón y la prematuridad¹⁴.

En relación al impacto del MeHg a bajas concentraciones sobre el crecimiento fetal, se ha sugerido la existencia de posibles efectos, así como en el crecimiento en los dos primeros años de vida^{15,16}.

Debido a los escasos estudios realizados y a las diferentes matrices utilizadas que hacen difícil la comparación, es necesario realizar más investigaciones con el fin de evaluar el impacto sobre el crecimiento fetal del MeHg a bajas dosis, teniendo en cuenta los efectos beneficiosos del consumo del pescado y la evidencia de cierta susceptibilidad genética^{8,16}.

Alteraciones neurológicas

En la intoxicación de Minamata se observó que los efectos del MeHg en los cerebros en desarrollo eran más difusos y extensos que en los adultos, debido a la afectación de los procesos de formación de microtúbulos, migración neuronal y división celular. En los cerebros en desarrollo, el tiempo de inicio de la exposición al tóxico se correlacionaba con la severidad de los efectos inducidos, es decir cuánto más temprana se producía la exposición, mayores eran los efectos observados en el cerebro. Los niños afectados intraútero presentaban un cuadro análogo a una parálisis cerebral grave, con un importante retraso en el desarrollo, ceguera, sordera, y alteraciones del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos^{4,17,18}.

En la intoxicación de Iraq los síntomas aparecieron en promedio de 1 a 2 meses tras la exposición. La concentración de mercurio en sangre era mayor en los recién nacidos y en los niños de corta edad, que podían haber estado expuestos intraútero o durante la lactancia, que en los adultos. En los niños se observó retraso mental, retraso en las etapas del desarrollo, alteraciones del tono muscular y de las funciones sensoriales y hubo muchos afectados de ceguera y sordera¹⁹.

La toxicidad neurológica del mercurio a bajas dosis en los niños afecta especialmente a la memoria²⁰⁻²², al lenguaje y habilidades verbales^{11,20,23}, y a la función visual-motora^{23,24}. Sin embargo, a diferencia del plomo, en general se han publicado menos estudios relacionados con alteraciones en el comportamiento de los niños^{25,26}.

Otros efectos sobre la salud

Aunque los efectos cardiovasculares del MeHg se han observado principalmente en adultos, también se han referido algunos efectos en niños. Así, por ejemplo, se ha encontrado en Japón, las islas Féroe y algunos niños inuit de Canadá que la exposición al MeHg afecta la variabilidad de la frecuencia cardiaca, mientras que los efectos sobre la presión arterial son inconsistentes. Sin embargo, en el estudio de las islas Seychelles se indicaba que la exposición prenatal al MeHg predecía valores elevados de presión arterial en los niños y los adolescentes^{27,28}.

Otros efectos sobre la salud que se han observado en un estudio realizado en EE. UU. fueron una asociación entre el mercurio en sangre, la inflamación sistémica con un aumento de proteínas de fase aguda y una disminución del cortisol en los niños²⁹. Sin embargo, en otros estudios relacionados con la inmunidad, los investigadores no hallaron asociación entre el MeHg y el asma o eczema infantil³⁰.

Estudios de Nueva Zelanda, islas Féroe y Seychelles

Después de los incidentes de Minamata e Iraq, se realizaron una serie de grandes estudios epidemiológicos prospectivos que mostraron que el MeHg de la dieta de mujeres embarazadas constituida por productos marinos producía efectos sutiles y persistentes en el desarrollo mental de los niños, que se observaban desde el comienzo de la edad escolar. Estos efectos se producían aunque el mercurio se encontrara en concentraciones bajas, alrededor de 1/10 - 1/5 de las concentraciones que producen efectos francos en adultos^{1,4}.

El primero de estos estudios se realizó en Nueva Zelanda. De una cohorte de 11000 mujeres que habían tenido un hijo en 1978, se determinó el mercurio en 1000 mujeres que referían haber comido pescado 3 veces a la semana durante el embarazo. En 73 mujeres se observaron cifras por encima de 6 µg/g de mercurio en cabello (que corresponde aproximadamente a 24 µg/L en sangre), constituyendo el grupo de alta exposición. En el primer seguimiento, a los 4 años, se examinaron 31 niños de este grupo de elevada exposición y 31 niños controles con baja exposición y fueron pareados para factores de confusión (grupo étnico de la madre, edad, lugar y fecha de nacimiento). El grupo de exposición elevado mostró puntuaciones significativamente inferiores en el *Denver Development Screening Test*, que es un test estandarizado que evalúa el desarrollo mental y motor del niño.

De la cohorte original se hizo un seguimiento a la edad de 6 años. Se tomaron 61 niños del grupo de elevada exposición, se dividieron en tres grupos y se parearon con 3 grupos control: un grupo cuyos niveles de mercurio en la madre habían sido de 3-6 µg/g, y dos grupos con niveles < 3 µg/g (que corresponde

aproximadamente a 12 µg/L en sangre). Los grupos se parearon para las siguientes variables de confusión: grupo étnico, edad, lugar de residencia, sexo del niño y número de comidas de pescado. Se evaluó la función psicológica con la escala Wechsler de inteligencia para niños (WISC-R), la función motora y sensorial mediante la escala de habilidades infantiles de McCarthy y una prueba de evaluación del desarrollo del lenguaje oral. Se observaron peores puntuaciones estadísticamente significativas cuanto mayor era la concentración de mercurio en el pelo de la madre. En este estudio de Nueva Zelanda se halló una disminución de 3 puntos en el cociente intelectual, en los niños cuyas madres tenían una concentración de mercurio en el pelo > de 6 µg/g³¹⁻³⁴.

Otro de los grandes estudios se realizó en las islas Féroe, situadas en el Atlántico Norte entre Noruega e Islandia. En este archipiélago la población tiene una exposición elevada a MeHg por su costumbre de pescar y consumir ballenas calderón. Sin embargo, en el estudio se observó que el consumo de pescado era variado aunque asociado con la ingesta de las ballenas calderón. La primera cohorte consistió en 1021 niños nacidos durante un período de 21 meses entre 1986-1987. La exposición prenatal a MeHg se estimó mediante la determinación de la concentración de mercurio total en cordón umbilical y cabello materno. Un total de 917 niños (el 90,3%) participaron a los 7 años en una exploración neurológica minuciosa que incluía pruebas neurológicas funcionales, evaluación de la función sensorial y pruebas de coordinación motora. Además, se hizo especial hincapié en la evaluación de la función neurofisiológica y neuropsicológica mediante pruebas específicas. A los 14 años se repitió la evaluación, de nuevo con una tasa de participación muy elevada^{35,36}. Tanto a los 7 como a los 14 años se observó que las áreas más afectadas y que mostraban asociación con la exposición prenatal a MeHg eran la atención, el lenguaje y la memoria verbal y en menor medida la velocidad motora y la función visuoespacial. Observaron que al doblar la concentración de mercurio se producía una disminución de 1,5 (0,85- 2,4) puntos en el cociente intelectual³². Se controlaron factores de confusión como la edad, el sexo y los bifenilos policlorados (PCBs), ya que estos neurotóxicos podrían potenciar la neurotoxicidad del MeHg. También se observaron latencias retardadas de los potenciales evocados auditivos y una disminución de la variabilidad del ritmo cardiaco asociándose con la exposición a mercurio. En resumen, los resultados del estudio de las islas Féroe mostraron que los efectos sobre el sistema nervioso central debidos a la exposición a MeHg son multifocales y permanentes. Además se observó que el mejor biomarcador de exposición era la sangre del cordón umbilical^{31,36,37}.

Otro de los grandes estudios de cohorte que se diseñaron para ver a nivel poblacional los efectos del MeHg fue el de la islas Seychelles, situadas en el océano Índico, al noreste de Madagascar. La cohorte piloto

incluía 800 madres. A los 66 meses se evaluaron 217 niños con el *McCarthy General Cognitive index*, *Perceptual Performance subscale*, el *Preschool Language Scale Total Language* y la subescala de comprensión auditiva. Se observó una asociación negativa con el contenido en mercurio en pelo materno. Sin embargo, cuando los autores eliminaron los aparentes valores extremos, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas con la comprensión auditiva. El estudio completo incluyó una evaluación de los niños a los 6,5, a los 19, 29 y 66 meses de edad, así como a los 8 años. En general no se observó una asociación clara entre las áreas evaluadas y el contenido de mercurio en el cabello materno a excepción de una disminución en la destreza motora fina (mayor tiempo para completar el *Grooved Pegboard test* con la mano no dominante) en los casos que habían tenido una exposición fetal al MeHg más elevada^{38,39}.

