

## EFECTOS NEUROTÓXICOS DEL MERCURIO: ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS REGIONALES

Marika Mariuz (a), Gabriella Trani (a), Paolo de Alti (b), Katia Crovatto (b), Anna Pino (c)

(a) *Dirección Central de Sanidad, Política Social y Discapacidad, Región Autónoma de Friul-Venecia Julia, Trieste*

(b) *Dirección Central de Protección del Medio Ambiente, Energía y Desarrollo Sostenible, Región Autónoma Friuli Venezia Giulia, Trieste*

(c) *Departamento de Medio Ambiente y Salud, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

El mercurio (Hg) es un contaminante extremadamente peligroso para la salud humana y su toxicidad difiere según la forma química de ingestión, aunque el sistema nervioso central y el riñón siguen siendo los dos principales órganos diana. El Hg puede estar presente en el medio ambiente en las formas químicas de mercurio elemental, inorgánico y orgánico.

El mercurio elemental (Hg<sup>0</sup>), que es líquido y muy volátil a temperatura ambiente, se emite a la atmósfera en forma de vapor a partir de numerosas fuentes antropogénicas y naturales. Excluyendo las exposiciones profesionales, la principal fuente de exposición humana son los vapores liberados por la amalgama de los empastes dentales.

Los estudios en humanos han demostrado que el 70-80% del Hg<sup>0</sup> inhalado es absorbido por los pulmones y pasa al torrente circulatorio para su distribución por todo el cuerpo. A través del tracto gastrointestinal se absorbe muy poco Hg<sup>0</sup> (0,04%), probablemente debido a su rápida oxidación en el tracto gástrico en el catión mercuríco (Hg<sup>2+</sup>) y su posterior unión a los grupos sulfhidrilos (-SH) de las proteínas. La absorción cutánea también es insignificante (2% de la absorción pulmonar). Una vez dentro de los glóbulos rojos, el Hg<sup>0</sup> es oxidado rápidamente a Hg<sup>2+</sup> por la enzima catalasa y se acumula en esta forma en diversos tejidos, en primer lugar en los riñones. Debido a su alta solubilidad en grasa, el Hg<sup>0</sup> es capaz de atravesar la barrera placentaria, mientras que sólo se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Tras la exposición, la semivida de la concentración de Hg<sup>0</sup> en la sangre oscila entre 3 y 18 días.

Las formas inorgánicas del mercurio (IHg) pueden tener estados de oxidación +1 y +2 y son el resultado de la unión del Hg con elementos no metálicos como el cloro (Cl), azufre (S) y el oxígeno (O). Los compuestos correspondientes al estado de oxidación +2 (compuestos mercuriosos) son de naturaleza predominantemente covalente, tienden a hidrolizarse en solución acuosa, se volatilizan con el calor y se reducen fácilmente al estado +1 (compuestos mercuriosos) y a Hg<sup>0</sup>. Los compuestos correspondientes al estado de oxidación +1 (compuestos mercuriosos), en los que dos átomos de Hg están unidos por un enlace covalente metal-metal para formar el ion dímero Hg<sub>2</sub><sup>(2+)</sup>, son de naturaleza iónica, se forman con menos frecuencia y tienden fácilmente a desproporcionarse  $\text{Hg}_2^{(2+)} \rightarrow \text{Hg} + \text{Hg}^{2+}$ .

Los efectos tóxicos debidos a la exposición al IHg se han asociado principalmente a exposiciones ocupacionales; en la población general, la principal fuente de exposición al IHg los vapores de Hg<sup>0</sup> liberados por los empastes dentales. Menos del 10% de la ingesta dietética de IHg se absorbe en el tracto gastrointestinal.

A nivel sanguíneo, el Hg<sup>(2+)</sup> se transporta en más de un 50% en el plasma y tiene una semivida de aproximadamente 28 días. El Hg<sup>(2+)</sup> es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la placenta, mientras que se excreta en la leche materna unido a la albúmina y la caseína séricas.

Existen varios compuestos orgánicos de mercurio, de los cuales el más peligroso y extendido es el monometilmercurio o metilmercurio (MeHg). El MeHg no tiene aplicaciones industriales pero es

procede de la metilación de cationes de  $Hg^{2+}$  por determinadas bacterias anaerobias que viven en el suelo y en sedimentos marinos, lacustres y fluviales.

La mayor parte del MeHg presente en el medio ambiente es producto de la respiración de bacterias anaerobias reductoras de azufre. En la reacción de metilación, un átomo o un grupo iónico de un compuesto de Hg (estado de oxidación +2) se sustituye por un grupo metilo ( $-CH_3$ ), dando lugar al catión monometilmercúrico ( $CH_3Hg^+$ ). El catión monometilmercúrico se combina rápidamente con aniones como ion cloruro ( $Cl^-$ ), hidróxido ( $OH^-$ ), nitrato ( $NO_3^-$ ) y otros grupos aniónicos que suelen encontrarse en los ácidos húmicos y fúlvicos de suelos y sedimentos.

La neurotoxicidad del MeHg es más conocida como resultado de una serie de incidentes de envenenamiento colectivo ocurridos en el siglo pasado, el primero de los cuales afectó a la ciudad de Minamata (Japón) en las décadas de 1950 y 1960, donde el consumo de pescado contaminado con Hg liberado en las aguas de la bahía por un complejo industrial para la producción de acetaldehído afectó a más de 12.000 personas con graves consecuencias (Tsubaki e Irukayama, 1977). Los intoxicados manifestaron trastornos neurológicos caracterizados por ataxia, parestesia, debilitamiento del campo visual, pérdida de audición, dificultad para articular palabras, trastorno mental y, en casos graves, paresia y muerte. Los niños nacidos de mujeres que habían consumido pescado contaminado mostraron marcadas anomalías neurológicas, retraso mental y parálisis al nacer, incluso en ausencia de efectos tóxicos detectables en sus madres. Los niveles de Hg medidos en el cabello de los niños se situaban entre 10 y 100 ppm, mientras que no se disponía de mediciones en el cabello materno. Otro episodio de intoxicación por MeHg se produjo en Iraq entre 1971 y 1972. En este caso, la exposición se produjo por el consumo de pan preparado con semillas tratadas con MeHg como fungicida. De nuevo, los niños expuestos in utero al MeHg (especialmente durante el tercer trimestre de gestación) mostraron la mayor sensibilidad, manifestando retraso mental severo, hipotonía muscular y ariflexia. En ambos episodios de intoxicación hubo periodo de latencia (16-38 días en Irak y varios años en Japón) entre la exposición al MeHg y la aparición de los síntomas neurotóxicos (Harada, 1995).

