



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**MERCURIO Y EMBARAZO:
SUS IMPLICACIONES Y SU DETERMINACIÓN
ANALÍTICA**

Autor: Gema Rubio Fernández

Fecha: Junio 2020

Tutor: José Luis López Colón.

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN.....	2
1. MERCURIO.....	2
2. CONCENTRACIONES DE METILMERCURIO EN LOS PRODUCTOS DE PESCA .	4
3. MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA EVALUAR EL MERCURIO.....	4
4. METODOS DE ANÁLISIS	6
5. DISTRIBUCIÓN DEL MERCURIO POR EL CUERPO HUMANO	7
6. PASO TRANSPLACENTARIO	7
4. OBJETIVOS.....	8
5. MATERIAL Y METODOS	8
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	8
2. PALABRAS CLAVE.....	8
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
1. POSIBLES CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A METILMERCURIO	9
2. POBLACIÓN DE RIESGO	11
3. CONCENTRACIÓN SEGURA.....	12
4. ALIMENTOS MÁS PELIGROSOS	13
5. MEDIDAS PREVENTIVAS.....	15
7. CONCLUSIONES	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1.RESUMEN

El mercurio es un contaminante que se encuentra en el medio tanto por causas naturales como antropogénicas y que podemos llegar a ingerir en diversos alimentos, especialmente pescados salvajes y grandes, ya que al llegar al medio acuático se produce un aumento de su concentración según avanza la cadena trófica. Al introducirse en nuestro organismo puede provocar daños, pero la población más susceptible son los fetos. Hay una relación bastante evidente entre el consumo de estos alimentos peligrosos en embarazadas y las consecuencias que producen en el desarrollo del feto. Debido a todo esto se analizan todas las posibles consecuencias en el feto, las concentraciones seguras de metilmercurio en las diferentes muestras biológicas para que una mujer pueda quedarse embarazada sin que esto conlleve un riesgo así como establecer un consejo dietético de los alimentos más peligrosos que no deberían consumir durante el embarazo o si quiere quedarse embarazada y las posibles medidas de deducción de este contaminante en el medio al igual que los factores que modifican su toxicidad

2. ABSTRACT

Mercury is a pollutant found in the environment due to both natural and anthropogenic causes and that we can ingest in various foods, especially wild and large fish, since when it reaches the aquatic environment, its concentration increases as the food chain. When it enters our body it can cause damage, but the most susceptible population is fetuses. There is a fairly evident relationship between the consumption of these dangerous foods in pregnant women and the consequences that they produce in the development of the fetus. Due to all this, all the possible consequences on the fetus are analyzed, the safe concentrations of methylmercury in the different biological samples so that a woman can become pregnant without this entailing a risk, as well as establishing a dietary advice on the most dangerous foods that are not should be consumed during pregnancy or if you want to become pregnant and the possible measures of deduction of this pollutant in the environment as well as the factors that modify its toxicity

3. INTRODUCCIÓN

1. MERCURIO

El mercurio es un contaminante ambiental a nivel global, presente de forma natural en el aire, agua y suelo, tanto para los seres humanos como para la vida animal¹. Según la OMS, el mercurio es uno de los diez productos o grupos de productos químicos que plantean especiales problemas de salud².

Se puede encontrar en tres formas químicas³:

- Mercurio metálico o elemental. Es muy volátil, por lo que se encuentra principalmente en la atmósfera, donde puede permanecer hasta dos años.
- Mercurio inorgánico (Hg^+ y Hg^{2+}). Se encuentra principalmente en el suelo, procedente de la reducción del mercurio elemental y su depósito en sedimentos y agua, así como

de la liberación natural de las rocas que forman parte de la composición de la corteza terrestre y de actividades antropogénicas.

- Mercurio orgánico. Se encuentra en agua, principalmente como metilmercurio (MeHg^+) y como dimetilmercurio (Me^2Hg). La metilación de mercurio inorgánico se produce por reacción química directa o mediante la acción de bacterias. El metilmercurio es el componente orgánico más común en la cadena alimentaria.

Aunque las personas pueden verse expuestas a cualquiera de las formas de mercurio en diversas circunstancias, las principales vías de exposición son el consumo de pescado y marisco contaminado con metilmercurio y la inhalación, por ciertos trabajadores, de vapores de mercurio elemental desprendidos de procesos industriales².

El mercurio, actualmente, es un tóxico muy conocido, sin embargo, no fue hasta los años 50 tras la intoxicación masiva de la población de la bahía de Minamata (Japón) cuando se consideró un contaminante ambiental. Este suceso produjo la llamada enfermedad de Minamata, un síndrome neurológico grave y permanente causado por las industrias de la bahía que vertían mercurio inorgánico que fue convertido a orgánico por el plancton, llegando así a los productos de pesca y finalmente a la alimentación humana⁴.

El mercurio tiene una toxicidad que puede afectar a toda la población ya que a menudo estamos expuestos a bajos niveles de mercurio. Sin embargo, hay grupos más vulnerables como es el caso de los fetos, ya que afecta a su desarrollo neurológico principalmente⁵.

El mercurio es un contaminante ambiental que proviene de distintas fuentes naturales como son las erupciones volcánicas, o de fuentes antropogénicas como la combustión de fósiles, los procesos de incineración, las cementeras, la industria cloroalcalina, la producción de elastómeros de poliuretano, la minería, la extracción aurífera artesanal y de pequeña escala, o bien, los depósitos creados por estas emisiones que nuevamente se evaporan pasando a la atmosfera y se introducen en los ciclos biológicos⁵.

Este mercurio a través de cualquiera de dichas fuentes puede llegar a depositarse en el medio acuático, y es aquí donde el mercurio sufre su transformación a metilmercurio (MeHg) por acción de determinadas bacterias sulfato reductoras y es absorbido y acumulados por organismos acuáticos incorporándose así a la cadena trófica de los alimentos. También se biomagnifica, es decir, el contenido de metilmercurio aumenta a medida que aumenta el nivel trófico, además conforme aumenta la edad de los peces también crece su contenido en metilmercurio. Todo esto es igual que lo que ocurrió en Minamata. De esta forma estos productos de pesca pueden llegar a formar parte de la alimentación de una mujer embarazada, traspasando dicha contaminación al feto de manera transplacentaria. Aunque prácticamente todos los estudios de contaminación de estos productos se basan en la intoxicación de los peces a través del agua, ya que es la fuente principal de exposición, el consumo procedente de acuicultura también podría suponer una fuente de exposición por la posible presencia de metilmercurio en los piensos^{1,5}.