Se ha intentado dilucidar el por qué de las diferencias entre estos estudios. Factores como el tipo de biomarcador de exposición considerado puede influir en estas diferencias. En las islas Féroé se observó que, aunque también recogieron y analizaron cabello de la madre, el mejor biomarcador de exposición era la sangre del cordón umbilical. En Nueva Zelanda utilizaron cabello materno pero recogido tras el parto, mientras que en el estudio de las islas Seychelles recogieron la muestra de cabello materno 6 meses después del parto, identificando el segmento que representó el embarazo, asumiendo que el cabello crece 1,1 cm por mes, lo que puede conducir a errores. Además, las pruebas neurocognitivas y neuroconductuales tienen connotaciones culturales y las traducciones pueden degradar la validez de las mismas cuando se aplican en otros países como en las Islas Seychelles^{31,32}. Por ello, tiene gran importancia el hecho de que se observaran diferencias significativas en una prueba como el *Groove Pegboard test*, que no tiene connotación cultural. También se han propuesto otras hipótesis como la ingesta de algunos nutrientes que pudieran modificar el metabolismo o la toxicidad del mercurio. En el año 2000 la Academia Nacional de las Ciencias y el Centro de Investigación Nacional (NAS/NRC) de EE. UU. opinaron que el estudio más fiable era el de las Islas Féroé y concluyeron que existía una fuerte evidencia de la neurotoxicidad fetal del MeHg. Los aparentes resultados negativos de las islas Seychelles no les disuadieron, ya que en su opinión se debían a que la cohorte era más pequeña que la de las islas Féroé y que sólo tenía el 50% de potencia estadística para detectar los efectos hallados en el otro estudio⁶. Recientemente, en el año 2012, la EFSA (European Food Safety Authority) señaló que, para el MeHg, nuevos estudios indicaban que los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga presentes en el pescado podían haber conducido a una infraestimación de los efectos adversos potenciales del MeHg del pescado y rebajó la ingesta semanal tolerable provisional a 1,3 µg de MeHg por kilo de peso corporal⁴⁰.

Otros estudios nacionales e internacionales. Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA)

El mayor estudio realizado en España y representativo de la población general es el proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) (<http://www.proyectoinma.org>) que se inició en el año 2003 con el objetivo de estudiar los efectos del medio ambiente y de la dieta, incluyendo la exposición al MeHg, en el desarrollo fetal e infantil en diversas zonas geográficas de España. Este proyecto está formado por siete cohortes, tres de ellas constituidas con anterioridad (Menorca, Ribera d'Ebre y Granada) y cuatro creadas *de novo* (Valencia, Asturias, Sabadell y Guipúzcoa) partiendo de un protocolo común. En total se ha realizado un estudio prospectivo de aproximadamente 4000 embarazadas y sus recién nacidos⁴¹.

La media geométrica de las concentraciones de mercurio total analizadas en sangre de cordón umbilical en 1883 pares mujeres-niño de las cohortes *de novo* fue de 8,2 µg/L y se relacionó principalmente con el consumo de grandes peces depredadores durante el embarazo como el atún rojo, emperador y bonito. Del total, un 24% de los niños superaron el límite establecido por la JECFA de 1,6 µg/kg de peso corporal y semana y un 64% la recomendación de la EPA de 5,8 µg/L de MeHg o 6,4 µg/L de mercurio total. Hay que recordar que recientemente la JECFA ha rebajado la recomendación de 1,6 a 1,3 µg/kg de peso corporal y semana⁴⁰. La media geométrica más baja fue la de Sabadell con 6,3 µg/L y la más elevada la de Asturias con 10,8 µg/L⁴². Las concentraciones de mercurio halladas en cordón umbilical por el proyecto INMA son similares a los estudios realizados en poblaciones con elevado consumo de pescado como Japón, Polinesia o Taiwan y muy inferiores a otros realizados en Canadá, Suecia, Estados Unidos, Corea o Turquía, como se puede consultar en la revisión publicada recientemente por el grupo INMA⁴¹.

La asociación del MeHg con el consumo de pescado también se ha encontrado en el estudio realizado en cabello tanto de preescolares de las tres cohortes anteriores (Menorca, Ribera d'Ebre y Granada) del proyecto INMA, como en recién nacidos de Madrid y Sabadell. La media aritmética total de mercurio en cabello de los niños y niñas a los 4 años de las cohortes de Menorca y Ribera d'Ebre fue de 0,94 µg/g DE= 0,84 µg/g mientras que la de recién nacidos en las cohortes de Madrid y Sabadell fue de 1,68 µg/g DE= 1,41 µg/g⁴³. Los resultados de la cohorte de niños y niñas de 4 años de Granada del proyecto INMA hallaron una media geométrica de mercurio en cabello de 0,96 µg/g y además mostraron que el incremento de 1 µg/g de mercurio en cabello se asociaba con un descenso de 6,6 puntos en la evaluación cognitiva, de 8,4 puntos en el área de memoria y de 7,5 puntos en el área verbal evaluado a través del *MSCA: The McCarthy Scales of Children's Abilities*²⁰. Sin embargo, en el estudio realizado con más de 1800 niños y niñas de las

cohortes de Valencia, Asturias, Sabadell y Guipúzcoa la exposición prenatal al mercurio no se asoció con efectos adversos en el desarrollo mental y psicomotor al segundo año de vida⁴⁴. Los investigadores del proyecto INMA indican que la evidencia científica sobre los efectos adversos del mercurio en el neurodesarrollo es poco concluyente, sobre todo con exposiciones medias-bajas y a edades tempranas⁴¹.

Recientemente se han publicado las concentraciones halladas de mercurio en cabello realizado en 580 niños de 4 años de edad participantes en el proyecto INMA, así como su correlación con el consumo de pescado y la tendencia observada en la exposición a este tóxico entre el nacimiento y los 4 años de edad. Los investigadores hallaron una mediana de mercurio en cabello de 1,12 $\mu\text{g/g}$ RIC (0,61-1,99 $\mu\text{g/g}$) y una diferencia con el mercurio en sangre de cordón al nacer de 1,86 (DE= 2,89 $\mu\text{g/g}$). Se refirió un límite de detección del método (LOD) de 2 $\mu\text{g/L}$ para la sangre y 0,01 $\mu\text{g/g}$ para las muestras de pelo⁴⁵. Se utilizó el factor de conversión propuesto por la OMS para transformar la concentración en sangre en la equivalente en pelo (la concentración de Hg en pelo es 250 veces la de la sangre)⁴⁶.

Estos resultados son similares a los hallados en otro estudio realizado por diferentes investigadores entre los años 2008-2009 en 472 niños de la Comunidad de Madrid en el que encontraron diferencias significativas entre el mercurio en pelo del 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 y 2 veces fue de 0,85 $\mu\text{g/g}$ RIC (0,43-1,38 $\mu\text{g/g}$) y la de los que consumían entre 3 y 4 veces fue de 1,09 RIC (0,63-1,75 $\mu\text{g/g}$)⁴⁷.

En otro estudio realizado en sangre durante los años 2010-2011 en 155 niños de la Comunidad de Madrid con una media de 10,5 años (DE= 2,3 años), a los que también se midió otros elementos traza como el selenio, se observó una mediana de Hg en sangre de 3,67 (RIC: 1,09-4,55) $\mu\text{g/L}$ (con un límite de detección LOD de 0,1 $\mu\text{g/L}$) que, aplicando el factor de conversión, equivaldría aproximadamente a 0,92 $\mu\text{g/g}$ (RIC: 0,27-1,14 $\mu\text{g/g}$) en pelo. El 18,9% de los niños tenía concentraciones de mercurio en sangre superiores al límite establecido por la EPA de 5,8 $\mu\text{g/L}$ y se obtuvo una concentración máxima de 19,8 $\mu\text{g/L}$. Los niños que consumían más pescado presentaron en media una mayor concentración de mercurio, así como los que consumían más emperador y latas de atún. En este estudio se observó una correlación entre el mercurio y el selenio ($r=0,292$ $p<0,001$). Además, los niños en el tercer tercil de mercurio ($>3,5\mu\text{g/L}$) tenían concentraciones de selenio más elevadas (media 74,49 vs 64,98; $p=0,004$) que los niños del primer tercil ($\leq 1,35\mu\text{g/L}$) por lo que sería interesante realizar más estudios para esclarecer el papel del selenio en la toxicidad del MeHg⁴⁸.

En la tabla 1 se refieren algunos estudios nacionales e internacionales de mercurio en cabello y sangre realizados en niños. Las concentraciones de mercurio halladas en niños en España son muy similares y más bajas que las encontradas en adultos (tablas 1 y 2). Sin embargo, son más elevadas que las referidas en niños de otros países europeos como República Checa⁴⁹, Alemania⁵³ o Bélgica⁵⁶. También son más elevadas que las publicadas en EE. UU.⁶¹, Corea⁶⁴ y Canadá⁵⁸. Otros países como Japón⁶⁵ presentan, en cambio, concentraciones de mercurio más elevadas que en España, así como en el Amazonas brasileño⁶² y en la Guayana francesa⁶³ donde los niños consumen pescado altamente contaminado debido a la actividad minera de extracción del oro (ver tabla 1).

