



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Determinación de metilmercurio en cabello del recién nacido como evaluación de exposición gestacional



F. Lozano-Kasten^{a,*}, L. Trasande^b, A.K. García-Suárez^a, R. Bopp^c
y L. Padilla-Segundo^a

^a Unidad Pediátrica Ambiental del Lago de Chapala, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México

^b Departamento de Pediatría, Universidad de New York, Estados Unidos

^c Rensselaer Polytechnic Institute (RPI), Department of Earth and Environmental Sciences, Troy, New York, Estados Unidos

Recibido el 11 de agosto de 2014; aceptado el 19 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Metilmercurio;
Recién nacido;
Exposición gestacional

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que las etapas básicas de evaluación de la carga de morbilidad ambiental por metilmercurio son las siguientes: determinar la distribución de las concentraciones de mercurio en el cabello de las mujeres en edad fértil que consumen pescado contaminado con metilmercurio; calcular los descensos del coeficiente intelectual en los lactantes basándose en la distribución de las concentraciones de mercurio en el cabello de mujeres en edad fértil, y estimar la tasa de incidencia de retraso mental leve inducido por el metilmercurio y la consiguiente carga de morbilidad expresada en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Esto debe realizarse para cada población. El objetivo del estudio fue desarrollar una etapa de evaluación gestacional básica del metilmercurio a través del cabello del recién nacido que permita identificar a infantes en zonas de riesgo ambiental, y posterior evaluación neuroconductual.

Material y métodos: En una comunidad de pescadores de subsistencia se tomaron muestras de cabello, aproximadamente 50 a 100 hebras de la zona del cuero cabelludo de la región occipital, al nacimiento o al mes de edad.

Resultados: Participaron 15 recién nacidos; en 11 (73.33%) se detectó metilmercurio. En 6 (54.5%) de ellos la concentración osciló entre 100 y 699 ppm, y en los otros cuatro osciló entre 1,000 y más de 4,000 ppm.

Conclusiones: El cabello del recién nacido es una fuente más de información para obtener datos de concentraciones de mercurio en cabello, y de interés para estudiar la carga de morbilidad ambiental por metilmercurio.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: f_lozano_k@hotmail.com (F. Lozano)

KEYWORDS

Methyl mercury;
Newborn;
Gestational exposure

Determination of methyl mercury in newborn hair, as a gestational exposure assessment**Abstract**

The basic stages for assessment in each community of methyl mercury disease from environmental exposure were defined by the World Health Organization (WHO) as follows: determine the distribution of mercury concentrations in the hair of women of childbearing age who eat fish contaminated with methyl mercury; calculate if intellectual coefficient drops in infants based on the distribution of mercury concentrations in the hair of women of childbearing age; and estimate the incidence of mild mental retardation induced by methyl mercury and consequent burden expressed in disability-adjusted life years (DALY). This should be performed for each population. The objective of the study was to develop a basic gestational stage assessment of methyl mercury through the hair of a newborn to identify infants in areas of environmental risk, and subsequent neurobehavioral assessment.

Methods: We took 50 to 100 strands of hair from the occipital scalp of 15 infants at birth or at 1 month of age, from a subsistence fishing community.

Results: Of the total of 15 newborns sampled, 11 (73.33%) were positive for methyl mercury levels. In 6 (54.5%) newborns the levels ranged from 100 - 699 ppm, while in the remaining 4 the levels were between 1000 and > 4000 ppm.

Conclusions: Newborn hair is a useful source for determination of methyl mercury levels, and of interest for establishing the disease burden due to environmental exposure.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La OMS refiere que las etapas básicas de evaluación de la carga de morbilidad ambiental por metilmercurio (MeHg) en cada población deben ser las siguientes:

1. Determinar la distribución de las concentraciones de mercurio en el cabello de las mujeres en edad fértil que consumen pescado contaminado con MeHg.
2. Calcular los descensos del coeficiente intelectual (CI) en los lactantes, basándose en la distribución de las concentraciones de mercurio en el cabello de las mujeres en edad fértil.
3. Estimar la tasa de incidencia de retraso mental leve inducido por el MeHg y la consiguiente carga de morbilidad expresada en AVAD¹.

