



Revisión

Metilmercurio: Recomendaciones existentes; métodos de análisis e interpretación de resultados; evaluación económica

Montserrat González-Estecha (coordinadora)[‡], Andrés Bodas-Pinedo¹, María José Martínez-García¹¹, Elena M. Trasobares-Iglesias⁵, Pilar Bermejo-Barrera⁵, José María Ordóñez-Iriarte¹⁰, María Teresa Llorente-Ballesteros⁵, Santiago Prieto-Menchero², José Jesús Guillén-Pérez¹¹, Nieves Martell-Claros⁹, María Ángeles Cuadrado-Cenzual², Miguel Ángel Rubio-Herrera⁷, Jesús Román Martínez-Álvarez⁶, Elpidio Calvo-Manuel⁴, Rosaura Farré-Rovira³, Miguel Ángel Herráiz-Martínez⁸, Irene Bretón Lesmes⁷, José Antonio García-Donaire⁹, María Sáinz-Martín¹, Txantón Martínez-Astorquiza⁸, Carmen Gallardo-Pino¹, Rafael Moreno-Rojas⁶, Jordi Salas-Salvadó³, María Blanco Fuentes, Manuel Arroyo-Fernández[‡] y Alfonso Calle Pascual[‡]

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

Resumen

Los efectos beneficiosos del consumo de pescado son bien reconocidos. Sin embargo, existe preocupación a nivel mundial sobre los niveles de metilmercurio en el pescado, por lo que muchos países como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Canadá y muchos países europeos han realizado recomendaciones de consumo de pescado a la población, especialmente a los grupos vulnerables con el fin de reducir la ingesta de metilmercurio. La sangre y el pelo son las mejores muestras biológicas para medir el metilmercurio. El método de análisis más empleado ha sido la espectroscopia de absorción atómica con la técnica del vapor frío, aunque existen también métodos directos que se basan en la descomposición térmica de la muestra. En los últimos años han aumentado los laboratorios que miden el mercurio por espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción. Además, se puede diferenciar las distintas especies de mercurio acoplando métodos de separación cromatográficos. Es necesario que los laboratorios que analizan mercurio en muestras biológicas participen en programas de garantía externa de la calidad. Aunque se logre reducir las emisiones de mercurio, el mercurio del medio ambiente

METHYLMERCURY: EXISTING RECOMMENDATIONS; METHODS OF ANALYSING AND INTERPRETING THE RESULTS; ECONOMIC EVALUATION

Abstract

The beneficial effects of fish consumption are well-known. Nevertheless, there is worldwide concern regard methylmercury concentrations in fish, which is why many countries such as the United States, Australia, New Zealand, Canada and numerous European countries have made fish consumption recommendations for their populations, particularly vulnerable groups, in order to México methylmercury intake. Blood and hair are the best biological samples for measuring methylmercury. The most widely-used method to analyse methylmercury is cold vapor atomic absorption spectrometry, although there are also direct methods based on the thermal decomposition of the sample. In recent years, the number of laboratories that measure mercury by inductively coupled plasma mass spectrometry has increased. In addition, the different kinds of mercury can be distinguished by coupling chromatography methods of separation. Laboratories that analyse mercury in biological samples need to participate in external quality control programmes. Even if mercury emissions are reduced, mercury may remain in the environment for many years, so dietary recommendations are fundamental in order to reduce exposure. It is necessary to propose public health measures aimed at decreasing mercury exposure and

Correspondencia: Montserrat González-Estecha.

Servicio de Análisis Clínicos.

[‡]Hospital Clínico San Carlos.

Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC).

Prof. Martín Lagos s/n

28040 Madrid. Spain

E-mail: montse@cmpx.net

Recibido: 4-XI-2014.

Aceptado: 30-XI-2014.

todavía puede permanecer muchos años, por lo que es fundamental el consejo dietético para disminuir la exposición. No es aconsejable el uso de terapia quelante con fines diagnósticos o en pacientes asintomáticos. Es preciso proponer medidas de salud pública encaminadas a la disminución de la exposición al mercurio y que se evalúe también los beneficios de las mismas desde el punto de vista económico y social.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:1-15)

DOI:10.3305/nh.2015.31.1.8316

Palabras clave: *Metilmercurio. Pescado. Recomendaciones. Biomarcadores. Terapia Quelante. Coste-beneficio.*