Tabla I
Concentración de mercurio en sangre y cabello en población infantil

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica analítica	MERCURIO MA(DE)*/MG** /Mediana (RIC)***	Factores asociados
EUROPA									
REPÚBLICA CHECA									
Benes B et al. 2003 ⁴⁹	Local	1994-2001	Transversal	3556	9	CABELLO	Amalgama y AAS AMA 254	0,20 µg/g**/ 0,19 (0,1-0,31)***	Asociación del Hg con el consumo de pescado
Batariova A et al. 2006 ⁵⁰	Nacional	2001-2003	Transversal	333	8-10	SANGRE	Amalgama y AAS AMA 254	0,42 µg/L *** (0,26-0,66)/0,43 µg/L **	
Puklova et al. 2010 ⁵¹	Nacional	2008	Transversal	198 316	8-10	SANGRE PELO	Amalgama y AAS (AMA 254)	0,35 µg/L *** 0,18 µg/g***	
Hrubá et al. 2012 ⁵²	Local (Praga)	2007-2008	Transversal	21	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS(DMA80)	0,21 µg/L **	
ALEMANIA									
Seifert B et al.2000 ⁵³	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 ⁵⁴	Local	2002	Transversal	245	8-10	CABELLO	CVAAS	0,18 µg/g (0,06-1,7)** 0,18 µg/g ***	
GRECIA									
Gibicar et al. 2006 ⁵⁵	Local	2005	Transversal	246	<5	CABELLO	CVAAS	Hg-total: 1,36µg/g (Rango:0,046-17,5)** MeHg: 1,07 (Rango:0,031-16,2) ** µg/g	Consumo de pescado
BÉLGICA									
Pirard et al. 2014 ⁵⁶	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 ⁵²	Local (Koprivnica)	2007-2008	Transversal	52	7-14	SANGRE	CVAFS	0,44 µg/L **	
POLONIA									
Hrubá et al. 2012 ⁵²	Local (Wroclaw)	2007-2008	Transversal	30		SANGRE	Amalgama y AAS (DMA-80)	0,12 µg/L **	
ESLOVAQUIA									
Hrubá et al. 2012 ⁵²	Local (Ban, Bystrica)	2007-2008	Transversal	57		SANGRE	Amalgama y AAS (DMA-80)	0,52 µg/L **	

Tabla I (cont)
Concentración de mercurio en sangre y cabello en población infantil

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica analítica	MERCURIO MA(DE)*MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
ESLOVENIA									
Hrubá et al. 2012 ³²	Local (Ljubljana)	2007-2008	Transversal	45		SANGRE	CVAFS	0,94 µg/L **	
SUECIA									
Hrubá et al. 2012 ³²	Local (Landskrona)	2007-2008	Transversal	41	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA-80)	0,43 µg/L **	
ITALIA									
Deroma et al. 2013 ³⁷	Local	2001-2007	Longitudinal	77	Al nacer 7 años	CABELLO	CVAAS	0,9 (0,5-1,5) µg/g*** 0,42 (0,28-0,70) µg/g***	Consumo de pescado
ESPAÑA									
Freire C et al. 2010 ⁴³	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 ⁴⁵	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 (0-5 a.): 0,53 µg/g*** (6-10 a.) 1,01 µg/g*** (11-15a.) 1,56 µg/g*** (>15 a.) :0,93 µg/g***	Sexo, Edad. Consumo de pescado
Llorente MT et al.2011 ⁴⁷	Local (Madrid)	2008-2010	Transversal	472	0-18 años	CABELLO	CVAAS		Consumo de pescado
Llop et al. 2014 ⁴⁵	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
González-Estecha et al. 2013 ⁴⁸	Local (Madrid)	2010-2011	Transversal	155	6 meses-15 años	SANGRE	Amalgama y AAS (SMS-100)	3,67 (1,09-4,55) µg/L ***	Asociado al consumo global de pescado, emperador y latas de atún y al selenio en suero
AMÉRICA									
CANADÁ									
Wong SL et al. 2009 ³⁸	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 ³⁹	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.

Tabla I (cont)
Concentración de mercurio en sangre y cabello en población infantil

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica analítica	MERCURIO MA(DE)*MG** /Mediana (RIC)***	Factores asociados
EE. UU.									
McDowell MA et al. 2004 ⁶⁰	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 Sumary/Mercury. CDC 2013 ⁶¹	Nacional (NHANES) Población general	2003-04	Transversal	856	6-11	SANGRE	ICP-MS	0,40 µg/L ***/0,419 IC95% (0,23-0,43)** 0,41*** 0,38*** 0,36***	Consumo de pescado
		2005-06		934					
		2007-08		1011					
Biomonitoring Sumary/Mercury. CDC 2013 ⁶¹	Nacional (NHANES)	2003-04	Transversal	1009	1-5	SANGRE	ICP-MS	0,3 µg/L *** 0,2 µg/L *** 0,2 µg/L *** 0,3 µg/L ***	Consumo de pescado
		2005-06							
		2007-08							
Gump et al. 2012 ²⁹	Local (Nueva York)	No especificado	Transversal	100	9-11	SANGRE	ICP-MS	0,77 (1,28)*	Asociación con consumo de pescado e inflamación
BRASIL									
Marques et al. 2007 ⁶²	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 ⁶³	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) 1,4 µg/g** (en Awala)	Pescado muy contaminado por actividad minera de extracción de oro
ECUADOR									
Hrubá et al. 2012 ³²	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
MARRUECOS									
Hrubá et al. 2012 ³²	Local (Fez, Sefrou)	2007-2008	Transversal	39	7-14	SANGRE	Amalgama y AAS (DMA-80)	0,31 µg/L **	
COREA									
Kim S.A et al. 2008 ⁶⁴	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

Tabla I (cont)									
Concentración de mercurio en sangre y cabello en población infantil									
Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica analítica	MERCURIO MA(DE)*MG** /Mediana (RIC)***	Factores asociados
JAPÓN									
Murata K et al. 2004 ⁶⁵	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 ⁶⁶	Local	2004	Transversal	13	1-15	CABELLO	CVAAS	0,59 (0,54)µg/g *	
Hrubá et al. 2012 ⁵²	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 ⁶⁷	Local	2007-2008	Transversal	171	5-15	CABELLO	CVAAS	0,45 (1,15) µg/g *	Asociación con amalgamas dentales

MA (DE)= Media aritmética (desviación estándar). MG= media geométrica. RIC= rango intercuartilfílico. 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 electrotrémica. DRC= celda de reacción dinámica. GC= cromatografía de gases

Efectos sobre la salud en los adultos

Aunque los efectos perjudiciales del MeHg mejor documentados son los que se producen sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y el recién nacido, cada vez hay más estudios que indican que la exposición al MeHg en la población general también puede afectar a la función cognitiva, reproducción, y al riesgo cardiovascular en adultos.

Efectos neurológicos

En la intoxicación de Minamata, la prevalencia general de trastornos neurológicos y mentales fue del 59%. Estos efectos se centraban principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y diferían dependiendo de si se afectaba un SNC en desarrollo o adulto. En adultos el daño provocado por MeHg se dirige a estructuras cerebrales específicas como la capa de células granulares de cerebelo y la corteza visual. Los signos clínicos más comunes que se observaron en los adultos fueron parestesias periorales y distales, ataxia, estrechamiento del campo visual, problemas de audición, trastornos del habla, temblores de manos y pies. En los casos graves se producía una encefalopatía grave que conducía al coma y a la muerte. En 1965, la mortalidad fue del 44,3%. El examen del cerebro de los pacientes gravemente afectados que fallecieron reveló una atrofia pronunciada (55% del volumen y peso normales) con cavidades quísticas y focos esponjosos. Las concentraciones de mercurio en el pelo estuvieron comprendidas entre 50 y 700 µg/g (que corresponde aproximadamente a 200 y 2800 µg/L)^{17,18}.

En la intoxicación de Iraq los síntomas en las personas adultas dependían de la dosis y, entre las personas más gravemente afectadas, se observó ataxia, visión borrosa, alteraciones del lenguaje y dificultades de audición. Al analizar estas graves intoxicaciones, la OMS estimó que el 5% de los adultos expuestos a MeHg experimentarían efectos neurológicos con una concentración en sangre de 200 µg/L (lo que corresponde en cabello aproximadamente a 50 µg/g). Sin embargo, esta estimación fue cuestionada por Kosatsky y Foran al reanalizar estos estudios y sugirieron que la concentración más baja de mercurio que produce alteraciones clínicas es probablemente muy inferior^{6,19}.

En la población general se han observado déficits asociados al mercurio en las funciones motoras, psicomotoras, visuales y cognitivas en poblaciones del Amazonas brasileño⁶⁸ y grandes consumidores de atún en Italia⁶⁹. Sin embargo, en el estudio Baltimore realizado en EE. UU. en el que participaron sujetos de 50-70 años, no se observó evidencia consistente de efectos negativos en las pruebas neuropsicológicas, aunque la media geométrica de mercurio en sangre fue de 2,1 µg/L, muy inferior a la de los estudios anteriores²².

En los últimos años se ha postulado que la exposición a contaminantes ambientales, entre ellos el mercurio, puede contribuir a la esterilidad e infertilidad. La toxicidad del mercurio sobre la reproducción humana está demostrada con concentraciones elevadas. Sin embargo, la asociación es más controvertida cuando nos referimos a las dosis “bajas” a las que se encuentra expuesta la población general⁷⁰.

Un estudio caso-control realizado en Hong Kong en 157 parejas infértiles y 26 parejas control en el segundo trimestre de gestación halló efectos adversos del MeHg sobre la fertilidad. Después de ajustar por la edad parental refirieron que tanto las mujeres como los hombres infértiles tenían concentraciones de mercurio en sangre más elevadas que sus homólogos fértiles⁷¹.