Por último, es importante recalcar que hay factores que pueden determinar la aparición de efectos adversos y su severidad que a lo largo del trabajo se irá viendo como son⁶:

- La forma química del mercurio.
- La dosis que se consume de mercurio.
- La edad de la persona que consume dicho pescado contaminado al igual que es importante la edad de los peces.
- La duración y la vía de exposición al mercurio por el consumidor.
- Factores ambientales, nutricionales y genéticos.

2. CONCENTRACIONES DE METILMERCURIO EN LOS PRODUCTOS DE PESCA

Desde el año 1977 existen concentraciones máximas de mercurio que pueden contener los productos de pesca establecidos a nivel nacional⁷.

Actualmente se siguen el reglamento número 629/2008 establecido por la Unión Europea donde quedan vigentes los límites máximos de mercurio que son^{3,7}:

- 1,00 mg/kg: rape, perro del norte, bonito, anguila, reloj, cabezudo, fletan, rosada del Cabo, marlín, gallo, salmonete, rosada chilena, lucio, tasarte, capellán, pailona, raya, gallineta nórdica, pez vela, pez cinto, besugo o aligote, tiburón, escolar, esturión, esturión, pez espada y atún.
- 0,50 mg/kg: los demás pescados y productos de la pesca.
- 0,10 mg/kg: Complementos alimenticios.

3. MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA EVALUAR EL MERCURIO

Las muestras biológicas utilizadas para evaluar el mercurio son:

- **Sangre:** la sangre total es el mejor espécimen para evaluar el metilmercurio ya que se concentra en los hematíes. Recurrimos a esta muestra sobre todo cuando queremos saber una exposición reciente y actual. El 90% aproximadamente del mercurio en sangre es metilmercurio. Se recomienda utilizar sangre coagulada con EDTA k2 en tubos testados previamente que estén libres de mercurio, ya que la sangre anticoagulada con heparina tiende a formar pequeños coágulos con el paso del tiempo^{5,8}. La sangre total es la mejor matriz para la evaluación de metilmercurio por la ausencia de contaminación, la estandarización en su recogida y manipulación, la existencia de métodos exactos y precisos, así como de materiales de referencia y programas externos de garantía de calidad en los que participan un gran número de laboratorios². El problema que puede tener es que es más invasiva y requiere mayor formación para su recogida^{5,8}. En el caso de exposición fetal, aunque el mercurio en el cabello materno se correlaciona con el de la sangre del cordón, se considera que es mejor marcador el mercurio de la sangre del cordón⁵.
- **Orina:** la medida de mercurio en orina no es útil para la evaluación del metilmercurio, aunque una pequeña fracción del mercurio inorgánico que aparece en la orina proviene de la desmetilación del metilmercurio. Para la correcta interpretación de la concentración de mercurio en orina siempre se debe referir a la creatinina o informar

de la excreción en 24 horas, aunque, como se ha señalado, no es el espécimen más adecuado para la evaluación del metilmercurio^{5,9}.

- Pelo: el cabello es muy buen biomarcador (sobre todo cuando evaluamos una exposición no reciente) ya que es el que mejor correlaciona la concentración de mercurio con la ingesta, el cual, en un 80-85% se encuentra en forma de metilmercurio. Este se acumula en el pelo y su concentración puede ser entre 250 y 300 veces la hallada en los hematíes (multiplicando por 4 la concentración en pelo de mercurio en $\mu\text{g/L}$ se puede estimar la concentración en sangre en $\mu\text{g/L}$). Las principales limitaciones del pelo son la dificultad de diferenciar una exposición endógena de una exógena, la necesidad de estandarización de los métodos y protocolos preanalíticos, la ausencia de rangos de referencia debido a la variabilidad individual y biológica y la menor disponibilidad de materiales de referencia y de control de calidad. Entre sus beneficios es su obtención sencilla y no invasiva.^{5,10}
- Uñas: al igual que la sangre y el pelo, el mercurio de las uñas también es principalmente metilmercurio, aunque presenta limitaciones⁵.
- Leche materna: se estima que aproximadamente entre el 50 al 80% del mercurio en la leche materna es inorgánico por lo que la leche materna no refleja bien la exposición al metilmercurio procedente del pescado. La leche humana contiene normalmente concentraciones de mercurio muy bajas, aunque en situaciones de exposición a elevados niveles se ha demostrado que la leche es una vía importante de transferencia del metal al niño. Esto se puso de manifiesto en la intoxicación masiva por metilmercurio que se produjo en Irak por consumo de pan contaminado, en la que se alcanzaron niveles de mercurio relativamente elevados en la sangre de los niños que solo consumían leche materna. El nivel de mercurio en la leche de estas madres era de un 5% del presente en la sangre y de este un 60% se encontraba de forma orgánica. En otro estudio realizado en Suecia con mujeres lactantes expuestas al mercurio a través del pescado, había una correlación positiva entre los niveles de mercurio en la sangre y los presentes en la leche. En estas madres el nivel del mercurio en leche era similar al encontrado en la leche y tan solo un 20% del metal estaba en forma de metilmercurio. La exposición de los niños al mercurio a través de la leche materna sigue siendo un problema importante en poblaciones que basan su alimentación en los productos derivados de la pesca. El metilmercurio en la sangre se asocia principalmente a los eritrocitos y solo un pequeño parte queda en plasma, al contrario que el inorgánico que se encuentra en una mayor proporción en el plasma. Este hecho explicaría que la leche de las madres expuestas al mercurio (metilmercurio) a través del consumo de pescado presente tan solo un 20% del mercurio en forma orgánica. Por el contrario, cuando la concentración del mercurio en sangre es muy elevada como ocurrió en Irak, se sobrepasa la capacidad de los eritrocitos para unir metilmercurio y hay una mayor proporción de la forma organomercurial en el plasma que está disponible para pasar a la leche. En algunos casos se ha llegado a detectar hasta un 60% del mercurio presente en la leche en forma de organomercurial^{5,11}.

Aunque todos estos datos son las muestras biológicas, hay que tener en cuenta⁵:

- El análisis de mercurio en sangre o pelo no se realiza de manera rutinaria en todos los laboratorios de análisis clínico. Es imprescindible que el laboratorio utilice, en

su trabajo diario, controles de calidad internos con matriz similar a la de los especímenes (sangre, pelo) y además es vital su participación en Programas de Garantía Externa de la Calidad (EQAS), con el fin de asegurar la exactitud, precisión y reproducibilidad de sus resultados.