Recomendaciones existentes para disminuir la exposición al metilmercurio

Los efectos beneficiosos del consumo de pescado tanto en niños como en adultos han sido bien reconocidos. Sin embargo, la ingesta de metilmercurio (MeHg) principalmente a través del pescado y marisco contaminado produce efectos perjudiciales sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y recién nacido¹. Existe, por tanto, una gran preocupación a nivel mundial sobre los niveles de MeHg en el pescado, por lo que muchos países como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y Canadá han realizado recomendaciones desde hace años a la población, especialmente a los grupos vulnerables con el fin de reducir la ingesta de MeHg. A continuación se resumen algunas de las recomendaciones que existen en la actualidad en Estados Unidos, Canadá, Australia/Nueva Zelanda y países de Europa. Hay que tener en cuenta que el mismo tipo de pescado puede contener diferentes niveles de mercurio dependiendo de diversos factores como el origen o el tamaño y que existen también recomendaciones locales para algunos pescados que solo se comercializan en ciertas áreas. En la mayoría de recomendaciones se limita el consumo de los pescados con contenido elevado en mercurio aunque conviene recordar que hay pescados con contenido medio de mercurio que también se deberían consumir con frecuencia y cantidad limitadas. En el Anexo I se encuentran las denominaciones comerciales junto a los nombres científicos de las especies pesqueras citadas en las recomendaciones.

Estados Unidos

La EPA (Environmental Protection Agency) y la FDA (Food and Drug Administration) recomiendan a las mujeres en edad fértil, las mujeres embarazadas, las madres lactantes y los niños pequeños que no coman carne de tiburón, pez espada, caballa gigante o lucio (*King mackerel*) o lololátilo. Pueden tomar hasta dos comidas promedio a la semana de una variedad de pescado o mariscos que tengan contenidos bajos de mercurio como las gambas, el atún claro enlatado, el salmón, abadejo y el pez gato. Si se consume atún al-

to evaluate the benefits of such measures from the economic and social standpoints.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:1-15)

DOI:10.3305/nh.2015.31.1.8316

Key words: *Methylmercury. Fish. Advisory. Biomarkers. Chelation Therapy. Cost-benefit.*

bacora (blanco o bonito del Norte) se limita a una vez a la semana. Se recomienda precaución con el consumo de pescado capturado en lagos o ríos locales. Las mismas recomendaciones se hacen para los niños pequeños pero con porciones menores².

Canadá

Se recomienda el consumo de al menos 2 raciones (de 75 g cada una) de pescado a la semana. Limitan el consumo del atún, tiburón, marlín, pez reloj anaranjado y el escolar o pez mantequilla según la población: población general (150 g a la semana); mujeres embarazadas, que pueden estarlo o en lactancia (150 g al mes); niños de 5 a 11 años (125 g al mes) y niños de 1 a 4 años (75 g al mes). No hacen recomendaciones para el atún claro enlatado que suele estar constituido por atún listado, rabil y tongol. Sin embargo, limitan el atún blanco o bonito del Norte de la siguiente manera: mujeres embarazadas, que pueden estarlo o en lactancia (300 g a la semana), niños de 5 a 11 años (150 g al mes) y niños de 1 a 4 años (75 g al mes). En sus recomendaciones indican que en 2007 se comenzó un estudio muy amplio para conocer los contenidos de mercurio en el atún enlatado en Canadá, de manera que cuando la información esté disponible ajustarán las recomendaciones del consumo de atún enlatado³.

Australia/Nueva Zelanda

Recomendaciones para mujeres embarazadas y que planean estarlo: 2 a 3 raciones (150 g) a la semana de pescado excepto si es pez reloj anaranjado o pez gato (1 ración a la semana y ningún otro pescado) o tiburón, aguja, pez espada y marlín (una porción cada 15 días y ningún otro pescado). En niños hasta 6 años recomiendan lo mismo pero la ración es de 75 g. En las mujeres en periodo de lactancia consideran que el contenido de mercurio en la leche materna es muy bajo, aunque como precaución recomiendan la misma pauta que para mujeres embarazadas. Para el resto de la población también proporcionan consejo: 2-3 raciones a la semana de pescado excepto de tiburón, aguja, pez