En relación a la fertilización in vitro (FIV), cada vez hay más estudios que sugieren que la población sometida a estos procedimientos tiene mayor riesgo de exposición a tóxicos ambientales incluido el mercurio. Recientemente se han publicado algunos estudios preliminares prospectivos que sugieren que la exposición al MeHg puede afectar el resultado de los procedimientos FIV produciendo una alteración en el desarrollo del embrión después de la fertilización⁷⁰.

Efectos sobre la inmunidad

Existen numerosos estudios que han mostrado efectos sobre la inmunidad en población expuesta a mercurio inorgánico y elemental. Sin embargo, los estudios con MeHg son escasos y los resultados que han evaluado los efectos sobre la función inmune han sido inconsistentes^{4,16}. En grandes consumidores de pescado del Amazonas brasileño, la exposición al MeHg se ha asociado a un aumento de anticuerpos antinucleares (ANA) y a cambios en el perfil de las citoquinas séricas, que diferían según la respuesta de los ANA sugiriendo un fenotipo específico de susceptibilidad al MeHg⁷². Las diferentes especies de mercurio ejercen distintos efectos sobre la autoinmunidad tiroidea, siendo el MeHg el que más se asocia con un aumento de anticuerpos anti tiroglobulina probablemente por una alteración en la captación del yodo. Aunque no se ha hallado una asociación entre el mercurio y las enfermedades autoinmunes, en una investigación realizada en mujeres de EE. UU., se encontró, sin embargo, esa asociación con anticuerpos anti tiroglobulina, por lo que sería interesante estudiar la posible asociación también con ciertas condiciones que se relacionan con un aumento de estos anticuerpos como el lupus eritematoso sistémico, la fibromialgia, la anemia perniciosa, artritis reumatoide, diabetes, tiroiditis autoinmune y el cáncer de tiroides⁷³. Otros estudios, como el realizado en 1990 adultos coreanos, han encontrado también un aumento del riesgo de dermatitis atópica asociado al mercurio en sangre después de ajustar por otros factores⁷⁴.

En el año 2010, la Agencia de Protección Medioambiental (EPA) de EE. UU. convocó a un panel de expertos en Washington para revisar el impacto cardiovascular debido a la exposición al MeHg en la población general. Los miembros del panel en sus conclusiones recomendaron que, en relación a la exposición al MeHg y el infarto de miocardio, se desarrollara una función dosis-respuesta para su uso en futuras regulaciones sobre emisiones de mercurio⁷⁵.

La exposición al MeHg puede causar estrés oxidativo lo que puede llevar al desarrollo de la enfermedad cardiovascular por su contribución en las arritmias, hipertensión arterial y en el desarrollo de la placa aterosclerótica.

MeHg y aterosclerosis.

Algunos estudios epidemiológicos han explorado la relación entre MeHg y aterosclerosis, generalmente midiendo el aumento del grosor de la capa íntima media de la arteria carótida. En un estudio prospectivo en el que participaron 1014 hombres finlandeses del estudio KIH (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study) se encontró, en media, un incremento de 8 μ m de grosor de la íntima media por cada μ g/g de aumento de mercurio en cabello⁷⁶. Estos hallazgos sugieren que la acumulación de mercurio en el organismo se asocia con la progresión de la aterosclerosis carotídea. Esta relación también se encontró en estudios realizados en hombres balleneros en las islas Féroes y en adultos inuit de Nunavut; sin embargo otros estudios no han encontrado esta asociación^{75,77}.

MeHg y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Existen pocos estudios que hayan examinado la asociación entre la exposición al MeHg y un aumento de la incidencia de DM2. Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo realizado en una cohorte de 3875 adultos jóvenes de EE. UU. sin DM2 a los que se siguió durante 18 años. Los resultados sugieren un mayor riesgo de DM2 en la edad adulta, aunque los efectos potencialmente adversos de la exposición al MeHg se pueden atenuar con otros nutrientes, en particular los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 y el magnesio⁷⁸. Sin embargo, los hallazgos encontrados en el análisis de 9267 adultos procedentes de dos cohortes en EE. UU. no apoyan el efecto adverso del MeHg en el desarrollo de la DM2 en hombres ni en mujeres con los niveles de exposición habituales de esa población, por lo que sería necesario realizar esos estudios en una población con concentraciones de MeHg mucho más elevadas⁷⁹.

MeHg y enfermedad renal crónica

El mercurio se ha asociado con nefrotoxicidad y enfermedad cardiovascular. La incidencia y prevalen-

cia de enfermedad renal crónica está aumentando de forma progresiva y existe un elevado porcentaje de enfermedad renal crónica oculta. Además de los factores de riesgo bien establecidos como la DM2, hipertensión arterial o síndrome metabólico se ha postulado que la exposición ambiental a metales pesados puede contribuir a este incremento por lo que recientemente algunos estudios han evaluado esta asociación. Por ejemplo, en el estudio *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES) realizado en 5924 participantes en Corea, durante los años 2008-2010, encontraron una asociación negativa entre los niveles de plomo y la estimación del filtrado glomerular, aunque no la hallaron con el mercurio. La media geométrica de mercurio en sangre fue de 4,3 (IC 4,2-4,4) $\mu\text{g/L}$ ⁸⁰. Sería interesante estudiar si existe esa asociación en poblaciones con concentraciones medias de mercurio más elevadas, como por ejemplo la española.

MeHg y variabilidad del ritmo cardiaco

Existe controversia en relación con la variabilidad del ritmo cardiaco y el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Aunque no se ha elucidado el mecanismo específico para explicar los efectos del MeHg sobre la variabilidad del ritmo cardiaco, existe una fuerte evidencia que apoya también una asociación^{7,81}.

MeHg e hipertensión arterial

El MeHg se ha relacionado también con el aumento de la presión arterial. En un estudio realizado en individuos procedentes del Amazonas Brasileño, los autores encontraron una relación, dependiente de la dosis, entre la exposición al mercurio y la presión arterial, de manera que los sujetos con concentración de mercurio en pelo superior o igual a 10 $\mu\text{g/g}$ tenían el doble de riesgo de presentar una presión arterial sistólica de al menos 130 mm Hg⁸². En otro estudio realizado en adultos Inuit en Nunavik, incluso dentro de un límite de normalidad de presión arterial y después de controlar por algunos nutrientes del pescado (ácidos grasos omega 3 y selenio) y otros factores de confusión, el mercurio se asoció con la presión arterial sistólica y la presión de pulso⁸³. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos realizados son inconsistentes, por lo que algunos autores refieren que la evidencia del efecto del MeHg sobre la presión arterial es débil⁷⁵.

MeHg e infarto de miocardio

Algunos grandes estudios epidemiológicos han examinado la asociación directa entre la exposición al MeHg a través del consumo del pescado y el riesgo de infarto de miocardio. El estudio EURAMIC (*European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer*) y el estudio KIH D han referido asociaciones positivas signifi-

cativas entre la exposición al MeHg y la incidencia de infarto de miocardio^{84,85}. En el estudio EURAMIC los participantes se reclutaron de ocho países europeos e Israel y los autores evaluaron la asociación entre las concentraciones de Hg en uñas y de ácido docosahexanoico (DHA) en tejido adiposo con el riesgo de un primer infarto de miocardio en hombres.

La concentración de mercurio en los pacientes fue un 15% más elevada que la de los controles y se observó una asociación independiente entre la concentración de mercurio en uñas y el riesgo de infarto de miocardio. Más aún, el mercurio enmascaraba la asociación inversa entre la concentración de DHA y el riesgo de infarto de miocardio, que fue evidente después de ajustar por los niveles de mercurio⁸⁴.

El daño potencial del mercurio en la enfermedad cardiovascular se observó por primera vez en la cohorte del estudio KIH D. Es un estudio prospectivo en curso de base poblacional realizado en 2682 hombres del este de Finlandia a los que se les analizó el mercurio en cabello de manera basal entre 1984 y 1989. Durante 6 años se hizo un seguimiento a los hombres y se observó un aumento del riesgo ajustado de eventos agudos coronarios y de muerte por cualquier causa en aquellos sujetos del tercil superior de mercurio en pelo ($\geq 2,0 \mu\text{g/g}$) cuando se les comparaba con los otros terciles, presentando un riesgo relativo de evento agudo coronario de 2,26 (IC95%:1,43-3,56). Estos datos sugerían que una elevada ingesta de Hg procedente de pescado de agua dulce no graso y la acumulación consecuente de Hg en el organismo se asociaba con un aumento de riesgo de infarto de miocardio así como de muerte por enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular y de cualquier causa en los hombres del este de Finlandia debido probablemente a la peroxidación lipídica promovida por el Hg⁸⁶.

En el estudio de seguimiento, el tiempo de observación de los efectos cardiovasculares de la cohorte KIH D se extendió 4 años. Durante la media de seguimiento de 10 años, los investigadores observaron que un elevado contenido de Hg en cabello atenuaba los efectos beneficiosos de los ácidos grasos del pescado sobre el riesgo de eventos coronarios agudos⁸⁷.

El periodo del estudio de esta cohorte se amplió de nuevo con una media de seguimiento de 13,9 años y las concentraciones elevadas de MeHg se asociaron a un aumento del riesgo de infarto de miocardio, enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular, muerte por cualquier causa y producían una atenuación del efecto protector de los ácidos grasos derivados del pescado⁸⁵.