Tanto el cerebro adulto como el fetal son extremadamente sensibles a la toxicidad del MeHg, aunque el sistema nervioso en desarrollo es particularmente reactivo a la acción de este tóxico. El MeHg puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria a través de portadores aminoácidos. Los lactantes y los niños también pueden estar expuestos al MeHg a través de la leche.

En los seres humanos, ingerido a través de los alimentos se absorbe en el tracto gastrointestinal, desde donde pasa sistema circulatorio, donde se transporta en un 90% a los glóbulos rojos a través de enlaces con los grupos  $-SH$  de la hemoglobina y en un 10% al plasma. En el organismo, casi todo el MeHg se encuentra unido a la albúmina, al glutatión (GSH) o a la L-cisteína (L-Cys) y la formación de estos complejos parece ser la base de la mayor o menor absorción del MeHg en los distintos órganos. Por otra parte, la formación de complejos con D-cisteína (D-Cys) dificulta la penetración del MeHg en las células endoteliales de los capilares cerebrales, mientras que la formación de complejos con L-metionina (L-Met) la suprime por completo. En el tejido de los peces, el MeHg se encuentra predominantemente en forma de complejos MeHg-L-Cys, lo que aumenta el riesgo de contaminación a través del consumo de pescado. Parte del que entra en el cerebro se desmetila rápidamente a la forma inorgánica  $Hg^{2+}$ ; Los mecanismos por los que el MeHg ejerce su neurotoxicidad aún no se conocen del todo, pero parecen estar relacionados con la capacidad del catión  $Hg^{2+}$  de unirse a los grupos  $-SH$  de enzimas, canales iónicos y receptores de membrana, provocando la inhibición de sistemas antioxidantes celulares más importantes, como la N-acetil-L-cisteína (NAC) ácido alfa-lipoico (ALA) y el GSH, así como la producción de radicales libres. En el sistema nervioso central, el MeHg se acumula en los astrocitos con una vida media extremadamente larga y provoca una intensa disfunción neurológica.

La excitotoxicidad es un fenómeno de toxicidad neuronal resultante de la exposición a altas concentraciones de glutamato (Glu), el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central.

Los receptores ionotrópicos postsinápticos Glu están regulados por el N-metil-D-aspartato (NMDA) y, una vez activados por su propio ligando u otros factores, permiten que los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  fluyan hacia el interior de la neurona y los iones  $\text{K}^+$  hacia el exterior. La excitotoxicidad es una de las principales causas de neurotoxicidad por MeHg y existe una correlación muy fuerte entre las zonas del cerebro caracterizadas por una alta incidencia de daño neuronal inducido por Hg y las zonas con mayor densidad de receptores NMDA. Por ejemplo, las células moleculares cerebelosas y las células de Purkinje, que se preservan en condiciones de intoxicación crónica por Hg, tienen una población muy baja de receptores NMDA. Por el contrario, las células granulares cerebelosas, que son un objetivo primario en la neurodegeneración inducida por Hg, expresan una alta densidad de receptores NMDA. Una alta densidad de receptores NMDA también está presente en el córtex visual primario, un sitio particularmente implicado en el daño inducido por MeHg.

El MeHg inhibe la penetración del Glu en los astrocitos, lo que conduce a una concentración excesiva de aminoácidos excitadores en el líquido extracelular que provoca la hiperestimulación de la neurona postsináptica y la destrucción de la dendrita o de toda la neurona por procesos de necrosis y apoptosis.

En presencia de MeHg, la capacidad de los astrocitos para absorber y eliminar el exceso de Glu se deteriora, lo que conduce a un aumento de la excitotoxicidad mediada por el receptor NMDA. En particular, el sistema de los astrocitos para neutralizar el Glu es muy sensible al  $\text{Hg}^{2+}$ ; el catión  $\text{Hg}^{2+}$  interactúa con ciertos grupos -SH críticos situados en lugares específicos de la membrana celular de los astrocitos, inactivando los sistemas celulares subyacentes a la captación y eliminación del exceso de Glu.

El MeHg también es capaz de alterar la correcta homeostasis de las mitocondrias mediante la interacción con los grupos -SH de proteínas específicas implicadas en la producción/desintoxicación de radicales libres.

La unión del MeHg a residuos proteicos interfiere con la actividad enzimática, ralentizando la entrada de glucosa en la célula y la actividad del ATP de membrana, reduciendo los intercambios sodio-potasio esenciales para el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Los daños detectables son la atrofia del cerebro y del cerebelo, con una reducción del número de neuronas y un aumento del tejido intersticial en el sistema nervioso central, y alteraciones de la vaina de mielina de los nervios en el sistema nervioso periférico.

La exposición a altas dosis de MeHg provoca alteraciones sensoriales, constricción del campo visual, ataxia, deterioro cognitivo y muerte; las zonas del cerebro más afectadas son la corteza visual primaria y *el cerebelo*. La exposición a dosis bajas está relacionada con hipoestesia, ataxia, disartria, trastornos sensoriales y alteraciones de la audición y la visión; Varios estudios también han demostrado que la exposición a bajas concentraciones de MeHg puede aumentar el plegamiento anormal de la proteína  $\alpha$ -sinucleína, el principal componente de las placas fibrilares que caracterizan la enfermedad de Parkinson, y aumentar la secreción de la proteína  $\beta$ -amiloide 1-40 y 1-42 implicada en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer.