Existen en México un sinnúmero de comunidades de consumidores de pescado, fuente principal del MeHg. El Lago de Chapala, México, es una de ellas. Estudios previos han determinado cifras de MeHg > 1 ppm en pelo en el 24.7% de mujeres en edad fértil². La importancia del trabajo radica en que cada vez tenemos mayor certeza y consenso en la comunidad científica acerca de la importancia que factores ambientales tienen sobre el desarrollo humano³. Por lo tanto, es necesario plantear nuevas hipótesis que mejoren las posibilidades de contar con nuevas pruebas, nuevos accesos que consientan evaluar la presencia de la contaminación ambiental del ser humano en su etapa de desarrollo fetal.

Es conocido que el desarrollo del sistema nervioso comienza en las primeras semanas de gestación y representa un proceso crítico en el desarrollo neurobiológico que puede

verse alterado como consecuencia de la exposición a sustancias xenobióticas naturales o fruto de la actividad industrial y agrícola durante la organogénesis e histogénesis cerebral⁴. El resultado se puede expresar con lesiones y alteraciones funcionales detectadas en fases más tardías, incluso en la vida adulta. La exposición medioambiental comienza durante la gestación y, particularmente, en este momento, el sistema nervioso en desarrollo es especialmente vulnerable debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, los fetos son los más vulnerables tanto a las deficiencias de elementos nutricionales como a la influencia de elementos tóxicos, pues están en un desarrollo y crecimiento embrionario intenso y sus mecanismos de detoxificación no se encuentran totalmente desarrollados.

El conocimiento actual sobre los efectos del MeHg en el neurodesarrollo se debe a diversos estudios epidemiológicos prospectivos que han confirmado que la exposición, incluso a niveles bajos de MeHg, origina alteraciones en el sistema nervioso que afectan a los procesos del desarrollo fetoinfantil, como memoria, atención y aprendizaje⁵⁻⁹.

Numerosos estudios adicionales de exposición dietética en humanos, realizados en diferentes comunidades de Canadá, Madeira (Portugal), Amazonia (Brasil), Nuevo México, Perú, Japón, Camboya y Suecia, han evidenciado efectos adversos en el desarrollo neurológico de los niños a bajas dosis de MeHg¹⁰⁻¹⁴. El MeHg atraviesa la placenta, por lo que los niños afectados intraútero presentaban un cuadro análogo a una parálisis cerebral grave, con un grave retraso en el desarrollo, ceguera, sordera y alteraciones del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos¹⁵.

La Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR) consideró al mercurio, en 1997, como el ter-

cer elemento en el *ranking* de sustancias peligrosas inmediatamente detrás del plomo y el arsénico^{16,17}. La Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (US-EPA) estableció la dosis de referencia de ingestión de MeHg (RfD) en 0.1 µg/kg de peso/día. Estos valores se corresponden con unos niveles de mercurio en pelo de 1 µg/g¹⁸. El feto está expuesto a aproximadamente el doble de MeHg para el mismo nivel de la sangre materna¹⁹.

La sangre, orina y pelo son las muestras biológicas más empleadas para medir una exposición o dosis. Las dos primeras, para determinar una exposición reciente, y la última para determinar una exposición anterior y su evolución en el tiempo²⁰. Los primeros análisis del pelo como matriz biológica en la determinación de metales se llevaron a cabo para la realización de análisis toxicológicos e investigación forenses. El primer caso de determinación de venenos en pelo humano fue publicado en *Caspers Praktisches Handbuch der Gerichtlichen Medizin* en 1858, donde se determinó arsénico en pelo de un cadáver exhumado 11 años después de la muerte. Posteriormente, en 1934, Kohn-Abrest escribió que el nivel de arsénico en pelos y cabellos de individuos normales era de “unas centésimas de miligramo por cien gramos de pelo”. Investigadores de Canadá, Japón, Suecia y Estados Unidos durante la década de 1970 informaron de que las concentraciones de plomo, arsénico, cadmio y mercurio en cabello proporcionaban un calendario de la exposición a estos metales que era relativamente seguro, fiable y permanente^{21,22}.