- No se ha establecido un nivel seguro de mercurio. El espécimen de elección para evaluar el metilmercurio es la sangre que no solo refleja la exposición reciente, sino también la acumulación crónica, aunque también es posible detectar en la sangre la exposición aguda al vapor de mercurio y al mercurio inorgánico.
- Aunque el metilmercurio no se encuentra en orina, esta puede proporcionar información adicional sobre la exposición añadida de otras especies.
- La primera medida a adoptar deber ser siempre la retirada de la fuente de exposición que, además mejorará o incluso revertirá los síntomas del paciente. El uso de quelación para fines diagnósticos (test de movilización) o en pacientes asintomáticos es innecesario y presenta riesgos para el paciente. Los quelantes tienen efectos adversos, como el aumento de la eliminación de elementos esenciales como cobre y zinc. Además, no son eficaces en la eliminación del metilmercurio, incluso su uso como el dimercaprol puede estar contraindicado porque redistribuye el mercurio en el cerebro desde otros tejidos.

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) participa en la organización del Programa de Garantía Externa de la Calidad Occupational and Environmental Laborator Medicine (OELM) en la que participan Australia, Francia, Italia, España, Bélgica y los Países Bajos⁵.

4. MÉTODOS DE ANÁLISIS

El método más utilizado para la determinación del mercurio en cualquier medio ha sido la espectroscopía de absorción atómica (AAS) con la técnica de vapor frío (CVAAS) (Panichev y Panicheva, 2015). En esta técnica se tratan las muestras con borohidruro sódico para liberar vapor de mercurio que se arrastra con un gas inerte hacia una celda de cuarzo en la que se produce el proceso de la absorción atómica. Las muestras digieren antes para transformar todas las especies de Hg (inorgánicas y orgánicas) a Hg²⁺, ya que no todas las especies son capaces de generar el vapor de mercurio atómico¹².

Dentro de las desventajas de este método es el tiempo que consume y su complicación por las pérdidas por volatilización o digestión incompleta, así como la contaminación de las muestras¹².

De todas las técnicas analíticas utilizadas, ésta es la más empleada, por realizar etapas muy sencillas de extracción, además de cuantificar satisfactoriamente el mercurio en muestras de pescado¹².

Otras técnicas menos utilizadas son¹²:

- Espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción (ICP/MS).

- Espectrometría de fluorescencia atómica (CV-AFS).
- Analizador de mercurio. Método que determina el mercurio en matrices alimentarias con análisis directo¹²:
- HPLC-ICPMS. Método para la cuantificación de los distintos compuestos de mercurio (especiación). Las fuentes de exposición y la toxicidad de cada especie química es muy diferente. Por eso, es importante disponer de métodos analíticos que nos permitan diferenciar las distintas especies del mercurio¹²:

5. DISTRIBUCIÓN DEL MERCURIO POR EL CUERPO HUMANO

La toxicidad del mercurio depende de su forma química y, por tanto, su sintomatología varía según se trate de mercurio elemental, inorgánico u orgánico (como es el caso del metilmercurio)¹³.

El ingreso del mercurio se produce por las vías respiratoria, digestiva y cutánea. En este trabajo que estudia la toxicidad del mercurio orgánico, concretamente el metilmercurio, por el consumo de pescado, su vía de entrada es la digestiva. El metilmercurio a través de la dieta se absorbe casi el 95% en el tracto gastrointestinal, de aquí pasa a la sangre en una proporción 20 (hematíes)/ 1 (plasma) y se distribuye por los distintos tejidos. Es un compuesto liposoluble que puede atravesar la barrera hematoencefálica, llegando al cerebro y la barrera placentaria, llegando al feto fácilmente⁵. La eliminación del metilmercurio en el cuerpo humano es muy lenta, con una tasa del 0,01 día⁻¹ llegando así a una vida media de 70 días¹⁴.

Las principales vías de eliminación son⁶:

- Heces: 50-55%. Los antibióticos pueden disminuir su excreción y la fibra aumentarla.
- Saliva: 25%.
- Sudor: 15%.
- Orina: 10%.
- Exhalación: 7%.
- En muy pequeña proporción por el pelo y uñas.
- Como veremos más adelante una pequeña proporción se elimina por la leche materna.

6. PASO TRANSPLACENTARIO

Como ya se ha indicado anteriormente, los grupos de mayor riesgo son los niños, principalmente los fetos, cuando las madres embarazadas consumen pescado que contiene este metilmercurio. Esto se produce por la facilidad de atravesar la barrera transplacentaria¹⁵.

La placenta es un órgano que se desarrolla durante el embarazo, en el cual es indispensable. Está presente en los mamíferos y relaciona estrechamente al bebe con su madre, ejerciendo función endocrina e interviniendo en la nutrición fetal, en el control del crecimiento del feto y en la regularización de su metabolismo, haciendo las funciones de pulmón, intestino y riñón

fetal. Tiene dos componentes una porción fetal, el corion frondoso y una porción materna o decidua basal. Así permite el intercambio de sustancias de la madre con el feto y viceversa. La placenta es una barrera para moléculas con peso molecular mayor de 600 Da y no ionizadas. por tanto, toda sustancia con características contrarias puede llegar a penetrar dicha barrera a través de distintos mecanismos. En el caso del mercurio transpasa la barrera placentaria¹⁶.

Se ha observado que en algunos casos el feto puede presentar daño incluso sin síntomas en la madre, esto puede ser porque el feto está expuesto a niveles más altos que sus madres o que son más sensibles al daño, además hay que tener en cuenta que la eliminación de estos compuestos es más lenta cuanto menos desarrollados estamos¹⁷.

4. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivos:

1. Conocer las posibles consecuencias de la exposición a mercurio, especialmente el metilmercurio.
2. Identificar la población de riesgo.
3. Conocer una concentración segura y comprobar si la población se encuentra por encima o debajo de esta concentración.
4. Realizar un estudio de qué alimentos son más peligrosos.
5. Analizar las medidas preventivas necesarias.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha recopilado toda la información necesaria de distintas fuentes bibliográficas. Para ello se utilizaron estas bases de datos PubMed, Dialnet y Google Académico. También se han utilizado datos y artículos provenientes directamente de páginas web institucionales concretamente de la OMS, BOE, ACOSAN y EFSA.

Las palabras clave y criterios de inclusión y exclusión realizados fueron:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se ha incluido toda la información del metilmercurio y del embarazo y sus consecuencias en los niños, excluyendo todo material relacionado con las otras formas químicas del mercurio así como todos los efectos del metilmercurio en el resto de población.

- **PALABRAS CLAVE**

Embarazo (pregnancy), metilmercurio (methylmercury), feto (fetus), niños (children), efectos (effects), toxicidad (toxicity), alimentos (foods), pescados (fish), análisis (analysis), medidas de prevención (prevention measures).