La inhibición de los sistemas antioxidantes celulares asociada a la producción de radicales libres también parece estar relacionada con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

La semivida del MeHg en sangre es de 70 días en adultos, 90 días en niños y 46 días en mujeres lactantes. El MeHg se excreta en un 90% por las heces y en pequeña medida por la orina y el sudor; la excreción de MeHg también sigue el ciclo enterohepático tras la desmetilación en el intestino ralentiza el proceso de eliminación.

El MeHg ingerido por las mujeres embarazadas a través de la dieta puede causar daños persistentes en el sistema nervioso central del feto, incluso en ausencia de efectos tóxicos en las , con daños detectables tanto durante el desarrollo embrionario como en la edad escolar, provocando en el cerebro fetal en desarrollo una diferenciación, división y migración neuronal defectuosas a través de la unión a los grupos SH de las tubulinas, las principales proteínas que componen los microtúbulos neuronales. La sensibilidad del cerebro fetal en desarrollo es de 2 a 5 veces mayor que la del adulto.

Excluyendo la exposición ocupacional, la principal fuente de exposición humana al MeHg es el consumo de pescado, marisco y mamíferos marinos. El MeHg es un compuesto altamente tóxico y biodisponible y, una vez absorbido por los productores primarios, tiende a bioacumularse a medida que atraviesa la cadena alimentaria acuática. Los grandes peces depredadores de la parte superior de la cadena alimentaria acuática parecen ser la fuente más importante de introducción del MeHg en el cuerpo humano.

En los peces, el MeHg hidrosoluble entra tanto a través de la dieta como de las branquias, acumulándose en los músculos axiales. Los niveles de Hg en los peces aumentan generalmente con la edad, el tamaño y el peso; la acumulación varía significativamente entre especies y se supone que está relacionada con la dieta, siendo mayor en los peces de agua dulce y salada con niveles tróficos más altos (Miklavcic *et al.*, 2011). Dentro del mismo nivel trófico, los distintos peces pueden diferir considerablemente en el contenido de Hg, y la concentración de Hg en un pez no estimarse de forma fiable basándose en las concentraciones determinadas en otras matrices ambientales como el agua y los sedimentos. La semivida del MeHg, si los organismos acuáticos expuestos se trasladan a zonas no contaminadas, oscila entre 6 meses para los mejillones (*Mytilus*) y 2 años para el lucio (*Esox lucius*) (Majori *et al.*, 1967).

La exposición al MeHg a través del consumo de pescado difiere significativamente de la intoxicación aguda por MeHg. A través del consumo de pescado, el cuerpo humano está expuesto a concentraciones extremadamente bajas de MeHg durante periodos de tiempo extremadamente largos. Los beneficios y riesgos del consumo de pescado durante el embarazo han sido objeto de debate durante muchos años.

El pescado aporta algunos nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo del cerebro del feto, pero puede contener cantidades variables de MeHg. Sin embargo, aún no se ha aclarado el verdadero alcance del posible riesgo para la salud de la presencia de MeHg en el pescado. Dado que se ha demostrado toxicidad del MeHg incluso a bajas concentraciones, debería minimizarse la exposición a este compuesto, lo que conllevaría una drástica disminución del consumo de pescado. En términos de prevención, sin embargo, esta vía no es del todo factible, ya que el pescado es un componente esencial de dieta equilibrada y aporta nutrientes importantes.

Aunque los diversos estudios realizados a nivel internacional (Grandjean *et al.*, 1998; Debes *et al.*, 2006; Hibbeln *et al.*, 2007; Davidson *et al.*, 2008a; Davidson *et al.*; 2008b; Holmes *et al.*, 2009; Suzuki *et al* 2010; Bose-O'Reilly *et al.*, 2010; Llop *et al.*, 2012; Strain *et al*, 2015; Van Wijngaarden *et al.*, 2017; Vejrup *et al.*, 2018) no han conducido a resultados inequívocos en relación con los posibles efectos neurológicos causados por la exposición prolongada a dosis bajas de MeHg, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) ha determinado lo siguiente

per il MeHg un valore di assunzione massimo quotidiano pari a 0,1 µg/kg di peso corporeo (EPA, 1997), el Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios (JEFCA) de la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud) estableció un valor máximo provisional de ingesta semanal (Provisional Tolerable Weekly Intake,PTWI) pari a 1,6 µg/kg di peso corporeo (corrispondente a 0,23 µg/kg al día) para la protección del feto frente a efectos neurotóxicos (OMS, 2004), mientras que los expertos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) han indicato un valore di assunzione massimo settimanale (TWI) più basso,paria 1,3µg/kg.La

Las diferencias valores de ingesta tolerable reflejan diferentes supuestos en la evaluación de riesgos, así como diferentes metodologías en el análisis de datos y factores de incertidumbre utilizados (NRC, 2000).

La EPA también calculó, mediante un modelo estadístico y utilizando un factor de incertidumbre de 10, el *nivel de dosis de referencia (Benchmark Dose Level, BMDL)* que define el *punto de corte* entre la presunta inocuidad y la toxicidad; se eligieron como valores de corte una concentración total de mercurio (THg) de  $1,2 \mu\text{g/g}$  nei capelli materni y una concentración de THg de  $5 \mu\text{g/L}$  nel sangue.

El valor BMDL representa el límite inferior de confianza del 95% de la dosis que aumentaría la probabilidad de que el 5% de la población obtuviera una puntuación anormal en el Boston Naming Test, una prueba neuropsicológica para niños en edad escolar que evalúa la capacidad de elegir la palabra adecuada para la expresión de un concepto concreto. Las concentraciones de THg medidas en el pelo suelen utilizarse como *ingesta semanal tolerable* provisional s de exposición principal en individuos para los que pueden excluirse las exposiciones laborales o ambientales y para los que la principal fuente de exposición es la ingesta de MeHg a través de la dieta. En los individuos que consumen pescado, aproximadamente el 80 % del Hg presente en el cabello se encuentra en forma de MeHg, por lo que la medición de la concentración de THg ofrece una buena estimación de la cantidad real de MeHg absorbida por el folículo piloso desde el torrente circulatorio.