Actualmente, el pelo es considerado un biomarcador adecuado en diferentes estudios epidemiológicos^{23,24}. En este sentido, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), que conducen la encuesta poblacional National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) para evaluar la salud y el estado nutricional de la población estadounidense, incluyen la determinación de los niveles de mercurio en pelo en niños y adultos.

La ATSDR en 2001, en su *Hair Analysis Panel Discussion*, reconoció que el análisis del pelo era una herramienta adecuada tanto a nivel de exposición medioambiental como a nivel de diagnóstico clínico. Desde entonces, se ha avanzado mucho y se han introducido innumerables mejoras en este campo mediante la protocolización en el muestreo (zona capilar, distancia a la raíz, inclusión de técnicas de lavado (con la finalidad de eliminar contaminación externa) y preparación uniforme de la muestra. Además, con el empleo cada día mayor de equipos más sofisticados que mejoran increíblemente los límites de detección y junto con la introducción de materiales de referencia certificados se ha conseguido convertir a esta matriz en una muestra de excelentes capacidades²⁵.

Por otro lado, este tipo de estudios de pelo posee innumerables ventajas, dado que se trata de una muestra muy fácil de conseguir, que no requiere de técnicas invasivas ni dolorosas para su obtención, lo que la convierte en una muestra especialmente atractiva para la población pediátrica^{26,27}. El pelo, por tanto, es un espécimen física y químicamente estable y fácilmente almacenable. Todo ello hace de él un adecuado biomarcador para estimar la entrada y exposición a elementos traza²⁸. Otra cualidad que lo hace distinto de otro tipo de muestras es que a diferencia de los especímenes sangre y orina que representan el estatus actual del organismo, la matriz pelo indica un periodo de tiempo

prolongado, por lo que puede emplearse con fines retrospectivos²⁹. El pelo inicia su desarrollo en el periodo fetal, aproximadamente a las 9 semanas de gestación, pero no se reconoce con facilidad hasta alrededor de la semana 23. En los fetos humanos, los primeros folículos pilosos primordiales están distribuidos sobre todo en las áreas de las cejas, el labio superior y el mentón. La mayor parte de los folículos pilosos restantes comienzan a desarrollarse entre los 4 y 5 meses de gestación en una dirección cefalocaudal. Hasta el cuarto mes no se detectan folículos pilosos en otras localizaciones. La mayoría, si no todos, los folículos pilosos están presentes en el quinto mes y se cree que no se forman nuevos folículos pilosos tras el nacimiento. Se desarrollan unos 5 millones de folículos pilosos en el hombre y en la mujer. Las diferencias entre ambos sexos, respecto a la distribución de los diferentes tipos de pelo, vienen determinadas por las distintas concentraciones de esteroides sexuales circulantes³⁰.

El propósito de este trabajo fue evaluar la presencia de mercurio en cabello de RN en una comunidad de subsistencia pesquera en el Lago de Chapala, México, donde estudios previos de mujeres en edad fértil en la misma zona arrojan mercurio > 1 ppm en cabello en el 24.7% de ellas, lo cual otorgó la oportunidad de explorar un biomarcador neonatal que pueda estimar la contaminación ambiental gestacional por mercurio como parámetro de referencia a evaluaciones neuroconductuales y generación de propuestas de intervención ambiental.

Material y métodos

El estudio se realizó en el año 2012 en la comunidad de San Pedro Tesistán, municipio de Jocotepec, Estado de Jalisco, México, localidad situada en los márgenes del Lago de Chapala.

Se incluyeron las madres de RN con los siguientes criterios: último trimestre del embarazo, carta de consentimiento informado, control prenatal y del embarazo en el centro de Salud de San Pedro Tesistán, embarazo de bajo riesgo. Se excluyó a quien tuviera menos de un año viviendo en las comunidades, a triquiá antes de los 28 días después del nacimiento o que cursaran con enfermedades concomitantes, trastornos del metabolismo o complicaciones del embarazo.