Anexo I

Denominación comercial y nombres científicos de especies pesqueras

Abadejo	<i>Pollachius pollachius</i>
Aguja	<i>Belone belone belone</i>
Albacora, atún blanco, bonito del norte	<i>Thunnus alalunga</i>
Anchoa, boquerón	<i>Engraulis encrasicolus</i>
Anguila	<i>Anguilla anguilla</i>
Atún rabil	<i>Thunnus albacares</i>
Atún rojo, de aleta azul	<i>Thunnus thynnus</i>
Atún tongol	<i>Thunnus tonggol</i>
Blanquillo, lofolátilo	<i>Lopholatilus chamaeleonticeps</i>
Bonito	<i>Sarda sarda</i>
Bonito de vientre rayado, listado	<i>Katsuwonus pelamis</i>
Caballa	<i>Scomber scombrus</i>
Cazón, tollo	<i>Etmopterus spp</i>
Fletán, halibut	<i>Hippoglossus hippoglossus</i>
Gallo	<i>Lepidorhombus bosci</i>
Gamba del atlántico	<i>Solenocera membranacea</i>
Gamba roja del mediterráneo	<i>Aristeus antennatus</i>
Lamprea	<i>Petromyzon marinus</i>
Lota	<i>Gaidropsarus vulgaris</i>
Lucio	<i>Esox lucius</i>
Marlín, aguja azul	<i>Makaira nigricans</i>
Merluza americana o plateada	<i>Merluccius bilinearis</i>
Merluza argentina	<i>Merluccius hubbsi</i>
Merluza austral o de Chile	<i>Merluccius chilensis</i>
Merluza del Cabo	<i>Merluccius paradoxus</i>
Merluza europea	<i>Merluccius merluccius</i>
Perca	<i>Micropterus salmoides</i>
Pez escolar	<i>Ruvettus pretiosus</i>
Pez espada, emperador	<i>Xiphias gladius</i>
Pez gato	<i>Ictalurus punctatus</i>
Pez reloj anaranjado	<i>Hoplostethus atlanticus</i>
Rape	<i>Lophius spp</i>
Raya	<i>Raja spp</i>
Salmón	<i>Salmo salar</i>
Tiburón	<i>Carcharhinus spp</i>
Tinto, gato	<i>Clarias gariepinus</i>
Tintorera	<i>Prionace glauca</i>

espada y marlín de los que aconsejan una ración a la semana y ningún otro pescado. Consideran seguro el consumo de atún tanto fresco como enlatado y los aceites procedentes del pescado. Añaden que los consejos en otros países pueden diferir ya que el riesgo de exposición al mercurio a través de la dieta depende del medioambiente de cada país, el tipo de pescado que se captura y consume, el patrón de consumo de pescado y de otros alimentos que pueden tener también mercurio⁴.

Europa

El 18 de marzo de 2004, la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó su opinión científica y aconsejó a las mujeres en edad fértil, a las mujeres embarazadas, a las madres lactantes y a los niños pequeños que evitaran comer algunos tipos de pescado y que consumieran pescados y mariscos bajos en mercurio. Las recomendaciones incluían limitar el consumo de pescados depredadores grandes como el emperador, el tiburón, el atún, el marlín y el lucio. La Comisión realizó un cálculo aproximado para ayudar a los consumidores a visualizar las consecuencias de la nueva información científica: “Las mujeres en edad fértil, las mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia no deben comer más de una pequeña porción (<100g) a la semana de grandes peces depredadores como el pez espada, el tiburón o marlín. Si ingieren esa porción, no deben comer ningún otro pescado durante ese periodo. Además no deben comer atún más de dos veces a la semana. Los padres deben ser conscientes de que este consejo también se aplica a los niños pequeños”⁵. Los límites europeos para los niveles permisibles de mercurio en el pescado son 0,5 mg/kg de pescado en general y 1.0 mg/kg para algunas especies grandes depredadoras que incluyen el tiburón, pez espada, marlín y atún (bonito) entre otras especies⁶.

A continuación se resumen las recomendaciones de algunos países europeos, ya que no todos los países miembros de la UE adoptaron las recomendaciones de la EFSA del año 2004. Por ejemplo, Hungría y Luxemburgo no las adoptaron, mientras que en otros países sus recomendaciones fueron más estrictas que las de la EFSA. En España, las recomendaciones para población vulnerable de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) se hicieron en el año 2011⁷.