La concentración de THg presente en las muestras de pelo refleja la concentración de MeHg presente en la sangre en el momento en que se formó el pelo. Dado que la semivida del Hg en sangre corresponde a unos 50 días, la concentración de THg en sangre es una medida de la exposición reciente, mientras que la concentración de THg en pelo permite recapitular la exposición de varios meses atrás. Por otra parte, la concentración de Hg medida en la sangre del cordón umbilical es un excelente *biomarcador* para exposición al MeHg en el feto; el MeHg se transporta activamente a través de la placenta y el Hg presente en la sangre del cordón umbilical se encuentra casi en su totalidad en forma de MeHg. Dado que el cordón umbilical se desarrolla predominantemente durante el segundo y tercer trimestre de gestación, la concentración de MeHg en la sangre del cordón puede considerarse un indicador de la exposición media del feto al Hg durante el tercer trimestre.

Según el valor de ingesta diaria tolerable establecido por la EPA, una mujer de 70 kg potrebbe assumere al massimo circa  $50 \mu\text{g}$  di MeHg a settimana; questo valore se calculó a partir del límite inferior de confianza del 95% de la dosis que, en caso de exposición prenatal, podría dar lugar a resultados anormales en las pruebas de neurodesarrollo y se multiplicó por un factor de incertidumbre de al menos diez veces.

Teniendo en cuenta que la concentración media de MeHg en el pescado marino y de agua dulce es de aproximadamente  $0,2 \text{ mg/kg}$ , una mujer de 70 kg podría consumir aproximadamente 35 g de pescado al día o aproximadamente una ración (150 g) de pescado a la semana.

La *Food and Drug Administration (FDA)* y la EPA también han emitido una serie de recomendaciones dirigidas tanto a las mujeres en edad fértil, con el objetivo de limitar el consumo de pescado evitando, en particular, el consumo de peces depredadores en la parte superior de la cadena alimentaria acuática, como a las mujeres embarazadas, con el objetivo de evitar exposiciones potencialmente perjudiciales para el feto (US-FDA, 2001; HHS, 2004).

Aunque sigue existiendo incertidumbre en cuanto al nivel mínimo de exposición prenatal al MeHg que provoca efectos tóxicos detectables en el sistema nervioso fetal, la bibliografía disponible aporta pruebas consistentes de la neurotoxicidad de las exposiciones prenatales al MeHg correspondientes a concentraciones de THg en el pelo materno de entre 10 y 20 ppm.

El golfo de Trieste es una de las zonas más propensas a la contaminación por Hg de todo el Mediterráneo (Covelli *et al.*, 2011; Emili *et al.*, 2011). Las causas de esta contaminación pueden atribuirse a la presencia de yacimientos mineros de cinabrio en la cercana ciudad eslovena de Idrija,

el mineral de mercurio natural, que químicamente es un sulfuro de mercurio (estado de oxidación +2) con la fórmula cristalquímica HgS.

Durante años, las aguas del arroyo Idrija, que atraviesa la ciudad de Idrija, drenaron los suelos mercuriales del distrito minero y luego desembocaron en el río Soča, que transportó los sedimentos contaminados hasta su desembocadura en el golfo de Trieste. El río Isonzo constituye el principal suministro de agua dulce al golfo de Trieste, y el sistema Isonzo-Idrija representa el vínculo entre la fuente de contaminación y los lugares de acumulación parcial, es decir, zona central del golfo de , y final, es decir, la laguna de Grado y Marano (Kotnik *et al.*, 2005). La extracción en la segunda mina de Hg más grande del mundo duró aproximadamente 500 años reduciendo gradualmente hasta a final cierre en 1996. En total, se excavaron más de 5 millones de toneladas roca mineralizada con Hg, esencialmente HgS pero también Hg nativo (Mlakar, 1974).

Aunque el origen del Hg en la zona de Idrija está vinculado al yacimiento, la mayor parte del metal que se encuentra en los suelos, los sedimentos superficiales y a lo largo de las orillas del río Soča y su afluente Idrija es Hg removilizado por la actividad minera, liberado a la atmósfera desde los conductos de ventilación de la mina, desde las chimeneas de la planta de "tostación" de roca mineralizada, y posteriormente devuelto al suelo con las precipitaciones. Los propios residuos del tratamiento del se abandonaban cerca de las plantas, a lo largo de las orillas del curso de agua. Se calcula que sólo se recuperó el 73% total de 144.000 toneladas de metal extraído (Gosar *et al.*, 1997), mientras que el resto se disipó en el medio ambiente circundante. Las aportaciones procedentes de la zona de Isonzo, dispersadas principalmente hacia el oeste debido al sistema de circulación de corrientes en sentido contrario a las agujas del reloj que caracteriza el norte del Adriático, contribuyeron a un aumento de las concentraciones de Hg no sólo en los sedimentos, sino también en el componente biótico de las lagunas adyacentes de Marano y Grado (Brambati, 1997).

Además, el vertido de Hg en el afluente del río Aussa de la laguna de Marano, provocado por la planta de cloro-sosa del complejo industrial de Torviscosa (UD), comenzó en 1949 y duró hasta 1984, cuando se adoptaron métodos adecuados de recuperación y depuración (Daris *et al.*, 1993). Por estas razones, el entorno de la laguna parece haber sufrido una doble contaminación, con métodos y tiempos diferentes en relación con las dos fuentes mencionadas, en comparación con el Golfo de Trieste.

Inicialmente, debido a la presencia generalizada de mercurio en las matrices ambientales, la laguna de Grado y Marano fue declarada, por Decreto Ministerial 468 de 18 de septiembre de 2001, "Lugar de Rehabilitación de Interés Nacional". Posteriormente, a raíz de los resultados de la caracterización de los sedimentos, por Decreto del Ministro de Medio Ambiente y Protección del Territorio y del Mar 222, de 12 de diciembre de 2012, se redefinió el perímetro del lugar "Laguna de Marano y Grado", excluyendo todo el perímetro de la laguna del perímetro anterior.