Por entrevista directa a la mujer embarazada, se obtuvieron las características socioeconómicas, de alimentación, del embarazo y del parto. Los datos del RN, como peso, talla, Apgar y evolución posnatal y del parto fueron recolectados por personal de atención primaria de la salud.

La población de estudio se obtuvo por medio de muestreo no probabilístico intencionado. Se solicitó el consentimiento informado siguiendo la normatividad de la Declaración de Helsinki a mujeres embarazadas de la localidad y aledañas. Se obtuvo una muestra de pelo de los RN de 0 a 30 días de vida extrauterina en los meses de febrero a julio del 2012. Se colectaron muestras de aproximadamente 50 a 100 hebras de cabello del cuero cabelludo de la región occipital, al nacimiento o hasta el mes de edad, siguiendo un procedimiento de recogida de muestras²⁶, se encerraron en bolsas de polietileno individuales de 5 × 10 cm resellables, marcadas con los números de identificación, y se mantuvieron a

temperatura ambiente mientras se transportaba al laboratorio para el análisis.

El pelo se envió para su análisis al Department of Earth and Environmental Sciences, Rensselaer Polytechnic Institute (RPI), Troy, New York, Estados Unidos. Se midió cada muestra de cabello y se aclaró con agua desionizada destilada. Se utilizaron tijeras de acero inoxidable para cortar de 1 a 2 cm desde el extremo proximal de cada muestra; estos segmentos se colocaron en viales de centelleo de vidrio que habían sido predisparados a 450 °C y llenados con aproximadamente 10 ml de solución de Triton X-100 al 1%. Después, los viales se sometieron a ultrasonidos durante 15 min. A continuación, las muestras se enjuagaron varias veces con agua desionizada destilada y se secaron durante la noche. Los viales se sellaron con tapones revestidos con teflón y se mantuvieron a temperatura ambiente hasta que se realizó el análisis.

En la preparación para el análisis de mercurio, se eliminaron tapones y viales, se cubrieron con un Kimwipe mantenidos dentro de una caja de guantes de plexiglás durante varias horas, mientras que la humedad relativa se mantuvo a $55 \pm 5\%$. Con tijeras de acero inoxidable se cortó para reducir aún más los segmentos de cabello a trozos de 1-2 mm antes de transferir a las barcas de cuarzo. Las tiras estrechas de material se colocaron en filtro de cuarzo antes del disparo (Whatman QMA), presionando sobre la superficie de las muestras para evitar la pérdida durante el procesamiento.

El análisis del contenido de mercurio total se realizó por espectrofotometría de absorción atómica con vapor frío (CV-AAS) en un analizador de mercurio directo (DMA-80). La garantía de calidad se mantuvo mediante la inserción de un espacio en blanco (un bote de cuarzo vacío) en el comienzo de ejecución de cada muestra. Las lecturas para los espacios en blanco promediaron una absorción de 0.001, equivalente a -0.04 ng de mercurio. Lecturas en blanco no fueron significativamente diferentes de blanco/blanco. Los análisis se ejecutaron después de cada muestra para certificar que el arrastre del mercurio fue insignificante.

Estándares acuosos y materiales de referencia certificados se incluyeron en cada serie. Los materiales de referencia certificados utilizados fueron IAEA-086 (Agencia Internacional de Energía Atómica, Viena, Austria) - cabello humano criogénicamente homogeneizado con el mercurio total de 0.573 ± 0.039 ppm y NIES CRM-13 (Instituto Nacional de Estudios Ambientales, Tsukuba, Japón) - humano homogéneo el polvo del cabello certificado para el mercurio total de 4.42 ± 0.20 ppm, el suelo y los sedimentos. Materiales de referencia estándar y estándares acuosos trazables a soluciones de referencia certificados. El límite mínimo de cuantificación del procedimiento es -0.2 ng de mercurio total, correspondiente a -20 ppm en una muestra típica 10 mg de cabello.