Según el artículo se ha buscado en inglés o en castellano.

6.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. POSIBLES CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A METILMERCURIO

Tras la inhalación, ingestión o exposición cutánea a distintos compuestos de mercurio se pueden observar trastornos neurológicos y del comportamiento con síntomas como temblores, insomnio, pérdida de memoria, efectos neuromusculares, cefalea o disfunciones cognitivas y motoras. Además de efectos en los riñones y efectos cardiovasculares, pudiendo llegar a consecuencias fatales. Aunque el mercurio es tóxico en todas sus formas químicas, en su forma orgánica, concretamente el metilmercurio, tiene una mayor biodisponibilidad y toxicidad que el resto de formas del mercurio. El metilmercurio lo encontramos en los productos de pesca y por tanto llega hasta nosotros tras su ingestión^{2,5}.

Cabe destacar que el mercurio tiene un papel negativo en la fertilidad, tanto en hombres como en mujeres:

- En las mujeres la infertilidad es debida al desequilibrio del sistema hormonal. La relación progesterona/estrógenos crece a favor de los estrógenos inhibiendo la liberación de la hormona luteinizante (LH), esta controla la maduración de los folículos, la ovulación, la iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de la progesterona. Por todo esto la LH, junto con otras gonadotropinas de la hipófisis, es necesaria para las funciones reproductivas de los mamíferos^{18,19}.
La exposición al mercurio también se ha asociado con el síndrome de ovario poliquístico, síndrome premenstrual, dismenorrea, amenorrea, menopausia precoz, endometriosis, trastornos mamarios benignos y galactorrea, muy relacionada con la infertilidad femenina¹⁸.
- En los hombres su reproducción también se ve afectada incluso con una baja exposición produciéndose una reducción de la calidad del semen y cambios en los niveles de hormonas sexuales¹⁸.

Si la mujer se queda embarazada tras los niveles altos de mercurio en sangre o si durante el embarazo consume pescado en mal estado, que contenga metilmercurio, este puede atravesar la placenta y llegar al feto pudiendo causar defectos en el desarrollo¹⁸.

Esto es debido a que los recién nacidos y los fetos son mucho más sensibles que los adultos a una exposición del mercurio, aunque este sea bajo, porque tienen una barrera hematoencefálica menos desarrollada, una mayor tasa de absorción gastrointestinal, una excreción renal menos efectiva y un bajo peso corporal¹⁸.

Un estudio realizado por científicos japoneses de la relación entre la exposición prenatal al mercurio y las características antropométricas de los recién nacidos mostró una relación negativa entre la concentración del mercurio en la sangre de las madres durante el primer y segundo trimestre del embarazo y el peso de los niños al nacer. Los valores medios del mercurio en la sangre del cordón umbilical fueron dos veces más altos que en la sangre de las madres. Vistos los resultados habría que evitar que las mujeres embarazadas y las mujeres en

edad reproductiva tengan contacto con el mercurio por sus efectos potencialmente adversos sobre el desarrollo fetal¹⁸.

El estudio mostró que la exposición prenatal en las semanas 16-18 de gestación podía producir su acumulación en el líquido amniótico y afectar de forma negativa en las habilidades cognitivas de los niños. El mercurio penetra la placenta rápidamente y pasa al feto¹⁸.

Aquellas embarazadas con una concentración de mercurio elevada puede llegar a producir partos prematuros, bajo peso al nacer, abortos espontáneos, mortinatos y malformaciones congénitas en el parto. Estos problemas producidos aumentan en un 30% en aquellas mujeres que han estado expuestas frente a las que no. Se vio un riesgo alto de parto prematuro, bajo peso al nacer y abortos espontáneos cuando la concentración en plasma excedía de 2 microgramos/L de plasma¹⁸.

La principal alteración que puede producir el metilmercurio en el feto y como consecuencia en los niños son alteraciones neurológicas. Los efectos del metilmercurio en los cerebros en desarrollo se debían a la afectación de los procesos de formación de microtúbulos, migración neuronal y división celular^{17,20}.

Se puede observar que la severidad es mayor cuanto más temprana era la exposición. Los niños afectados intraútero presentaban^{17,20}:

- Parálisis cerebral grave, con un importante retraso en el desarrollo.
- Ceguera.
- Sordera.
- Alteraciones del tono muscular y los reflejos tendinosos profundos.

Además, la toxicidad neurológica del mercurio a bajas dosis en los niños afecta especialmente a^{17,21}:

- La memoria.
- El lenguaje y habilidades verbales.
- La función visual-motora.

También se ha observado efectos cardiovasculares del metilmercurio en niños, aunque es un efecto principalmente en adultos⁵.

Por último, con respecto al mercurio en vacunas, en forma de tiomersal (etilmercurio) se utiliza en cantidades muy pequeñas como conservante en algunas vacunas y productos farmacéuticos. El metilmercurio es muy diferente al etilmercurio. Este último es metabolizado rápidamente por el organismo y no se acumula. La OMS ha seguido de cerca durante más de 10 años las evidencias científicas sobre el tiomersal como conservante de las vacunas y ha llegado a la conclusión de que la cantidad utilizada de tiomersal en vacunas no supone ningún riesgo para la salud².

2. POBLACIÓN DE RIESGO

La fuente más importante de mercurio para los humanos proviene del consumo de pescado que se bioacumula a través de la cadena alimenticia⁵.

En función de esto, en la población hay dos grupos especialmente vulnerables a los efectos del mercurio^{2,22}:

- Los fetos son sensibles sobre todo a sus efectos sobre el desarrollo. La consecuencia sanitaria del metilmercurio es la alteración del desarrollo neurológico. Es por ello que la exposición al mismo durante esta etapa puede afectar al pensamiento cognitivo, memoria, capacidad de concentración, lenguaje y aptitudes motoras y espacio-visuales finas del niño que más adelante veremos.
- El otro grupo susceptible son las personas expuestas de forma sistemática (crónica) a niveles elevados de mercurio como poblaciones que practiquen la pesca de subsistencia o personas expuestas en razón de su trabajo. Aquellas poblaciones que practican la pesca de subsistencia, como en Brasil, Canadá, China, Colombia y Groenlandia, se ha observado que entre 1,5 y 17 de cada mil niños presentaban trastornos cognitivos causados por el consumo del pescado contaminado.

Aunque se ha indicado que uno de los grupos susceptibles son aquellos expuestos de forma crónica, también hay que señalar que una dosis elevada puntual de metilmercurio puede ser más perjudicial para el sistema nervioso que una dosis baja crónica⁵.