En 1999, un pequeño estudio de cohortes de recién nacidos (North Adriatic Cohort) realizado por la Universidad de Udine exploró la relación entre la exposición prenatal al MeHg a través del consumo de pescado durante el embarazo y el desarrollo neurológico de los niños nacidos entre 1999 y 2001 en 17 zonas del centro y el sur de Friuli Venezia Giulia (FVG).

Se inscribieron 243 parejas madre-hijo, 203 de las cuales procedían de tres países situados en la laguna (Grado, Marano Lagunare y Carlino) caracterizados por una economía basada en la pesca, mientras que las parejas restantes procedían de 14 países situados en el interior.

Las concentraciones de THg y MeHg se midieron en muestras de pelo y leche materna tomadas dos meses después del parto y en el pelo de los niños tomado a los 18 meses, mientras que la información sobre los antecedentes médicos y laborales de las mujeres inscritas, las características sociodemográficas y el estilo de vida familiar, el embarazo, el parto y el estado de salud del recién nacido se recogió mediante un cuestionario estructurado administrado a las mujeres inscritas en el estudio.

Se investigó el consumo de pescado fresco local y no local, enlatado y congelado durante el embarazo y la lactancia y el consumo de pescado por parte de los niños a los 18 meses de edad mediante la administración de un cuestionario semicuantitativo, que reveló el tipo, la frecuencia y el origen del pescado fresco consumido por madres e hijos durante el periodo estival e invernal. El desarrollo neuropsicológico de 52 niños nacidos dentro de la cohorte se evaluó a los 18 meses de edad mediante la administración del *Denver Developmental Screening Test II* (DDST II).

Las concentraciones de THg medidas en las muestras de pelo de las madres se asociaron directamente con el consumo de pescado local y alcanzaron niveles cercanos o superiores a 10 ppm; además, tras el ajuste por varios posibles factores de confusión, la puntuación en la escala de evaluación del desarrollo motor fino adaptativo DDST II se asoció inversamente con las concentraciones de THg medidas en las muestras de pelo de las madres (Barbone *et al.*, 2004).

Determinar la presencia de déficits neuroconductuales asociados exposición pre y postnatal al Hg, como también ocurre con otros contaminantes químicos ambientales, es muy complejo y requiere periodos de observación extremadamente largos, ya que los efectos neurotóxicos también pueden producirse en la edad escolar y/o adolescente, como se desprende de dos importantes estudios de cohortes iniciados en la década de 1980 en las Islas Feroe y las Islas Seychelles (Grandjean *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 2003).

Precisamente por este motivo, el desarrollo neuropsicológico de 154 (63,3%) niños nacidos dentro de la cohorte del Adriático Norte, inscritos por la Universidad de Udine entre 1999 y 2001, fue reevaluado al alcanzar la 7/9 años, mediante la administración de la "Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños" (WISC III); durante la evaluación neuropsicológica, se tomó una muestra de cabello de cada niño, mientras que la información sobre el estatus socioeconómico del niño, su historial médico y los hábitos alimentarios familiares, el estado de salud y la dieta se actualizó mediante un cuestionario autocumplimentado por las madres. Las concentraciones de THg medidas en las muestras de cabello de los niños a los 7 años de edad estaban bastante correlacionadas con las concentraciones de THg medidas en el cabello materno tomado en el momento del parto (coeficiente de correlación de Spearman:  $r_s = 0,35$ ;  $p < 0,0001$ ) y fuertemente correlacionadas con el consumo de pescado por parte de los niños ( $r_s = 0,50$ ;  $p < 0,0001$ ). Tras el ajuste por varios posibles factores de confusión, los niños nacidos de madres con concentraciones de THg en el pelo superiores o iguales a 2000 ng/g mostraron puntuaciones del Cociente Intelectual (CI) total, verbal y de rendimiento entre 4 y 5 puntos inferiores a las de los niños nacidos de mujeres con concentraciones de THg inferiores, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El consumo de pescado fresco durante el embarazo se asoció positivamente con las puntuaciones de CI total y de rendimiento de niños, pero no con las puntuaciones de CI verbal. Los niveles relativamente bajos de Hg hallados en las muestras biológicas de las madres y los niños participantes en el estudio no aportaron pruebas de una exposición elevada y extensa al Hg en la población de prueba y no permitieron elaborar recomendaciones sobre el consumo de pescado durante el embarazo, pero indicaron que podría ser conveniente mantener los niveles de concentración de THg en el cabello  $< 2000$  ng/g (Deroma *et al.*, 2013).

En 2006, la Universidad de Udine, en colaboración con investigadores de Eslovenia, Croacia y Grecia, puso en marcha, en el marco del proyecto de investigación internacional PHIME (*Public health impact of long term low level mixed element exposure in susceptible population strata*), un estudio prospectivo de cohortes para reclutar y hacer un seguimiento de 2189 parejas madre-hijo residentes en zonas costeras del Mediterráneo potencialmente expuestas al MeHg a través del consumo de pescado. Se reclutaron cuatro cohortes diferentes de recién nacidos: en la ciudad de Trieste, la ciudad de Liubliana en Eslovenia, la ciudad de Rijeka en Croacia y cuatro islas griegas del mar Egeo.

El objetivo principal del estudio era evaluar relación entre la exposición prenatal a dosis bajas de MeHg a través de una dieta materna rica en pescado y el desarrollo neuropsicológico de los niños (Valent *et al.*, 2013a). El reclutamiento de la cohorte italiana comenzó en abril de 2007 en el Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Materno Infantile Burlo Garofolo de Trieste y finalizó en marzo de 2009.