Resultados

La presencia de MeHg en las muestras de cabello de los 15 RN que fueron incluidos en el estudio mostraron lo siguiente: en 11 (73.33%) pacientes se detectó MeHg; en 6 (54.5%) de ellos el rango osciló entre 100 y 699 ppm. En el resto, 4 (26.6%) casos se detectaron entre 1,000 y más de 4,000 ppm (tabla 1).

De los casos estudiados, el promedio de edad de la madre fue de 25 años (mínima 15 y máxima 36 años). El 60% ($n = 9$) residían en la localidad de San Pedro Tesistán o bien en localidades anexas, pero que atendieron su control prenatal en la comunidad de San Pedro Tesistán; 3 (20%) vivían en San Cristóbal Zapotitlán, 2 (13.3%) en Jocotepec y 1 (6.7%) en El Salitre. Las mujeres tenían un promedio de 15 años de residencia en las comunidades de la ribera del Lago de Chapala (mínima de 1, máxima de 36 años), con variabilidad del 68% entre 3 y 27 años.

El promedio de la edad gestacional del RN fue de 39.2 semanas de gestación (mínima de 37 y máxima de 41 semanas) con variabilidad del 68% entre 38 y 40 semanas. Los 15 niños estudiados fueron de término. La edad de los RN al momento de la toma de muestra de cabello fue de promedio a los 13 días (mínimo 3 días, máximo 28 días), con variabilidad del 68% entre 4 y 23 días de vida extrauterina. El peso promedio al nacimiento fue de 3,280 g (mínimo 2,600 g y máximo 3,900 g), con variabilidad del 68% entre 2,932 y 3,627 g. El promedio de la talla fue de 50 cm (mínimo 49 cm y máximo 54 cm) con variabilidad del 68% entre 49 cm y 52 cm.

En cuanto a las medidas de talla, 13 (86.7%) nacieron con una talla normal, pero 2 (13.3%) nacieron con talla alta. Basándose en el peso del recién nacido, 12 (80%) presentaron peso normal, 2 (13.3%) peso alto y 1 (6.7%) fue de peso bajo. Según los perfiles somatométricos en niños y niñas mexicanos de Ramos Galván, la talla normal es considerada en niños de 47.6 a 53.7 cm y en niñas de 46.4 a 51.6 cm; y el peso de 2,960 g a 3,950 g en niños y de 2,800 g a 3,850 g en niñas. Valores más bajos se consideran talla y peso bajos y valores más altos se consideran talla y peso altos.

De los RN, 9 (60%) eran niñas y 6 (40%), niños. Diez de los neonatos nacieron en el Centro de Salud de San Pedro Tesistán; los demás, en otras clínicas. Las características socio-demográficas de las madres y los RN se muestran en las tablas 2 y 3.

Discusión

La determinación del MeHg fue > 1 ppm en el 26.6% de los RN estudiados. Este resultado fue semejante a los datos obtenidos en el año de 2010, en que se estudiaron las concentraciones de MeHg en cabello y el consumo de pescado en

Tabla 1 Concentraciones de metilmercurio en las muestras de cabello de los recién nacidos

| Concentración (ppm) | 100-199 | 200-299 | 300-399 | 400-499 | 500-599 | 600-699 | 700-799 | 800-899 | 900-999 | Total <1,000 | 1,000-1,999 | 2,000-2,999 | 3,000-4,000 | >4000 | Total >1,000 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------|--------------|
| N.º de recién nacidos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 11 (73.4%) | 3 | 0 | 0 | 1 | 4 (26.6%) |

Tabla 2 Características sociomédicas de las madres

| | |
|--|---------------|
| <i>Edad</i> | |
| Media | 25 años |
| Intervalo | 15-36 años |
| <i>Años viviendo en el Lago de Chapala</i> | |
| Media | 15 años |
| Intervalo | 1-36 años |
| <i>Embarazos previos</i> | |
| 0 | 5 (33%) |
| 2 | 7 (47%) |
| 3 o más | 3 (20%) |
| <i>Duración del embarazo en semanas</i> | |
| Promedio | 39.2 semanas |
| Intervalo | 37-41 semanas |