También existe la teoría de que la toxicidad del metilmercurio difiere según sexo⁶:

- Estudios epidemiológicos realizados en edad infantil han argumentado que los niños son más susceptibles a los efectos neurotóxicos de este elemento que las niñas cuando han sufrido una exposición a una edad temprana.
- En el caso de los adultos los resultados no son concluyentes. En la intoxicación que ocurrió en Irak como consecuencia del consumo de grano contaminado con un fungicida mercurial, las mujeres se afectaron más que los hombres, cuando la exposición fue en la edad adulta. Otros estudios realizados en Canadá no encontraron diferencias en adultos menores de 40 años con tremor.

Otro asunto importante a tratar es si la predisposición genética existe en este tipo de toxicidad por el metilmercurio. Un estudio liderado por el instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) con 2147 niños y niñas exploró la asociación entre la exposición prenatal al metilmercurio, coeficiente intelectual a los 8 años y genotipo. Del estudio se concluyó que los consumos de pescado a bajos niveles no tienen por qué afectar a la cognición en la infancia, sin embargo, ciertas variantes genéticas pueden aumentar la susceptibilidad. En estudios previos, realizados con 1.127 niños y niñas de la cohorte ALSPAC de Bristol, Reino Unido, y liderado por Jordi Júlvez, investigador de ISGlobal, identificó cuatro variantes (o polimorfismos) asociados con un mayor efecto de metilmercurio sobre el desarrollo cognitivo²³.

En el estudio, Júlvez y su equipo incluyeron datos de 1.045 niños y niñas adicionales y se exploraron más de 240 polimorfismos de genes que intervienen en vías metabólicas relacionadas con el neurodesarrollo y la neurotoxicidad. Los análisis mostraron que los niños que presentaban polimorfismos en ciertos genes tenían resultados más bajos en los test de CI (cociente intelectual). Uno de los polimorfismos validados por esta investigación se encuentra en el gen del receptor para la progesterona, una hormona sexual que parece tener un efecto neuroprotector. Es importante remarcar que un 30% de los niños en la población general porta esta variante genética y por lo tanto puede ser más vulnerable a la exposición prenatal al metilmercurio, incluso en condiciones de baja exposición²³.

Además, debido a que la población más susceptibles son los niños, la afectación del metilmercurio en el cociente intelectual (CI) de los niños puede producir importantes efectos que tendrán consecuencias económicas a largo plazo, en términos de su capacidad de producción futura, por lo que la estimación de su valor monetario puede ser muy relevante para orientar las prioridades en material de salud pública. En el proyecto DEMOCOPHES se analizó el beneficio que se obtendría para cada cohorte de niños recién nacidos sería de 39.061 millones de euros de los cuales 15.564 corresponderían a España⁵:

3. CONCENTRACIÓN SEGURA

Las concentraciones seguras en las diferentes muestras biológicas para que una mujer se pueda quedar embarazada sin riesgo de las posibles consecuencias en el feto son:

- En la sangre: la EPA (Encuesta de Población Activa) recomienda que el metilmercurio en sangre de mujeres embarazadas o que planean estarlo sea inferior a 5,8 µg/L, que correspondería a 6,4 µg/L de mercurio total. El mercurio atraviesa la placenta y los niveles en sangre del cordón umbilical son unas 1,7 veces lo de la sangre materna. Por ello, algunos autores consideran que para mantener el metilmercurio en sangre fetal por debajo del nivel de referencia de la EPA de 5,8 µg/L, la concentración del metilmercurio en sangre materna no debería superar 3,5 µ/L.⁵

Si se tienen en cuenta las recomendaciones de la EFSA (ingesta tolerable semanal de 1,3 microgramos de metilmercurio/ kg peso en lugar de los 0,7 de la EPA), la recomendación en sangre sería 10,8 µg/L de metilmercurio o 12 µg/L de mercurio total ya que se asume que el metilmercurio constituye el 90% del mercurio total en sangre exceptuando las situaciones de intoxicación aguda por otra especie de mercurio. Por otra parte, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) define como exposición elevada al mercurio con una concentración en sangre por encima de 10 µg/L.⁵

- En el pelo: según la OMS una concentración entre 0-2 µg/g en el cabello materno ya afectaría al desarrollo neurológico del niño²⁴.
- En la orina: aunque el metilmercurio no se encuentra en la orina, esta puede proporcionar información adicional. Sin embargo menos de un 10% del metilmercurio se excreta en la orina una vez desmetilado. Consideramos seguro cuando no supere el 1,11 µg/g.^{1,10}

Según datos recogidos del consumo de la población española se obtienen los siguientes datos de las muestras biológicas en mujeres¹:

- En sangre: 6,27 µg/g.
- En pelo: 1,87 µg/g.
- En orina: 1,14 µg/g.

Según la información del Ministerio de Agricultura, Alimentación, y Pesca (MAPA), el consumo de pescado/marisco, expresado como kg por persona y año, es mayor en las regiones costeras que en el interior. Poblaciones costeras de Andalucía-Ceruta, Murcia, Valencia-Baleares y la costa noroeste tienen un consumo promedio de 30 kg superior a la media nacional que es de 27kg.¹

4. ALIMENTOS MÁS PELIGROSOS

El pescado es uno de los alimentos a debate por su contenido en contaminantes por ello en muchos países se han desarrollado ciertas recomendaciones de su consumo en mujeres que planifiquen quedarse embarazadas, embarazadas y niños, con el fin de proteger al feto y al niño de un potencial efecto adverso sobre su neurodesarrollo¹⁵.

La EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), en 2012, marca unos niveles de ingesta tolerables, actualizó la ingesta semanal tolerable (IST o TWI) de metilmercurio, estableciéndola en 1,3 µg/kg de peso corporal y en 4 µg/kg de peso corporal para el mercurio inorgánico³.

La EFSA utiliza los productos de pesca como única fuente de exposición a metilmercurio descartando el resto de alimentos³.

La Autoridad Europea destacó que los niveles de exposición más altos en alimentación se dan en los países mediterráneos como España, Italia, Francia y Grecia³.

No obstante, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición recomienda el consumo de pescado varias veces por semana. EFSA ha establecido que el consumo de productos de pesca 1-2 porciones por semana y 3-4 veces (cuando son pescados con bajo contenido) en el embarazo se ha asociado con mejores resultados funcionales del neurodesarrollo en los niños en comparación con su ausencia. También estas cantidades se han asociado con menor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria en adultos. Además, también ha decretado que un consumo superior al citado no supondría ningún tipo de beneficio mayor³.

La EFSA indica que la exposición estaba más relacionada con el tipo de pescado que con la cantidad que se consume³.