Los sujetos elegibles para el estudio se reclutaron entre una población de mujeres embarazadas residentes en FVG desde hacía al menos cinco años, mayores de edad, sin patologías que pudieran afectar de algún modo al desarrollo neurológico normal de sus hijos, con embarazos únicos y de curso fisiológico. Se inscribieron 900 embarazadas de entre 20<sup>a</sup> y 22<sup>a</sup> semanas de gestación, de las que 767 seguían en el estudio en el momento del parto.

Los partos tuvieron lugar entre julio de 2007 y agosto de 2009. El desarrollo neurológico y psicológico de los niños nacidos dentro de las cuatro cohortes se evaluó a los 18±2 meses de edad mediante la administración de la *prueba Bayley Scales of Infant and toddler Development-third edition* (BSID III), la herramienta de evaluación de referencia internacional en relación con el desarrollo cognitivo, del lenguaje, motor, socioemocional y conductual de los niños de 1 a 42 meses. Las evaluaciones neuropsicológicas, que abarcaban el nivel de desarrollo cognitivo, lingüístico, motor y socioconductual de los niños, se realizaron entre enero de 2009 y febrero de 2011.

Tras excluir a los niños nacidos prematuramente (< 37<sup>a</sup> semanas de gestación), a los que presentaban malformaciones congénitas o problemas perinatales graves y a los que tenían problemas de salud graves que pudieran perjudicar su desarrollo neurológico, se administró el BSID III a 632 niños.

En este estudio, se midió la concentración de THg y MeHg en muestras de pelo, sangre venosa y orina de las mujeres inscritas en lo que respecta a la exposición prenatal, y la concentración de THg y MeHg en muestras de sangre de cordón umbilical y leche en lo que respecta a la exposición postnatal. Además del Hg, también se tuvieron en cuenta otros metales pesados que pueden ingerirse en la dieta (plomo, cadmio, arsénico, manganeso, cobre, zinc y selenio), así como factores nutricionales considerados beneficiosos para el crecimiento y el desarrollo, como los ácidos grasos *poliinsaturados* (PUFA), en los que es rico el pescado. Durante la investigación no se descuidaron otras variables que pueden influir en las funciones neurocognitivas de los niños, como el entorno familiar, el estatus socioeconómico familiar y el Cociente de Inteligencia (CI) materno (Valent *et al.*, 2013a).

Las puntuaciones compuestas obtenidas por los niños en la prueba de neurodesarrollo se correlacionaron con los hábitos alimentarios y el estilo de vida maternos, las posibles exposiciones ambientales y/o laborales y, sobre todo, con las concentraciones de contaminantes detectadas en las muestras biológicas analizadas. Los resultados de la cohorte italiana mostraron que, durante el embarazo, las mujeres inscritas habían consumido de media menos de dos raciones de pescado a la semana. Las concentraciones medias de Hg medidas en las muestras biológicas eran bastante bajas (THg en el cabello materno: 1062 ng/g; THg en la sangre del cordón umbilical: 5,6 ng/g; THg en la leche: 0,3 ng/g) y estaban moderadamente correlacionadas con el consumo de pescado declarado por las mujeres. La concentración de PUFA omega-3 medida en la sangre venosa materna se correlacionó escasamente con el consumo de pescado declarado por las mujeres. Tras ajustar los posibles factores de confusión, no hubo pruebas de que el Hg tuviera un efecto adverso en el neurodesarrollo de los niños, mientras que las puntuaciones compuestas de los niños en las cinco escalas de clasificación BSID III se correlacionaron significativamente con los factores socioeconómicos y el estilo de vida familiar (Valent *et al.*, 2013b).

Mediante un metaanálisis realizado en las cuatro cohortes mediterráneas, se relacionaron las puntuaciones compuestas y escalares obtenidas por los niños en el BSID III y las concentraciones de THg medidas en las muestras biológicas. Las concentraciones de THg medidas en el cabello materno y en muestras de sangre del cordón umbilical se asociaron inversamente con el nivel de desarrollo

habilidades motoras finas y gruesas obtenidas por los niños; sin embargo, no surgieron asociaciones entre las concentraciones de THg en las diferentes muestras biológicas consideradas y las puntuaciones de los niños en la Escala Cognitiva y del Lenguaje. Las concentraciones medias de THg medidas en muestras de cabello, sangre del cordón umbilical y leche de las mujeres inscritas en las otras tres cohortes mediterráneas fueron respectivamente: 381 ng/g, 2,1 ng/g y 0,3 ng/g en la cohorte eslovena; 968 ng/g, 5,1 ng/g y 0,3 ng/g en la cohorte croata; y 1408,5 ng/g, 7,7 ng/g y 1,7 ng/g en la cohorte griega (Barbone *et al.*, 2019).

El neurodesarrollo de 470 de los niños nacidos dentro de la cohorte italiana se volvió a evaluar a la edad de 40 meses; también en este caso, el objetivo era investigar los posibles efectos de la exposición a dosis bajas de Hg a través de la dieta materna, en particular mediante el consumo de pescado, sobre el desarrollo cognitivo de los niños. En este caso, también se tuvieron en cuenta posibles efectos beneficiosos del consumo de pescado teniendo en cuenta la exposición pre y postnatal al selenio (Se) y el papel desempeñado por este elemento esencial como antagonista contra los metales pesados. La puntuación cognitiva compuesta obtenida por los niños en el BSID III se relacionó con concentraciones de THg y Se medidas en la sangre del cordón umbilical, en la sangre venosa extraída durante el embarazo a las mujeres inscritas y en la leche materna.

Tras ajustar los posibles factores de confusión, no surgieron asociaciones claras entre la exposición pre y postnatal al Hg y el neurodesarrollo de los niños examinados, aunque surgieron algunas pruebas sobre el papel antagonista del Se en relación con la acción neurotóxica ejercida por el Hg. Las posibles interacciones entre el Se y el Hg requieren más investigación (Castriotta *et al.*, 2020).