Tabla 3 Características médicas de los recién nacidos

| | |
|---|---------------|
| <i>Edad a la toma de la muestra de pelo</i> | |
| Media | 13 días |
| Intervalo | 3-28 días |
| <i>Peso al nacer</i> | |
| Media | 3,280 g |
| Intervalo | 2,600-3,900 g |
| <i>Tipo de parto</i> | |
| Vaginal | 13 (87%) |
| Cesárea | 2 (13%) |
| <i>Duración del embarazo en semanas</i> | |
| Promedio | 39.2 semanas |
| Intervalo | 37-41 semanas |

mujeres en edad fértil de tres comunidades del Lago de Chapala. Ese estudio mostró que el 27.2% de las mujeres estudiadas presentaron una concentración de MeHg > 1 ppm, distribuyéndose por municipios de la siguiente forma: Chapala, 29.2%; Tuxcueca, 20.0%, y Jocotepec, 13.8%². Los resultados obtenidos sugieren que la bioacumulación en las mujeres en edad de procrear es similar a los RN en el ecosistema del Lago de Chapala.

El estudio de poblaciones de alto consumo de pescado o de pescadores de subsistencia que viven en una zona donde el pescado es parte de su dieta cotidiana tiene mayores posibilidades de encontrar MeHg, por sus hábitos alimenticios. De acuerdo a la Agencia de Protección del Medio ambiente, se reconoce que una determinación > 1 ppm identifica el peligro de toxicidad. Habrá que considerar el manejo del riesgo ambiental del MeHg a través de un tamizaje de cabello del RN y de estudios de seguimiento de los efectos neuroconductuales posibles, dado que el MeHg es un peligro químico de contaminación ambiental, principalmente de poblaciones de pescadores de subsistencia.

Conclusiones

Podemos concluir que el cabello del RN es una fuente posible más de información para obtener datos de concentraciones de mercurio que evalúen la exposición en la etapa gestacional, y de interés para estudiar la carga de morbilidad ambiental por MeHg.

La determinación > 1 ppm en el 26.6% de los RN estudiados es un dato semejante al obtenido en 2010 en el cabello de mujeres en edad fértil, con el consumo de pescado en tres comunidades del Lago de Chapala. En ese estudio, el 27.2% de las mujeres estudiadas presentaron cifras > 1 ppm.

Se propone que la bioacumulación de MeHg en las mujeres en edad fértil es similar a la de los RN en el ecosistema del Lago de Chapala.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado con fondos del Centro Internacional Fogarty y los Institutos Nacionales de Ciencias de Salud Ambiental (R21ES018723).

Agradecimientos

A las 15 madres que participaron y comprendieron la importancia de participar en un estudio como el expuesto.

A Cruz, partera de la comunidad, y al personal del Centro de Salud de San Pedro Tesistán, Municipio de Jocotepec, Jalisco, por su cooperación en la realización del trabajo.

Bibliografía

1. Poulin J, Gibb H. Mercurio: Evaluación de la carga de morbilidad ambiental a nivel nacional y local. En: Üstün A, editor. Serie Carga de Morbilidad Ambiental, n.º 16. Ginebra, Suiza: OMS; 2008.
2. Trasande L, Cortes J, Landrigan F, Abercrombie M, Boop R, Cifuentes E. Methylmercury exposure in a subsistence fishing community in Lake Chapala, Mexico: an ecological approach. *Environ Health*. 2010;9:1. doi:10.1186/1476-069X-9-1.
3. Donaldson SG, Van J, Tikhonov C, Feeley M, Armstrong B, Ayotte P. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Sci Total Environ*. 2010;408:5165-234.
4. Ortega JA, Ferris J, Cánovas A, García J. Neurotóxicos medioambientales (Y II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp*. 2005;63:182-92.
5. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997;19:417-28.
6. Grandjean P. Late insights into early origins of disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:94-9.
7. Hightower J, Moore D. Mercury levels in high-end consumers of fish. *Environ Health Perspect*. 2003;111:604-8.
8. Holmes P, James KA, Levy LS. Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health. *Sci Total Environ*. 2009;408:171-82. Disponible en: <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury>
9. Murata K, Wehe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen P, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in