La variabilidad de los diferentes tipos de pescado, tanto de nutrientes como en contaminantes, hace que la elección del tipo de pescado consumido por la población vulnerable sea una de las medidas propuestas para disminuir su exposición¹⁵.

En este sentido, para la población vulnerable en concreto para las mujeres embarazadas, las que estén planificando estarlo o en lactancia³:

- Especies con un alto contenido en mercurio: evitar su consumo.
- Especies bajo y medio contenido en mercurio: 3-4 raciones de pescado por semana. Procurando variar las especies entre pescados blancos y azules.

Concretamente consumir aquellos pescados y mariscos cuya concentración sea inferior a 0,15 mg/kg.⁵

Las especies con alto contenido en mercurio son: pez espada/ emperador, atún rojo, tiburón (cazón, marrajo, mielgas, pintarroja y tintorera) y lucio. Aquellas con un bajo contenido son Abadejo, Anchoa/Boquerón Arenque, Bacalao, Bacaladilla, Berberecho, Caballa, Calamar, Camarón, Cangrejo, Cañadilla, Carbonero/Fogonero, Carpa, Chipirón, Chirla/Almeja, Choco/Sepia/Jibia, Cigala, Coquina, Dorada, Espadín, Gamba, Jurel, Langosta, Langostino, Lenguado europeo, Limanda/Lenguadina, Lubina, Mejillón, Merlán, Merluza/Pescadilla, Navaja, Ostión, Palometa, Platija, Pota, Pulpo, Quisquilla, Salmón atlántico/Salmón, Salmón del Pacífico, Sardina, Sardinella, Sardinopa, Solla, y Trucha. Las demás especies de productos de la pesca no mencionadas específicamente se entenderán con un contenido medio en mercurio^{3,25}.

Consideramos el tipo de consumo en función de la concentración aproximada de mercurio que contiene el producto en^{5,25}:

- Frecuente (varias veces semanales): < 0,10 – 0,15 mg/kg.
- Moderado (máximo 2 veces a la semana): 0,20 – 0,30 mg/kg.
- Escaso (máximo 1 vez a la semana): 0,35 – 0,50 mg/kg.
- Esporádico (prohibido en embarazadas y en las otras circunstancias antes descritas): 0,60 – 1 mg/kg.

Las recomendaciones de otros organismos sobre el consumo de determinados pescados durante la gestación y lactancia son²⁶:

- FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos): recomienda consumir 2 porciones a la semana de una variedad de pescados con niveles bajos de mercurio. Si se consume atún blanco, limitar el consumo a una ración semanal, de las 2 señaladas. Tener cuidado con el consumo de pescado capturado en lagos o ríos del entorno. Reducir su consumo a una ración semanal.
- Comisión Europea: recomienda el consumo de una porción (menor de 100 g) a la semana de pescado grande depredador: pez espada, tiburón, marlín y lucio. Si se consume dicha ración no deberá consumirse más pescado en ese período. Tampoco deberá consumirse atún más de 2 veces por semana.
- SACN/COR: recomienda evitar el consumo de pescados como tiburón, pez espada o aguja. Limitar a 1 porción de atún fresco (140 g) o dos latas de atún de tamaño mediano (140 g peso escurrido) a la semana.

En conclusión, todos recomiendan evitar o disminuir lo máximo posible su cantidad semanal, en embarazadas o en aquellas que esten intentando quedarse embarazadas, el consumo de

pescados grandes y salvajes ya que estos son los que mayor cantidad de metilmercurio contienen.

5. MEDIDAS PREVENTIVAS

El mercurio se origina de fuentes naturales sobre las que no se puede hacer nada, pero hay muchas otras que se deben a fuentes antropogénicas donde es posible intentar disminuir su consumo buscando otras alternativas. Esto es muy importante porque, aunque en este trabajo solo se ha tratado las consecuencias del consumo de estos productos, por embarazadas, en el feto, la realidad es que el metilmercurio produce también efectos adversos en adultos de gran importancia.

Parece evidente que, aunque con incertidumbres relativas a la relación dosis- respuesta que presenta el metilmercurio, es preciso proponer medidas de salud pública encaminadas a la disminución de la exposición al mercurio y que también se planteen desde el principio de necesidad de evaluar los beneficios de las mismas tanto desde el punto de vista económico como social⁵.

En octubre de 2013 se firmó un tratado internacional llamado Convención de Minamata sobre el mercurio. Este documento incluye medidas tanto voluntarias como obligatorias para controlar emisiones de mercurio de varias fuentes, así como la retirada de este elemento en ciertos productos y procesos industriales, restringir su comercio y eliminarlo de la minería^{5,27}.

Se mantienen el comercio de mercurio para la extracción aurífera artesanal y en pequeña escala y el uso de tiomersal en algunas vacunas, ya que se ha tenido en cuenta su papel en la protección de los niños más pobres. Sin embargo, aunque la Convención de Minamata logre reducir con éxito las nuevas emisiones de mercurio, las concentraciones del mismo y las existentes en el medio ambiente pueden permanecer aún cientos de años, por lo que es fundamental proporcionar recomendaciones dietéticas a la población vulnerable^{5,27}.

Hay varias formas de prevenir los efectos perjudiciales para la salud, por ejemplo, fomentar las energías limpias, dejar de utilizar mercurio en las minas auríferas, acabar con la minería del mercurio o eliminar progresivamente productos no esenciales que contienen mercurio^{2,28}:

- Promover el uso de energía limpia que no dependa de la combustión del carbón: la combustión de carbón para la generación de electricidad y calor es una fuente importante de mercurio. El carbón contiene mercurio y otros contaminantes peligrosos de la atmósfera que son liberados cuando el carbón que se quema en las plantas generadoras de electricidad, los quemadores industriales y las estufas domésticas.
- Acabar con la minería del mercurio y el uso de mercurio en la extracción de oro y otros procesos industriales: el mercurio no se puede sustituir por lo que cabe la posibilidad de reciclar y destinar a otros usos el mercurio que ya está en circulación, sin necesidad de seguir extrayéndolo de las minas. El uso de mercurio en las pequeñas minas auríferas de tipo artesanal es especialmente peligroso y tiene importantes consecuencias para la salud de las poblaciones vulnerables. Hay que promover y

aplicar técnicas de extracción del oro sin mercurio (sin cianuro), y allí donde todavía se utilice mercurio hay que emplear métodos de trabajo más seguros para prevenir la exposición.