Otros estudios, como los realizados en profesionales de la salud (*Health Professionals Follow-up Study*) y en el Norte de Suecia (*Northern Sweden Health and Disease Study*) no han encontrado asociación alguna entre MeHg e infarto de miocardio^{75,88}. Sin embargo, algunos autores creen que la asociación entre MeHg e infarto de miocardio es plausible y recomiendan realizar estudios epidemiológicos adicionales para ayudar a establecer si existe una relación causal subyacente

en estas asociaciones que se han publicado. Además, plantean que no existen estudios que examinen una posible relación entre la muerte súbita cardíaca, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca y solo existen datos limitados que exploren la relación entre la exposición al MeHg y el ictus⁷⁵.

MeHg y enfermedad cardiovascular

Los mecanismos por los que el MeHg ejerce sus efectos negativos no son bien comprendidos. Sin embargo, su elevada afinidad por los grupos tiol y su capacidad de unirse al selenio formando un complejo insoluble podría reducir las defensas antioxidantes y promover los radicales libres y la peroxidación lipídica en el cuerpo humano⁸⁶. Aunque el pescado puede contener compuestos dañinos para la salud, es una fuente muy importante de nutrientes, especialmente los ácidos grasos omega 3 de cadena larga, la vitamina D y el selenio que pueden prevenir enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular. La mejor práctica es consumir especies variadas de pescado, más pequeños y evitar el consumo de pescados procedentes de aguas con elevado contenido de contaminantes ambientales⁸⁸.

A pesar de los efectos adversos cardiovasculares descritos, en un estudio reciente realizado en dos cohortes en EE. UU. en el que participaron 51529 hombres y 121700 mujeres, los autores no encontraron evidencia de efecto adverso alguno clínicamente relevante por la exposición al MeHg, con los niveles hallados en su estudio, en relación a la enfermedad coronaria, ictus o la enfermedad cardiovascular. Tampoco observaron un aumento del riesgo entre los participantes que presentaban concentraciones inferiores de selenio. Estos hallazgos no apoyan la existencia de efectos adversos clínicamente relevantes sobre la enfermedad cardiovascular producidos por la exposición al MeHg procedente de una dieta típica en adultos de EE. UU. La hipótesis que explicaría los resultados discordantes con los encontrados en estudios previos en relación al MeHg y el riesgo cardiovascular sería las diferencias en la concentración de selenio en las poblaciones estudiadas. Los propios autores refieren que su análisis no puede excluir la posibilidad de toxicidad cardiovascular relacionada con el mercurio en aquellas poblaciones con mayor exposición al mercurio que la observada en sus cohortes o en aquellas situaciones con francas deficiencias de selenio, que son raras en EE. UU.⁸⁹. En España sería deseable investigar la posible toxicidad del MeHg sobre la enfermedad cardiovascular ya que la concentración de mercurio en sangre es mucho más elevada que en EE. UU. y la de selenio es inferior. Por tanto, es necesario realizar más estudios en diferentes poblaciones para confirmar los efectos nocivos de la exposición al mercurio sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular y encontrar otros posibles factores que puedan modificar ese efecto.

Estudios nacionales e internacionales

En la tabla 2 se recogen los principales estudios realizados en población adulta a nivel nacional e internacional, algunos ya descritos en apartados previos.

En España, existen pocos datos de MeHg en población adulta. En un estudio que tuvo lugar entre 1992-1995 en Guipúzcoa, realizado en una subpoblación (N=120) de la cohorte EPIC, los investigadores hallaron una media de concentración de mercurio en sangre de 17,9 $\mu\text{g/L}$ y un aumento de la concentración de mercurio en sangre a medida que aumentaba el consumo de pescado⁹⁰.

Más recientemente, en el año 2007 Castaño et al. encontraron una media geométrica de mercurio en cabello de 2,23 $\mu\text{g/g}$ (que correspondería aproximadamente a 8,92 $\mu\text{g/L}$ de mercurio en sangre) en el estudio piloto del proyecto Bioambient.es realizado en Madrid en el que participaron 267 voluntarios. La concentración de mercurio en cabello se asoció con la edad y el consumo de pescado⁹¹. También en Madrid, en otro estudio realizado en 186 voluntarios sanos se hallaron resultados similares con una mediana de concentración de mercurio en sangre de 6,1 $\mu\text{g/L}$ y una correlación positiva con el consumo de pescado⁹².

En otro estudio realizado en 2008 en una población laboral hospitalaria de Madrid en la que participaron 395 sujetos se encontró una mediana global de mercurio en sangre de 7,90 $\mu\text{g/L}$ (RIC: 5,20-11,50) y una asociación del mercurio en sangre con el consumo de pescado. En este estudio, en el que además se midió selenio y otros elementos traza esenciales y tóxicos, el 71,2% de la población estudiada y el 68,6% de las mujeres en edad fértil tenían concentraciones de mercurio en sangre superiores al límite establecido por la EPA⁹³. Este trabajo forma parte del estudio EMA (Exposición a Mercurio en Adultos) en el que se midió mercurio en sangre a 792 empleados de dos hospitales y una Universidad de Madrid, Cartagena y Santiago de Compostela. En las tres ciudades se evidenció la asociación de la concentración de mercurio en sangre con el consumo de pescado. La mediana de mercurio en sangre más elevada fue la de Santiago de Compostela (15,1 $\mu\text{g/L}$; RIC: 10,2-19,9), seguida de la de Cartagena (8,95 $\mu\text{g/L}$; RIC: 6,7-13,8) y por último la descrita en Madrid (7,9 $\mu\text{g/L}$; RIC: 5,2-11,5)⁹⁴.

Los resultados de estos estudios son comparables con los de otras comunidades con consumo elevado de pescado como sucede en Asia. Dentro de Asia, Japón es el que tiene un mayor consumo anual *per cápita*, alcanzando los 65 kg. Los pescados, moluscos y crustáceos más consumidos en 2004 fueron salmón, atún, sepia, paparda, langostinos y langostas. En 1999-2002, se midió la concentración de mercurio en cabello de 8655 sujetos y se encontró una media geométrica de 1,89 $\mu\text{g/g}$ (que correspondería aproximadamente a 7,56 $\mu\text{g/L}$ en sangre). El análisis de regresión múltiple reveló que los contenidos de mercurio se correlacionaban significativamente con el sexo, la edad, la ingesta diaria de pescado, la preferencia

por pescados como el atún y el bonito y el uso de tintes capilares artificiales^{93,95}.

Llama la atención que los datos publicados de mercurio en la población española son comparables a los de Japón, cuyo consumo de pescado es mucho más elevado que en España que fue de alrededor de 36 kg en los años 2007-2008⁹⁶. Sin embargo, las concentraciones de mercurio españolas son mucho más elevadas que las referidas en Estados Unidos, Canadá y otros países europeos, en ocasiones debido a un consumo inferior de pescado en estos países y en otros casos, aunque el consumo sea similar, probablemente porque las especies consumidas en algunos países tienen un menor contenido de mercurio⁹³.

Así por ejemplo, en EE. UU., el consumo anual de pescado *per cápita* es muy bajo, de aproximadamente 7 kg, siendo los 5 pescados y crustáceos más consumidos en EE. UU. en el año 2002 atún, langostinos, bacalao, salmón y almejas⁹⁷. En el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) realizado durante los años 2003-2006, en el que participaron 9034 adultos, se obtuvo una media geométrica de mercurio en sangre de 1,03 µg/L, mucho más baja que la hallada en los estudios españoles⁹⁸.

En Canadá, el consumo anual de pescado *per cápita* (aproximadamente 9 kg) es muy similar al de EE. UU. y muy inferior al español, lo que explicaría también las bajas concentraciones de mercurio en sangre encontradas en los años 2007-2009, con una media geométrica para el mercurio de 0,91 µg/L en el grupo de adultos⁹⁸.

En Alemania, durante los años 1997/1999, se refirió una media geométrica de la concentración de mercurio en sangre más baja, de 0,58 µg/L. La ingesta de pescado es aproximadamente el 40% de la media española y las especies más consumidas los arenques, el abadejo de Alaska, el atún/bonito, el salmón y el bacalao⁹⁹.

En Polonia, el consumo de pescado también es bastante moderado y muchos de los pescados que se ingieren con más frecuencia son similares a los que se consumen en Alemania: arenques, caballa, abadejo de Alaska, merluza y salmón. En el año 2007 en un estudio realizado en 313 mujeres embarazadas de entre 18 y 35 años se halló una mediana de mercurio en sangre de 0,6 µg/L (similar a la alemana) y una correlación positiva con el consumo de pescado¹⁰⁰.

Sin embargo, en el proyecto EUROTERVIHT del Reino Unido se halló un consumo anual *per cápita* de pescado de 24 kg, similar al español, pero los pescados más consumidos eran de los de contenido bajo de mercurio como el bacalao utilizado en su tradicional *fish and chips*. La concentración de mercurio en sangre se midió en 99 sujetos y la mediana fue de 1,08 µg/L¹⁰¹.