- 14-year-old children exposes to methylmercury. *J Pediatr*. 2004;144:177-83.
10. Agusa T, Kunito T, Iwata H, Monirith I, Seang T, Subramanian A, et al. Mercury contamination in human hair and fish from Cambodia: levels, specific accumulation and risk assessment. *Environmental Pollution*. 2005;134:79-86.
 11. Bjornberg KA, Vahter M, Grawe kP, Berglund M. Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption. *Sci Total Environ*. 2005;341:45-52.
 12. Innis SM, Palaty J, Vaghri Z, Lockith G. Increased levels of mercury associated with high intakes among children from Vancouver. *Canadá J Pediatr*. 2006;148:759-63.
 13. Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, et al. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese Children in relation to the Madeiran study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77:571-9.
 14. Endo T, Haraguchi K. High mercury levels in hair samples from residents of Taiji, a Japanese whaling town. *Mar Pollut Bull*. 2010;60:743-7.
 15. United Nations Environment Programme, Chemicals. Global Mercury Assessment. UNEP Chemicals Mercury Programme Geneva Switzerland: 2002. Disponible en: <http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/GMA-report-TOC.htm>
 16. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mercury. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR, Atlanta, GA 1999. Disponible en: www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html
 17. ATSDR (U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for mercury: A National review of exposure events: 2009.
 18. Evaluación mundial sobre el mercurio. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), Productos químicos. Ginebra, Suiza; 2002 p. 1-303. Disponible en: http://noharm.org/lib/downloads/espanol/Evaluacion_Mundial_Mercurio.pdf
 19. Risher J, DeWoskin R. Toxicological Profile for Mercury. US Public Health Service Agency Toxic Subst Dis Regist . 1999; P-676. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
 20. Vasconcelos TM, Tavares H. Trace element concentrations in blood and hair of young apprentices of a technical -professional school. *Sci Total Environ*. 1997;205:189-99.
 21. Chojnacka K, Górecka H, Górecki H. The effect of age, sex, smoking habit and hair color on the composition of hair. *Env Toxic Pharmacol*. 2006;22:52-7.
 22. Foo SC, Khoo NY, Heng A, Chua LH, Chia SE, Ong CN, et al. Metals in hair as biological indices for exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993;65:583-6.
 23. National Research Council, Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. Toxicological Effects of Methylmercury. Washington DC; National Academy Press; 2000. Disponible en: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9899&page=R1
 24. Wilhelm M, Hafner D, Lombeck I, Ohnesorge FK. Monitoring of cadmium, copper, lead and zinc status in young children using toenails: comparison with scalp hair. *Sci Total Environ*. 1991;103:199-207.
 25. Pereira R, Ribeiro R, Gonçalves F. Scalp hair analysis as a tool in assessing human exposure to heavy metals (S. Domingos mine, Portugal). *Sci Total Environ*. 2004;327:81-92.
 26. McDowell M, Dillon Ch, Osterloh J, Bolger P, Pellizzari E, Fernando R, et al. Hair mercury levels in U.S. Children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1165-71.
 27. Sakai T, Wariishi M, Nishiyama K. Changes in trace element concentrations in hair of growing children. *Biol Trace Elem Res*. 2000;77:43-51.
 28. Rodrigues J, Batista B, Nunes J, Passos C, Barbosa F. Evaluation of the use of human hair for biomonitoring the deficiency of essential and exposure to toxic elements. *Sci Total Environ*. 2008;405:370-6.
 29. Klevay LM, Bistrrian BR, Fleming CR, Neumann CG. Hair analysis in clinical and experimental medicine. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:233-6.
 30. Carlson BM. Sistema Tegumentario. En: Carlson BM. editor. Embriología humana y biología del desarrollo. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 175-83.