- Eliminar progresivamente productos no esenciales que contienen mercurio e implantar métodos seguros de manipulación, uso y eliminación de los restantes productos con mercurio: el mercurio está presente en muchos productos, entre ellos, pilas; instrumental de medidas como termómetros y barómetros; interruptores y relés eléctricos en diversos aparatos; lámparas; amalgamas dentales; productos para aclarar la piel y otros cosméticos y productos farmacéuticos.

Se están adoptando muy diversas medidas para reducir los niveles de mercurio en ciertos productos o retirar progresivamente otros productos que lo contienen. En el sector sanitario los termómetros y tensiómetros que contienen mercurio están siendo reemplazados por dispositivos alternativos².

Según todo lo expuesto en este trabajo podría llevar a pensar en otras alternativas para evitar que el metilmercurio llegue hasta el ser humano, pero que sin embargo, no son útiles, estas son:

- Eliminar cualquier tipo de estos productos de la dieta de una embarazada: sin embargo, bien sabemos lo importante que es el consumo de pescado al igual que el marisco debido a algunos de los nutrientes que contienen, que además proveen de efectos beneficiosos en el desarrollo cerebral, entre ellos el hierro, yodo, selenio y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3, principalmente eicopentanoico y docosahexanoico. También tienen otros nutrientes esenciales como las vitaminas A y D. Por eso es muy importante saber cuál es la cantidad de metilmercurio que contienen esos alimentos y cuál es la ingesta tolerable del mismo. Además, como ya sabemos, a medida que aumenta la cadena trófica aumenta la cantidad de mercurio en estos animales por tanto los alimentos marinos con mayor cantidad de metilmercurio son aquellos más grandes, concretamente los pescados salvajes y el marisco contaminado. Los peces con mayor contenido de mercurio son el emperador, pez espada, el tiburón, el atún o el marlín, además de otros animales marinos como las ballenas^{5,29}.
- Una buena limpieza de estos alimentos, como ocurre con otras contaminaciones de estos productos de pesca: el problema radica en que el mercurio no se puede eliminar con la limpieza o cocinado del pescado ya que del 90 al 100% del mismo se encuentra en forma de metilmercurio, el cual se halla unido a proteínas de los tejidos (y no de la grasa)⁵.
- La forma en la que se encuentre el pescado: fresco, congelado o enlatado, aunque hay que señalar que esto tampoco influye en el contenido de metilmercurio del mismo⁵.

Algunos autores consideran que para interpretar la exposición al metilmercurio se tiene que considerar en la evaluación la concentración de selenio, ya que puede llegar a ser un protector de su toxicidad, esto fue descrito por Porizek y Ostadolova en 1967. La interacción de estos dos elementos en la cual se produce una disminución de la toxicidad del mercurio tiene varias hipótesis^{5,13}:

- Redistribución del mercurio: el selenio redistribuye al mercurio de órganos más sensibles a otros menos. Por otro lado, también se ha demostrado que el selenio permite la liberación del mercurio enlazado a cisteína y su redirección a proteínas de elevado peso molecular. Esta teoría queda un poco desbancada debido a que en muchos estudios se ha observado que en presencia de selenio ha aumentado la acumulación de mercurio en un órgano sensible como es el cerebro.
- Competencia por el mismo receptor en los tejidos animales.
- Formación de complejos mercurio-selenio: algunos estudios realizados han demostrado la reducción de selenito en los glóbulos rojos y su transporte al plasma en forma de seleniuro, donde reacciona con el cloruromercúrico para formar el complejo Hg-Se-plasma. Este complejo podría prevenir la toxicidad aguda ocasionada por el mercurio inorgánico, ya que, al unirse el Hg, previene que alcance ciertos tejidos diana.
Con respecto al metilmercurio, sufre una demetilación, y puede experimentar los mismos mecanismos mencionados anteriormente en el caso del mercurio inorgánico.
- Conversión de las formas tóxicas de mercurio en otras formas menos tóxicas: numerosos grupos de investigación han sugerido que la conversión del metilmercurio a mercurio inorgánico se ve favorecida por la presencia de selenio.
- Prevención del daño oxidativo: el selenio es un componente intrínseco de la glutatión peroxidasa cuya actividad se ve inhibida por el mercurio.
La glutatión peroxidasa es incapaz de proteger el hígado y el tejido nervioso de los cambios oxidativos inducidos por el mercurio. Sin el tratamiento de selenio, el metilmercurio inhibiría la actividad de la glutatión peroxidasa, haciendo imposible la descomposición de los peróxidos que iniciarían la ruptura del metilmercurio en los radicales libres metil y mercurio, y consecuentemente dañaría los tejidos.

De tal forma que una concentración de mercurio elevada se considera de mayor riesgo si la concentración de selenio es inferior a 60 µg/L, sin embargo, si la concentración del selenio es superior a 99 µg/L la toxicidad del mercurio podría disminuir. Aunque hay que tener en cuenta que el selenio también puede producir efectos adversos⁵.

Hay otros componentes de la dieta que pueden modular la toxicidad del metilmercurio^{5,30}:

- Alcohol: aumenta la toxicidad especialmente en el riñón.
- Frutas, verduras y fibra: disminuyen su concentración.
- Té o soja: en estudios in vitro se ha observado que alimentos ricos en fitoquímicos como estos disminuyen la bioaccesibilidad del mercurio cuando se ingieren simultáneamente con el pescado.
- Ajo: los compuestos tiol hallados en el ajo también actúan como quelantes del mercurio.

7. CONCLUSIONES

Gracias a toda la información que se ha recogido sobre el mercurio (concretamente el metilmercurio) y como este llega hasta nosotros podemos concluir:

1. Afirmamos que existe una relación muy evidente entre el consumo de ciertos productos de pesca en embarazadas y el desarrollo de efectos adversos en los niños, donde lo más característicos son los problemas neurológicos.
2. La población más susceptible al daño producido por el metilmercurio son los fetos, llegando a ellos a través de la madre, por la facilidad que posee de atravesar la placenta. Además de este consumo se ha visto que puede haber una predisposición genética, en el niño, que aumenta la vulnerabilidad a sufrir el daño, como es el caso de la variante del receptor de la progesterona.
3. La población femenina española está muy cerca de los valores que pondrían en riesgo al feto, en caso de querer quedarse embarazada, sobre todo en la zona costera.
4. Los alimentos más peligrosos son aquellos productos de pesca más salvajes y grandes ya que la concentración de metilmercurio en la sangre de los mismos aumenta según avanza la cadena alimentaria, se produce bioacumulación.
5. Lo más importante para evitar que se produzcan consecuencias derivadas del consumo del pescado contaminado con metilmercurio, es la información a la población, en este caso concreto a las embarazadas y mujeres en edad fértil, estableciendo un consejo dietético.
6. Debe restringirse el consumo de alimentos con alto contenido de mercurio en mujeres embarazadas o en edad fértil, así como durante el período lactancia.
7. Se debe evitar o reducir la producción de mercurio.
8. Por último, es importante conocer otros factores que modulan la toxicidad del mercurio como es el caso del selenio, por lo que sería interesante progresar en la investigación de este efecto.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Castaño S, Pedraza-Díaz A.I, Cañas B, Pérez-Gómez J.J, Ramos M, Bartolomé P et al. Mercury levels in blood, urine and hair in a nation-wide sample of Spanish adults. *Sci total environ.* 2019 ; 670:262-270.
2. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet].Suiza: the Organization; 2017 [citado el 23 abril 2020]. El mercurio y la salud [aprox 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>
3. AECOSAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. 2019 [citado el 23 de abril de 2020]. Recomendaciones del consumo de pescado por