Hasta la fecha, los estudios científicos que han investigado cómo la genética puede influir en la neurotoxicidad asociada a la exposición al Hg han sido escasos (Llop *et al.*, 2015). Estudios *Drosophila* han demostrado que la expresión ectópica del gen CYP6G1 confiere resistencia a la acción neurotóxica ejercida por el MeHg. En humanos, la subfamilia de genes CYP3A, el homólogo humano del gen CYP6G1, consta de cuatro genes distintos (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43) localizados en el cromosoma 7. Estos genes, que se expresan principalmente en los tejidos del hígado, riñón, intestino y placenta, son responsables del metabolismo de varios xenobióticos y son esenciales para la síntesis de ácidos grasos, moléculas fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso. La expresión de los genes CYP3A en otros tejidos y, en particular, en el cerebro es poco conocida hasta la fecha, aunque existen algunas pruebas de que los genes de esta subfamilia, en particular el gen CYP3A7, se expresan en el cerebro fetal en desarrollo (Pavek & Dvorak, 2008). Dado que el proceso de desmetilación del MeHg constituye el factor más limitante en su eliminación del cuerpo, se investigó el papel potencial de los genes CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43 en el metabolismo de este tóxico.

En 2017, Llop *et al.*, analizaron datos de 6 estudios de corte internacional diferentes, incluidas las cohortes mediterráneas PHIME italiana y griega previamente descritas, con el fin de investigar si y cómo las variantes polimórficas en la subfamilia del gen CYP3A son capaces de influir en la asociación entre la exposición prenatal al MeHg y las puntuaciones de los niños en las encuestas neuropsicológicas. Se analizaron los datos de 2639 niños, 573 niños italianos, 281 niños griegos, 1160 niños pertenecientes a una cohorte de Seychelles (Strain *et al.*, 2015) y 625 niños españoles pertenecientes a la cohorte INMA (Guxens *et al.*, 2012). Los datos recopilados, primero analizados para cada país y luego combinados mediante el enfoque de metaanálisis, mostraron que la asociación entre la exposición prenatal al MeHg y el desarrollo neuropsicológico podría estar influenciada, particularmente en niños pertenecientes a las cohortes mediterráneas, por polimorfismos en los genes CYP3A5 y CYP3A7 (Llop *et al.*, 2017). Serán necesarios más estudios para investigar y comprender mejor esta asociación.

## Bibliografía

- Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, Parpinel M, Casetta A, Sammartano F, Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Bin M, Castriotta L, Valent F, Latesha Little D, Mazey D, Snoj Tratnik J, Miklavcic Visnjevec A, Kodric J, Sofianou K, Spiric Z, Krsnik M, Osredkar J, Neubauer D, Kodric J, Stropnik S, Prpic I, Petrovic O, Vlastic-Cicvaric I, Horvat M. Prenatal mercury exposure and child neurodevelopment outcomes at 18 months: results from the Mediterranean PHIME Cohort. *Revista Internacional de Higiene y Salud Ambiental* 2019;222:9-21.
- Barbone F, Valent F, Pisa F, Daris F, Fajon V, Gibicar D, Logar M, Horvat M. Prenatal low level methyl mercury exposure and child development in an Italian coastal area. *Seychelles Medical & Dental Journal* 2004;7:149-54.
- Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Exposición al mercurio y salud infantil. *Problemas actuales en la atención pediátrica y del adolescente* 2010;40:86-215.
- Brambati A. *Metales pesados en las Lagunas de Marano y Grado. Piano di studi finalizzato all'ascertamento di sostanze persistenti nelle Lagune di Marano e Grado e al loro risanamento*. Trieste: Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione Regionale dell'Ambiente, Servizio dell'Idraulica; 1997. p.175.
- Castriotta L, Rosolen V, Biggeri A, Ronfani L, Catelan D, Mariuz M, Bin M, Vecchi Brumatti L, Horvat M, Barbone F. The role of mercury, selenium and the Se-Hg antagonism on cognitive neurodevelopment: A 40-month follow-up of the Italian mother-child PHIME cohort. *Revista Internacional de Higiene y Salud Ambiental* 2020;230:113604.
- Covelli S, Emili A, Acquavita A, Koron N, Faganeli J. Benthic biogeochemical cycling of mercury in two contaminated northern adriatic coastal lagoons. *Continental Shelf Research* 2011;31:1777-89.
- Daris F, Piani C, Mattassi G, Brisotto R. Distribution of mercury in sediments and fish products from Grado and Marano Lagoons. En: Regione autonoma Friuli Venezia Giulia (Ed.). *Proceedings of the Conference: Mercury in Grado and Marano Lagoons. Aspetti Igienico-Sanitari*. Trieste: FVG; 1993. p. 24-45.
- Davidson PW, Sloane-Reeves J, Myers GJ, Hansen ON, Huang LS, Georger LA, Cox C, Thurston SW, Shamlaye CF, Clarkson TW. Association between prenatal exposure to methylmercury and visuospatial ability at 10.7 years in the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* 2008a;29:453-9.
- Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janczur J, Clarkson TW. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology* 2008b;29:767-75.
- Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impacto de la exposición prenatal al metilmercurio en la función neuroconductual a los 14 años. *Neurotoxicología y Teratología* 2006;28:536-47.
- Deroma L, Parpinel M, Tognin V, Channoufi L, Tratnik J, Horvat M, Valent F, Barbone F. Evaluación neuropsicológica en edad escolar y prenatal de bajo nivel de exposición al mercurio a través del consumo de pescado en una cohorte de nacimiento italiana que vive cerca de un sitio contaminado. *Revista Internacional de Higiene y Salud Ambiental* 2013;216:486-93.
- Emili A, Koron N, Covelli S, Faganeli J, Acquavita A, Predonzani S, De Vittor C. ¿Afecta la anoxia al ciclo del mercurio en la interfase sedimento-agua en el Golfo de Trieste (norte del Mar Adriático)? Experimentos de incubación utilizando cámaras de flujo bentónicas. *Applied Geochemistry* 2011;26:194-204.
- EPA (Agencia de Protección del Medio Ambiente). *Informe del estudio sobre el mercurio al Congreso*. Vol. I: resumen ejecutivo. Washington, DC: US EPA, oficina de planificación y normas de calidad del aire, y oficina de investigación y desarrollo; 1997. (EPA-452/R-97-003). Disponible en: <https://www3.epa.gov/airtoxics/112nmerc/volume1.pdf>; última consulta 20 de junio de 2022.
- Gosar M, Pirc S, Bidovec M. Mercury in the Idrijca River sediments as a reflection of mining and smelting activities of the Idrica mercury mine. *Journal of Geochemical Exploration* 1997;58:125-31.

- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Rendimiento cognitivo de niños expuestos prenatalmente a niveles "seguros" de metilmercurio. *Environmental Research* 1998;77:165-72.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernandez MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardon A, Torrent M, Vioque J, Vrijheid M, Sunyer J. Cohort profile: the INMA-INfancia y Medio Ambiente (environment and childhood) project. *Revista Internacional de Epidemiología* 2012;41:930-40.
- Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental . *Critical Reviews in Toxicology* 1995;25:1-24.
- Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 months of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2015;101:530-7.
- HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos). *Lo que hay que saber sobre el mercurio en el pescado y el marisco*. Washington, DC: EPA-FDA; 2004 (Documento nº EPA-823-R-04-005).
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.
- Holmes P, James KAF, Levy LS. ¿Es preocupante para la salud humana la exposición ambiental a niveles bajos de mercurio? *Science of the Total Environment* 2009;408:171-82.
- Kotnik J, Horvat M, Dizdarevic T. Current and past mercury distribution in air over the Idrija Hg mine region, Slovenia. *Atmospheric Environment* 2005;39:7570-79.
- Llop S, Ballester F, Broberg K. Effect of gene-mercury interaction on mercury toxicokinetics and neurotoxicity. *Early Life Environmental Health* 2015;2:179-94.
- Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I, Rebagliato M, Ibarluzea J, Tardon A, Sunyer J, Ballester F, Proyecto INMA. Exposición prenatal a mercurio y neurodesarrollo infantil en una cohorte multicéntrica en España: estudio de potenciales modificadores. *The American Journal of Epidemiology* 2012; 175:451-65.
- Llop S, Tran V, Ballester F, Barbone F, Sofianou-Katsoulis A, Sunyer J, Engstrom K, Alhamedow A, Love TM, Watson GE, Bustamante M, Murcia M, Iniguez C, Shamlaye CF, Rosolen V, Mariuz M, Horvat M, Tratnik JS, Mazej D, van Wijngaarden E, Davidson PW, Myers GJ, Rand MD. Genes CYP3A y la asociación entre la exposición prenatal al metilmercurio y el neurodesarrollo. *Environment International* 2017;105:34-42.
- Majori L, Nedoclan G, Modonutti GB. Contaminación por mercurio en el norte del mar Adriático. *Water and Air* 1967;3:164-72.
- Miklavcic A, Stibilj V, Heath E, Polak T, Snoj Tratnik J, Klauz J. Selenio de mercurio, PCB y ácidos grasos en pescado fresco y enlatado disponible en el mercado esloveno. *Food Chemistry* 2011;124:711-20.
- Mlakar I. Parámetros básicos de la producción de la mina de mercurio de Idrija a través de los siglos hasta nuestros días (en esloveno). *Idrijski razdgleidi* 1974;19(3-4):1-40.
- NRC (Consejo Nacional de Investigación). *Efectos toxicológicos del metilmercurio*. Washington, DC: National Academy Press; 2000. DOI: 10.17226/9899.
- Pavek P, Dvorak Z. Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues. *Current Drug Metabolism* 2008;9:129-43.
- Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, Watson GE, Love TM, Smith TH, Yost, K, Harrington D, Shamlaye CF, Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Exposición prenatal al metilmercurio por consumo de pescado y ácidos grasos poliinsaturados: asociaciones con el desarrollo infantil a los 20 meses de edad en un estudio observacional en la República de Seychelles. *Revista Americana de Nutrición Clínica* 2015;101:530-7.

- Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environmental Research* 2010;110:699-704.
- Tsubaki T, Irukayama K. *Enfermedad de Minamata: intoxicación por metilmercurio en Minamata y Niigata*. Amsterdam: Kodansha/Elsevier Scientific; 1977.
- US-FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). *Consumer advisory: an important message for pregnant women and women of childbearing age who may become pregnant about the risks of mercury in fish*. Silver Spring, MD: US-FDA; 2001.
- Valent F, Horvat M, Sofianou-Katsoulis A, Spiric Z, Mazej D, Little D, Prasouli A, Mariuz M, Tamburlini G, Nakou S, Barbone F. Neurodevelopmental effects of low-level prenatal mercury exposure from maternal fish consumption in a Mediterranean cohort: study rationale and design. *Revista de Epidemiología* 2013a;23:146-52.
- Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin, V, Tratnik J, McAfee AJ, Mulhern MS, Parpinel M, Carrozzi M, Horvat M, Tamburlini G, Barbone F. Asociaciones de la exposición prenatal al mercurio por el consumo materno de pescado y ácidos grasos poliinsaturados con el neurodesarrollo infantil: un estudio prospectivo de cohortes en Italia. *Revista de Epidemiología* 2013b;23:360-70.
- Van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Harrington D, Cory-Slechta DA, Strain JJ, Watson GE, Zareba G, Love T, Henderson J, Shamlaye CF, Davidson PW. Methyl mercury exposure and neurodevelopmental outcomes in the Seychelles child development study main cohort at age 22 and 24 years. *Neurotoxicología y Teratología* 2017;59:35-42.
- Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, Caspersen IH, Alexander J, Lundh T, Meltzer HM, Magnus P, Haugen M. Exposición prenatal al mercurio, consumo materno de mariscos y asociaciones con el lenguaje infantil a los cinco años. *Environment International* 2018;110:71-79.
- OMS (Organización Mundial de la Salud). *Sexagésimo primer informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JEFCA) 133*. Ginebra: OMS; 2004. Ginebra: OMS; 2004. (Serie de informes técnicos 922).