La importancia de la especie consumida, además de la cantidad, se evidenció en un estudio realizado en 600 muestras del proyecto WHO MONICA en Suecia, en el que encontraron las siguientes medianas de mercurio en sangre: 3,7 µg/L en el año 1990, 2,7 µg/L en el año 1994 y 2,2 µg/L en el año 1999. En Suecia, el consumo anual *per cápita* de pescado es de 28 kg. Sin embargo, los pes-

cados y crustáceos más consumidos son salmón, bacalao, arenque, langosta y langostinos que tienen un contenido de mercurio bajo, lo que explicaría que su mediana de concentración de mercurio en sangre fuera inferior a la española. En menor medida también se consumen lucio, perca, anguila, atún, emperador y fletán, pescados con un contenido de mercurio alto, de ahí que un porcentaje de los participantes tuvieran concentraciones de mercurio tan elevadas como 18, 38 y 41 µg/L, que son los niveles máximos hallados en los años 1990, 1994 y 1999 respectivamente¹⁰².

En Italia, en un estudio en el que participaron 237 sujetos con edades comprendidas entre los 35-45 años se halló una mediana de la concentración de mercurio en cabello de 0,57 µg/g (que correspondería a 2,28 µg/L). Aproximadamente la mitad de los sujetos participantes (41%) no habían comido nada de pescado en los últimos 6 meses, lo que explicaría esa concentración tan baja, aunque se observó un aumento de la concentración de mercurio en sangre a medida que aumentaba el consumo de pescado. En Italia, como ocurre en España y otros países, el tipo de pescado consumido varía mucho dependiendo de la zona. En las regiones del sur prefieren tomar pescados frescos azules pequeños como las sardinas y los boquerones, mientras que en el Norte eligen con más frecuencia especies más valoradas como bacalao, lenguado, pulpo, calamar, trucha, besugo, emperador o pez espada y mejillones¹⁰³.

En Grecia, en un estudio realizado en 246 mujeres residentes en las islas del mar Egeo se halló una media geométrica de concentración de mercurio en cabello de 1,36 µg/g, observándose un valor mínimo de 0,046 y un valor máximo de 17,5 µg/g. Además, el 5% de las mujeres tenían concentraciones de mercurio en cabello superiores a 6,0 µg/g (que correspondería aproximadamente a 24 µg/L). Aunque el consumo anual *per cápita* es muy similar al de Italia, e incluso inferior al de Suecia, el tipo de pescado consumido probablemente fuera la causa de que se observaran estas concentraciones de mercurio más elevadas. En el mar Egeo se captura prácticamente el 90% del pescado consumido en Grecia, especialmente sardinas, boquerones, mejillones, lubina, besugo, sargo, salmonetes, teniendo los tres últimos un alto contenido en mercurio¹⁰⁴.

En Francia, también se asoció la concentración de mercurio con el consumo de pescado en una muestra representativa de 385 sujetos a los que se midió mercurio en sangre en el año 2004 en dos laboratorios independientes. Se halló una media de mercurio total de 3,72 µg/L en el primer laboratorio y en el segundo de 3,49 µg/L¹⁰⁵.

Así pues, la concentración de mercurio va a depender principalmente del consumo de pescado. Sin embargo, existe una variabilidad entre los países que podría explicarse no solo por la cantidad de pescado consumida, sino también por el tipo o especies de pescados que se consumen, así como por otro tipo de factores.

TABLA II
Concentración de mercurio en sangre y cabello en población adulta. Modificada de Trasobares EM et al.⁹³

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)*/MG** /Mediana (RIC)***	Factores asociados
EUROPA									
ALEMANIA									
B. Seifert et al. 2000 ⁹³	Nacional (GerEs I y II) Población general	1985-1986 1990-1992	Transversal	GerEs I: 2731 GerEs II: 4021	25-69	SANGRE	ICP-MS	GerEs I 0,46 µg/L** GerEs II 0,77 µg/L* 0,51 µg/L** (IC95% 0,49-0,52) 0,6 µg/L***	Consumo de pescado
K. Becker et al. 2002 ⁹⁹	Nacional (GerEs III) Población general	1997-1999	Transversal	4646 Hombres: 2342 Mujeres: 2303	18-69	SANGRE	ICP-MS	0,86 µg/L* 0,58 µg/L** (IC95% 0,57-0,60) 0,60 µg/L***	Consumo de pescado
REPÚBLICA CHECA									
A. Batálová et al. 2006 ⁹⁰	Nacional (HBM) Donantes de sangre	2001-2003	Transversal	1188 Hombres: 863 Mujeres: 325	18-58	SANGRE	Amalgama y AAS AMA254	0,89 (0,55-1,40) µg/L***	Sexo (p<0,05) Tabaco (p<0,05)
POLONIA									
W. Jedrychowski et al. 2007 ¹⁰⁰	Local Mujeres embarazadas	2007	Transversal	313	18-35	SANGRE	CVAAS	0,83 (0,68) µg/L*	Consumo de pescado
REINO UNIDO									
M.A. White et al. 1998 ¹⁰¹	Nacional EUROTERVIHT Población general	1998	Transversal	99	16-70	SANGRE	ICP-MS	1,08 (0,1-5,4) µg/L**	No especificado
SUECIA									
M. Wennberg et al. 2006 ¹⁰²	NACIONAL (Cohorte MONICA Muestreo Aleatorio) Población General	1990-1999	Transversal	600 Hombres: 300 Mujeres: 300	25-74	SANGRE	CVAAS	1990 Mujeres: 3,6 µg/L (n=99) *** Hombres: 3,8 µg/L (n=100)*** 1994 Mujeres: 2,6 µg/L (n=100)*** Hombres: 2,8 µg/L (n=100)*** 1999 Mujeres: 2,2 µg/L (n=100)*** Hombres: 2,1 µg/L (n=100)***	Edad (p<0,001) Alcohol (p<0,001) Consumo de pescado (p<0,001)
ITALIA									
S. Díez et al. 2008 ¹⁰³	Local (Nápoles)	2 005-2006	Transversal	237 Hombres: 115 Mujeres: 122	35-45	CABELLO	ETAAS	0,63 µg/g (0,38)* 0,57 µg/g***	Sexo (p<0,05) Consumo de pescado (p<0,05)
GRECIA									
D. Gribičar et al. 2006 ¹⁰⁴	Local (Aegan Islands) Mujeres	2006	Transversal	246	17-46	CABELLO	CVAAS	1,36 µg/g (0,046-17,5)**	Consumo de pescado

TABLA II (cont)

Concentración de mercurio en sangre y cabello en población adulta. Modificada de Trasobares EM et al.⁹³

<i>Referencia</i>	<i>Muestra</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Edad</i>	<i>Matriz</i>	<i>Técnica Analítica</i>	<i>MERCURIO MA(DE)*/MG** /Mediana (RIC)***</i>	<i>Factores asociados</i>
FRANCIA									
V. Sirot et al. 2008 ¹⁰⁵	Local (Costa Francesa) CALIPSO STUDY	2004	Transversal	385	≥18	SANGRE	GC-ICPMS	3,74 (3,77) µg/L*	Consumo de pescado
ESPAÑA									
JM Sanzo et al. 2001 ⁹⁰	Local (Guipuzcoa) Cohorte EPIC	1992-1995	Transversal	120	35-65	SANGRE	Amalgama y AAS	17,9 µg/L*	Consumo de pescado
A. Castaño et al. 2008 ⁹¹	Local (Madrid)	Junio- Septiembre 2007	Transversal	267 Hombres: 56 Mujeres: 211	21-69	CABELLO	No especificada	2,23 µg/g**	Edad y consumo de pescado
JL López-Colón et al. 2003 ⁹²	Local (Madrid)	2003	Transversal	186 Hombres: 113 Mujeres: 73	15-84	SANGRE	CVAAS	7,4 (5,87) µg/L* 6,1 µg/L***	Consumo de pescado
E Trasobares et al. 2009 ⁹³	Local (Madrid) Población laboral no expuesta	2008	Transversal	395 Hombres: 64 Mujeres: 331	20-70	Sangre	CVAAS	7,90(5,20-11,50) µg/L*	Consumo de pescado
CANADA									
SL Wong et al. 2009 ⁹⁸	Nacional Población general	2007-2009	Transversal	2678	6-79	SANGRE	ICP-MS	DRC 0,76 µg/L** (IC95%:0,51-1,13)	No especificado
EE. UU.									
W McKelvey et al. 2007 ¹⁰⁶	Local (New York) Población general (NHANES)	2004	Transversal	1811	≥20	SANGRE	ICP-DRC-MS	2,73 (IC 95%:2,58-2,89) µg/L	Consumo de pescado
K.R.Mahaffey et al. 2004 ¹⁰⁷	Nacional NHANES Población general (Mujeres)	1999-2000	Transversal	1709	16-49	SANGRE	CVAAS	1,02 (IC 95%: 0,85-1,20) µg/L** 0,94 (0,42 -2,07) µg/L***	Consumo de pescado
KL Caldwell et al. 2009 ⁹⁸	Nacional NHANES Población general	2003-2006	Transversal	16780; 9034 adultos	≥1 Adultos: ≥20	SANGRE	ICP-DRC-MS	0,83 µg/L** (IC95%:0,77-0,89) Adultos 1,03 µg/L** 1,03 (0,54-2,00) µg/L***	No especificado
P Sung Kyun et al. 2013 ¹⁰⁸	Nacional NHANES Población general	2003-2006	Transversal	6607	≥20	SANGRE	ICP-MS CVAAS ICP-DRC-MS	1,03 (0,95-1,11) µg/L**	Hipertensión