presencia del mercurio. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [aprox 12 pantallas]. Disponible en:

http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/mercurio.htm

4. Cerdá, M. Á. V. Intoxicación por metilmercurio: la enfermedad de Minamata. *MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*. 2013. (9), 122-124.
5. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez J.J, Rubio-Herrera M.A, Ordóñez-Iriarte J.M^a, Trasobares-Iglesias E.M et al. Documento de consenso sobre la prevención de la exposición al metilmercurio en España. *Nutr.clin.hosp*. 2014; 34(3): 105-123.
6. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez J.J, Rubio-Herrera MA, Ordóñez-Iriarte JM, Trasobares-Iglesias EM et al. Exposición al metilmercurio en la población general; toxicocinética; diferencias según el sexo, factores nutricionales y genéticos. *Nutr Hosp* 2014;30:969-88.
7. BOE: Boletín Oficial del Estado.[Internet] Reglamento (CE) Número 629/ 2008 de la Comisión de 2 de Julio de 2008 que modifica el Reglamento (CE) Número 1881/2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes de los productos alimenticios. [aprox 7 pantallas]. Disponible en:
<https://www.boe.es/doue/2008/173/L00006-00009.pdf>
8. Poulin J, Gibb H. Mercurio: Evaluación de la carga de morbilidad ambiental a nivel nacional y local. Editora, Prüss-Üstün A. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, (OMS, Serie Carga de Morbilidad Ambiental, nº 16).2008. Disponible en:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78130/9789243596570_spa.pdf
9. Taylor A, Jones RL, Leblanc A, Mazarrasa O, Lee MY, Parsons PJ et al. Instability of mercury in specimens of human urine for external quality assessment. *Accred Qual Assur*. 2009;14:461-6.
10. Esteban López M. Hacia la armonización de la biovigilancia humana. DEMOCOPHES en España.[Tesis Doctoral]. Universidad Rey Juan Carlos de Madrid.2013.
11. Marta L, Sánchez L, Calvo M. Mercurio en Leche. *Rev. Toxicologica*. 2003. 20: 176-181.
12. Ruiz Chaves I. Metodologías analíticas actualmente para la determinación de mercurio en músculo de pescado. Medio ambiente y salud. 2016.
13. Cuello Núñez S. Bioacumulación, toxicidad e interacción de metilmercurio y especies de selenio. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, facultad Ciencias Químicas. 2015.
14. Rand M.D, Vorojeikina D, van Wijngaarden E, Jackson B.P, Scrimale T, Zareba G et al. Methods for Individualized Determination of Methylmercury Elimination Rate and De-Methylation Status in Humans Following Fish Consumption. *Toxicological Sciences*. 2015.149(2), 385-395.
15. Ramón Bonache R.M^a. Alimentación y exposición a tóxico durante el embarazo. [Tesis Doctoral]. Universidad Miguel Hernández, departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Alicante.2009.
16. Purizaca-Benites, M. La placenta y la barrera placentaria. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*.2008. 54(4), 270-278.

17. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Rubio-Herrera M.A, Martell-Claros N, Trasobares-Iglesias E.M, Ordóñez-Iriarte J.M^a et al. Efectos sobre la salud del metilmercurio en niños y adultos; estudios nacionales e internacionales. *Nutr. Hosp.* 2014.30(5): 989-1007.
18. Bjørklund G, Chirumbolo S, Dadar M, Pivina L, Lindh U, Butnariu M et al. Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2019. 125(4), 317-327.
19. Kit, L. H. Hormona luteinizante. Google académico. 2009.
20. 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.
21. 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.
22. Molina, R. I. Análisis de arsénico y metales pesados (cadmio, manganeso, mercurio y plomo) en orina y cabello de población infantil residente en huelva [Tesis Doctoral] dissertation, Universidad de Granada. 2015.
23. Júlvez J, Smith GD, Ring S and Grandjean P. A birth cohort study about the genetic modification of prenatal methylmercury association with child cognitive development. *American Journal of Epidemiology.* 2019.
24. Bodas-Pinedo A, Martínez-García M. J, Trasobares-Iglesias E. M, Bermejo-Barrera P, Ordóñez-Iriarte J. M, Llorente-Ballesteros et al. Metilmercurio: Recomendaciones existentes; métodos de análisis e interpretación de resultados; evaluación económica. *Nutr. Hosp.* 2015. 31(1), 1-15.
25. Instituto Español de Oceanografía. Evaluación inicial correspondiente a la Directiva de la Estrategia Marina Española. Descriptor 9: contaminantes en productos de la pesca. 2012.
26. Puertas E, Conde Puertas E, Carreras Blesa C. Evaluación de la ingesta de pescado en población gestante en relación a la exposición al metilmercurio. *Nutr. clín. diet. Hosp.* 2015; 35(3): 66-73.
27. Mackey TK, Contreras JT, Liang BA. The Minamata Convention on Mercury: Attempting to address the global controversy of dental amalgam use and mercury waste disposal. *Sci Total Environ.* 2014;472:125-29.
28. QUIMICOS, P. Evaluación mundial sobre el mercurio. Programa de las Naciones Unidas para el medio ambiente, Ginebra, Suiza. 2005.
29. Caballero L. Consumo de pescado y exposición al metilmercurio. Riesgos y beneficios durante el embarazo. *Revista electrónica de PortalesMedicos.* Vol 6.2010.
<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2207/1/Consumo-de-pescado-y-exposicion-al-metilmercurio-Riesgos-y-beneficios-durante-el-embarazo.html>.
30. Shim SM, Ferruzzi MG, Kim YC, Janle EM, Sangerre CR. Impact of phytochemical-rich foods on bioaccessibility of mercury from fish. *Food Chem.* 2009;112:46-50.