TABLA II (cont)
Concentración de mercurio en sangre y cabello en población adulta. Modificada de Trasobares EM et al.⁹³

<i>Referencia</i>	<i>Muestra</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Edad</i>	<i>Matriz</i>	<i>Técnica Analítica</i>	<i>MERCURIO MA(DE)*/MG** /Mediana (RIC)***</i>	<i>Factores asociados</i>
EE. UU. (cont)									
A Z Pollack et al. 2011 ¹⁰⁹	Local (new York) Mujeres pre-menopáusicas	2005-2007	Transversal	252	18-44	SANGRE	ICP-MS	1,03 (0,58-2,10) µg/L	Hormonas sexuales
Tsz Hin H et al. 2013 ¹¹⁰	Nacional NHANES Población general	2005-2008	Transversal	6911	≥20	SANGRE	ICP-MS	1,00 (0,5-2,0) µg/L***	Depresión
MARRUECOS									
H. Elhamri et al. 2007 ¹¹¹	Local (Norte de Marruecos)	2007	Transversal	108	No especifica	CABELLO	CVAAS	1,79 µg/g**	Consumo de pescado
JAPON									
A. Yasutake et al. 2004 ¹¹²	Nacional Población general	1999-2002	Transversal	8665 Hombres:4274 Mujeres: 4391	0-90	CABELLO	Amalgama y AAS	1,82 µg/g** Hombres: 2,42 µg/g** Mujeres: 1,37 µg/g**	Sexo, edad, consumo de pescado
CHINA									
L Xiaojie et al. 2008 ¹¹³	Local (Costas de China) Población general	2005-2006	Transversal	659	2-90	CABELLO	CVAAS	0,83 µg/g** Hombres: 0,94 µg/g** Mujeres:0,72 µg/g**	Lugar de residencia y consumo de pescado
COREA									
Ji-Young Son et al. 2009 ¹¹⁴	Nacional Población general	2007-2008	Transversal	2369 Hombres:797 Mujeres:1531	≥18	SANGRE	Amalgama y AAS	3,80 (IC95% 3,66-3,93) µg/L**	Sexo, edad, ingresos
Kim YF, 2012 ⁸⁰	Nacional KNHANES Población general	2008-2010	Transversal	5924	≥20	SANGRE	Amalgama y AAS DMA-80	4,303 (IC95% 4,201-4,405) µg/L**	Estimación filtrado glomerular
Park H et al. 2011 ⁷⁴	Nacional	2005	Transversal	1990	≥20	SANGRE	CVAAS	4,34 (IC95% 4,21-4,48) µg/L**	Asociación con dermatitis atópica
N-Y Kim et al. 2013 ¹¹⁵	Población general	2007-2008	Transversal	581 Hombres:245 Mujeres: 336	≥20	SANGRE	Amalgama y AAS DMA-80	Total: 3,92 (1,82) Hombres: 4,85 (1,91)a Mujeres: 3,36 (1,66)	Estilo de vida

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 electrotrémica. DRC= celda de reacción dinámica. GC= cromatografía de gases

Agradecimientos

Los autores agradecen los comentarios recibidos de la: Sociedad Española de Sanidad Ambiental (SESA): Ángel Gómez Amorín, Isabel Marín Rodríguez, Emiliano Aránguez Ruiz y M^a Luisa Pita Toledo.

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (Comisión de elementos traza): Carmen Mar Medina, M^a Luisa Calvo Ruata, José Ángel Cocho de Juan, Jesús Escanero Marcén, M^a Dolores Fernández González, Ángel García de Jalón, M^a Jesús Gaspar Blázquez, Joaquín González Revaldería, Elisa Herrero Huerta, Silvia Izquierdo Álvarez, José Luis López Colón, Irene Palazón Bru, Concepción Pintos Virgós y Victoria Seijas Martínez-Echevarría.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Exposure to Mercury: A Major Public Health Concern. 2007. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en: <http://www.who.int/phe/news/Mercury-flyer.pdf>
2. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1995;25:1-24.
3. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Khalidi A, Al-Rawi NY, Tikriti S, et al. Methylmercury Poisoning in Iraq. *Science*. 1973;181:230-41.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mercury. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR, Atlanta, GA 1999. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html>.
5. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885-99.
6. Mergler D, Anderson HA, Chan LH, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, et al. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio*. 2007;36:3-11.
7. González-Estecha M, Arnaud J. Cardiovascular effects of trace elements. En: Trace elements: Action on health and its role in the pathologies. *Izquierdo S, Escanero JF. Eds.* 2012 p. 145-64.
8. Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Koo BS, Chang N et al. Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. *Environ Health Persp*. 2010;118:437-43.
9. Ramon R, Ballester F, Aguinalgalde X, Amurrio A, Vioque J, Lacasaña M et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1047-55.
10. Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V et al. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the "EDEN mother-child" cohort. *Br J Nutr*. 2010;104:1096-100.
11. Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, Rauh V, Sheets SE, Tang D et al. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ Health Persp*. 2008;116:1085-91.
12. Lucas M, Dewailly E, Muckle G, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S et al. Gestational age and birth weight in relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids*. 2004;39:617-26.
13. Daniels JL, Rowland AS, Longnecker MP, Crawford P, Golding J. Maternal dental history, child's birth outcome and early cognitive development. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:448-57.
14. Xue F, Holzman C, Rahbar MH, Trosko K, Fischer L. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Persp*. 2007;115:42-7.
15. Kim BM, Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Kim YJ et al. Mercury levels in maternal and cord blood and attained weight through the 24 months of life. *Sci Total Environ*. 2011;410:26-33.
16. 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 Persp*. 2012;120:799-806.
17. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198:209-30.
18. 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. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51:201-14.
19. Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shiristani H. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J*. 1980;56:1-10.
20. Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ, Diez S, Vioque J, Ballester F et al. Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environ Res*. 2010;110:96-104.
21. Oken E, Wright RD, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiwardena CJ, Hu H et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. cohort. *Environ Health Persp*. 2005;113:1376-80.
22. Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T, Schwartz B. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA*. 2005;293:1875-82.
23. Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiwardena CJ, Kleinman KP et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1171-81.
24. 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*. 2009;109:728-33.
25. 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*. 2009;30:31-6.
26. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Amarasiwardena C, Korrack SA. Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 ;166 :1123-31.
27. 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*. 2012;33:1067-74.
28. Thurston SW, Bovet P, Myers GJ, Davidson PW, Georger LA, Shamlay C et al. Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood?. *Neurotoxicology*. 2007;28:924-30.
29. 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*. 2012;112:204-11.
30. Miyake Y, Tanaka K, Yasutake A, Sasaki S, Hirota Y. Lack of association of mercury with risk of wheeze and eczema in Japanese children: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Environ Res*. 2011;111:1180-4.
31. 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*. 2008;38:877-93.
32. Trasande L, Landrigan PJ, Schechter C. Public Health and Economic Consequences of Methyl Mercury Toxicity to the Developing Brain. *Environ Health Persp*. 2005;113:590-6.
33. Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish: stage 1. Preliminary test at age 4. *Swed Environ Board Re*. 1986;3642.
34. Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Stewart A, Friberg L, Lind B, 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.
35. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997;19:417-28.

36. Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol.* 2006;28:536-47.
37. Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Keiding N, Weihe P. Underestimation of risk due to exposure misclassification. *Int J Occup Med Environ Health.* 2004;17:131-6.
38. 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.* 1998;280:701-7.
39. 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.* 2003;361:1686-92.
40. European Food Safety Authority. Mercury in Food — EFSA Updates Advice on Risks for Public Health. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/121220.htm>
41. Llop S, Ibarluzea J, Sunyer J, Ballester F. Estado actual sobre la exposición alimentaria al mercurio durante el embarazo y la infancia, y recomendaciones en salud pública. *Gac Sanit.* 2013;27:273-8.
42. Ramon R, Murcia M, Aguinalde X, Amurrio A, Llop S, Ibarluzea J et al. Prenatal mercury exposure in amulticenter cohort study in Spain. *Environ Int.* 2011;37:597-604.
43. Diez 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;56:615-22.
44. Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I et al. Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain: study of potential modifiers. *Am J Epidemiol.* 2012;175:451-65.
45. Llop S, Murcia M, Aguinalde 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;132:83-92.
46. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36:609-62.
47. Llorente MT, Virseda I, Peral R, Sanz MJ, Ruiz MA, López JL. Metilmercurio en el cabello de población infantil. *Sanid. Mil.* 2011;67:299-303.
48. González-Estecha M, Bodas Pinedo A, Blanco Fuentes M, Vieco García A, Gaviña Fernández-Montes B, Ordóñez Iriarte JM. Plomo, cadmio, mercurio y selenio en sangre en una población infantil y su relación con factores de exposición. *Rev Salud Ambient.* 2013;13: 150-1.
49. Benes B, Sladka J, Spevackova V, Smid J. Determination of normal concentration levels of Ca, Cr, Cu, Hg, Pb Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11:184-6.
50. Batarlova A, Spevackova V, Benes B, Cejchanova M, Smid J, Cerna 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;209:359-66.
51. Puklova V, Krskova A, Cerna M, Cejchanova M, Rehurkova I, Ruprich J et al. The mercury burden of the Czech population: An integrated approach. *Int J Hyg Environ Health.* 2010;213:243-51.
52. Hrubá F, Stromberg U, Cerna M, Chen CY, 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;41:29-34.
53. Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentration of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2000;10(6 Pt 1):552-65.
54. Pesch A, Wilhelm M, Rostek U, Schmitz N, Wishoff-Rouben M, Ranft U, et al. Mercury concentrations in urine, scalp hair, and saliva in children from Germany. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2002;12:252-8.
55. Gibicar D, Horvat M, Nakou S, Sarafidou J, Yager J. Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands, Greece. *Sci Total Environ.* 2006;31:586-95.
56. 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. *Sci Total Environ.* 2014;472:730-40.
57. 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;216:486-93.
58. Wong SL, Lye EJD. Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. *Health Rep.* 2008;19:31-6.
59. Tian W, Egeland GM, Sobol I, Chan HM. Mercury hair concentrations and dietary exposure among Inuit preschool children in Nunavut, Canada. *Environ Int.* 2011;37:42-8.
60. McDowell M, Dillon CH, Osterloh J, Bolger P, Pellizzari E, Ruben R, et al. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999-2000. *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>.
62. Marques R, Dórea J, Bastos W, Malm O. Changes in children hair-Hg concentrations during the first 5 years: Maternal, environmental and iatrogenic modifying factors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;49:17-24.
63. 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;8:1-11.
64. Kim SA, Jeon CK, Paek DM. Hair mercury concentrations of children and mothers in Korea: Implication for exposure and evaluation. *Sci Total Environ.* 2008;402:36-42.
65. 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;77:571-9.
66. Zhang L, Wang Q. Preliminary study on health risk from mercury exposure to residents of Wujianzhan town on the Diér Songhua river Northeast China. *Environ Geochem Health.* 2006;28:67-71.
67. Al-Saleh L, Al-Sedairi AA. Mercury (Hg) burden in children: The impact of dental amalgam. *Sci Total Environ.* 2011;409:3003-15.
68. Passos CJS, Mergler D. Human mercury exposure and adverse health effects in the Amazon: a review. *Cad Saúde Pública.* 2008;24:503-20.
69. Carta P, Flore C, Alinovi AI, Toccol M.G., Arul G, Carta R, et al. Sub-Clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology.* 2003;24:617-23.
70. Bloom MS, Fujimoto VY, Steuerwald AJ, Cheng G, Browne RW, Parsons PJ. Background exposure to toxic metals in women adversely influences pregnancy during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol.* 2012;34:471-84.
71. Choy CMY, Lam CWK, Cheung LTF, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109:1121-5.
72. Nyland JF, Fillion M, Barbosa F, Shirley DL, Chine C, Lemire M et al. Biomarkers of methylmercury exposure immunotoxicity among fish consumers in Amazonian Brazil. *Environ Health Persp.* 2011;119:1733-8.
73. Gallagher CM, Meliker JR. Mercury and Thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007-2008. *Environ Int.* 2012;40:39-43.
74. Park H, Kim K. Association of blood mercury concentrations with atopic dermatitis in adults: a population-based study in Korea. *Environ Res.* 2011;111:573-8.
75. Roman HA, Walsh TI, Coull BA, Dewailly E, Guallar E, Hattis D et al. Evaluation of the cardiovascular effects of methylmercury exposures: current evidence supports development of a dose-response function for regulatory benefits analysis. *Environ Health Persp.* 2011;119:607-14.

76. Salonen JT, Seppanen 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* 2000;148:265-73.
77. Choi AL, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Salonen JT, Tuomainen TP et al. Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in faroese whaling men. *Environ Health Persp.* 2009;117:367-72.
78. He K, Xun P, Liu K, Morris S, Reis J, Guallar E. Mercury exposure in young adulthood and incidence of diabetes later in life. *Diabetes Care.* 2013;36:1584-9.
79. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Grandjean P, Siscovick DS, Spiegelman D et al. Methylmercury exposure and incident diabetes in U.S. men and women in two prospective cohorts. *Diabetes Care.* 2013;36:3578-84.
80. Kim Yf, Lee BK. Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res.* 2012;118:124-9.
81. Lim S, Chung HU, Paek D. Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology.* 2010;31:10-6.
82. Fillion M, Mergler D, Sousa Passos CJ, Larribe F, Lemire M Guimaraes JR. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environ Health.* 2006;5:29.
83. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Environmental mercury exposure and blood pressure among Nunavik Inuit adults. *Hypertension.* 2009;54:981-6.
84. Guallar E, Sanz-Gallardo I, Van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:1747-54.
85. 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. *Arterioscl Thromb Vas Biol.* 2005;25:228-33.
86. Salonen JT, Seppanen 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.* 1995;91:645-55.
87. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study 2000. *Circulation.* 2000;102:2677-79.
88. Virtanen JK, Rissanen TH, Voutilainen S, Tuomainen TP. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem.* 2007;18:75-85.
89. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Spiegelman D, Grandjean P, Siscovick DS et al. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *New Engl J Med.* 2011;364:1116-25.
90. Sanzo JM, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinalde FX, Azpiri MA. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutr.* 2001;4:981-8.
91. Castaño A, Navarro A, Cañas A, Díaz G, García JP, Esteban M, et al. A biomonitoring study of mercury in hair and urine of 267 adults living in Madrid (Spain). *Toxicol Lett.* 2008;180:S79-S80.
92. López-Colón JL. Determinación de mercurio como contaminante laboral. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid;2003.
93. Trasobares Iglesias EM. Plomo y mercurio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con factores de exposición Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009.
94. Trasobares E, González-Estecha M, Martínez MJ, Herbello P, Bermejo P, Guillén JJ. "Blood mercury concentrations in 3 cities in Spain." *Biochemia Medica* 2012;22(3): A195-6.
95. Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci.* 2004;50:120-5.
96. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Dossier de consumo alimentario en España. Julio 2007-Junio 2008. (Consultado 3 Octubre 2012). Disponible en URL:http://www.mapa.es/alimentacion/pags/consumo/año_movil_jul07-jun08/dossier_consumo.pdf
97. EPA. Estimated Per Capita Fish Consumption in the United States. US Environmental Protection Agency (4303T)1200 Pennsylvania Avenue, NW Washington, DC 20460 2002.
98. Caldwell KL, Mortensen ME, Jones RL, Caudill SP, Osterloh JD. Total blood mercury concentrations in the U.S. population: 1999-2006. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:588-98.
99. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health.* 2002;205:297-308.
100. Jedrychowski W, Perera F, Rauh V, Flak E, Mroz E, Pac A, et al. Fish intake during pregnancy and mercury level in cord and maternal blood at delivery: an environmental study in Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2007;20:31-7.
101. White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ.* 1998;216:253-70.
102. Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson JH, S-tegmayr B, et al. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ Res.* 2006;100:330-8.
103. Diez S, Montuori P, Pagano A, Sarnacchiaro P, Bayona JM, Triassi M. Hair mercury levels in an urban population from southern Italy: fish consumption as a determinant of exposure. *Environ Int.* 2008;34:162-7.
104. Gibicar D, Horvat M, Nakou S, Sarafidou J, Yager J. Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands, Greece. *Sci Total Environ.* 2006;367:586-95.
105. Sirot V, Guerin T, Mauras Y, Garraud H, Volatier JL, Leblanc JC. Methylmercury exposure assessment using dietary and biomarker data among frequent seafood consumers in France CALIPSO study. *Environ Res.* 2008;107:30-8.
106. 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 Persp.* 2007;115:1435-41.
107. Mahaffey KR, Clickner RP, Bodurow CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environ Health Persp.* 2004;112:562-70.
108. Park SK, Lee S, Basu N, Franzblau A. Associations of blood and urinary mercury with hypertension in U.S. Adults: The NHANES 2003-2006 *Environ Res.* 2013;123:25-32.
109. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL et al. Cadmium, lead and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environ Health Persp.* 2011;119:1156-61.
110. Ng THH, Mossey JM, Lee BK. Total blood mercury levels and depression among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *PLoS ONE* 2013;8(11): e79339. doi:10.1371/journal.pone.0079339
111. Elhamri H, Idrissi L, Coquery M, Azemard S, Abidi AE, Benlemlih M, et al. Hair mercury levels in relation to fish consumption in a community of the Moroccan Mediterranean coast. *Food additives and contaminants* 2007;24:1236-46.
112. Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci.* 2004;50:120-5.
113. Liu X, Cheng J, Yuling S, Honda SI, Wang L, Liu Z et al. Mercury concentration in hair samples from Chinese people in coastal cities. *J Environ Sci.* 2008;20:1258-62.
114. Son JY, Lee J, Paek D, Lee JT. Blood levels of lead, cadmium, and mercury in the Korean population: results from the Second Korean National Human Exposure and Bio-monitoring Examination. *Environ Res.* 2009;109:738-44.
115. Kim N-Y, Ahn SJ, Ryu DY, Choi BS, Kim H, Yu IJ et al. Effect of lifestyles on the blood mercury level in Korean adults. *Hum Exp Toxicol.* 2013;32:591-9