Recientemente, a petición de la Comisión Europea, el Panel de Expertos de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergia (NDA) de EFSA ha publicado el 14 de julio de 2014 una opinión científica sobre los beneficios para la salud del consumo de pescados y mariscos en relación con los riesgos de salud asociado con la exposición al MeHg. Opinan que el consumo de alrededor de 1-2 porciones de pescado/marisco por semana y hasta 3-4 porciones por semana durante el embarazo se ha asociado con mejores resultados funcionales del neurodesarrollo

en los niños cuando se comparaba con la ausencia de consumo. Estas cantidades también se han asociado con un menor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria cardiaca en adulto y en ambos casos no se esperan beneficios adicionales con consumos más elevados⁸.

España

Recomendaciones de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) para poblaciones sensibles: mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y población infantil.

- Se recomienda a las mujeres embarazadas o que puedan llegar a estarlo, mujeres en periodo de lactancia y a niños de corta edad (entre 1 y 30 meses) consumir una amplia variedad de pescados, por sus grandes beneficios nutritivos, evitando consumir las especies más contaminadas con mercurio cuyo consumo debe limitarse en determinadas etapas.
- Las recomendaciones para el consumo de pez espada, tiburón, atún rojo (*Thunnus thynnus*: especie grande, normalmente consumida en fresco o congelada y fileteada) y lucio son las siguientes:
 - Mujeres embarazadas o que puedan llegar a estarlo o en período de lactancia. Evitar el consumo
 - Niños < 3 años. Evitar el consumo
 - Niños 3-12 años. Limitar a 50 g/semana o 100g/2 semanas (No consumir ningún otro de los pescados de esta categoría en la misma semana)⁷.

Finlandia

Recomiendan el consumo de pescado al menos dos veces a la semana de especies variadas. En relación al mercurio recomiendan a las mujeres embarazadas y en lactancia no consumir lucio y a las mujeres en edad fértil y a los niños y jóvenes no consumir lucio más de 1-2 veces al mes. Añade que los consumidores que comen pescado de agua dulce casi a diario, deberían reducir su consumo de grandes percas, lucio-percas y lotas, porque esos peces depredadores acumulan mercurio⁹.

Francia

Recomiendan el consumo de dos raciones de pescado por semana de diversas especies. Recomendando a las mujeres embarazadas y en lactancia, así como niños pequeños (<30 meses) evitar el consumo del pescado más contaminado (pez espada, tiburón, aguja, lamprea). Como medida de precaución, aconsejan a las mujeres embarazadas y las mujeres en lactancia a consumir no más de 150 g y a los niños pequeños no

más de 60 g de pescado depredador salvaje por semana como el rape, atún, bonito, emperador, fletán, marlín, anguila, gallo y lucio entre otros¹⁰.

Irlanda

La Autoridad de Seguridad Alimentaria de Irlanda (FSAI) recomendó en el año 2004 que las mujeres embarazadas y en lactancia, las mujeres en edad reproductiva y los niños pequeños eligieran una amplia variedad de pescados, pero que evitaran el pez espada, el tiburón y el marlín y que limitaran el consumo de atún (bonito) fresco a 277 g o a dos latas medianas por semana. Para el resto de la población aconsejó restringir el consumo de tiburón, pez espada o marlín a no más de una porción a la semana, pero no limita el consumo de atún¹¹.

Reino Unido

El Reino Unido aconseja no consumir tiburón, pez espada y marlín a las mujeres embarazadas, a las que planean el embarazo y a los niños menores de 16 años. El resto de adultos incluyendo a las mujeres en periodo de lactancia no deben comer más de una porción (140 g) a la semana de esos pescados. En cuanto al pescado graso, los niños pueden consumir hasta cuatro raciones a la semana y las niñas, las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia y las que planean el embarazo solo dos raciones a la semana. En las mujeres lactantes no existe limitación con las latas de atún, mientras que en las mujeres embarazadas o que planean estarlo se limita a no más de cuatro latas de atún a la semana y si se consume latas de atún no deben consumir atún fresco¹².

Suecia

Recomiendan consumir de 2-3 veces pescado a la semana. A las mujeres que están embarazadas o que planean estarlo y a las mujeres en lactancia se les aconseja que pueden comer como máximo 2 a 3 veces al año, fletán grande, lucio, perca, raya, lota, tiburón, pez espada y atún/bonito (fresco o congelado)¹³.

Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, la estrategia más eficaz a largo plazo es reducir las emisiones de mercurio y sus usos y en la actualidad este es el objetivo clave de la UE. A nivel mundial, el Consejo de Administración del PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente) también determinó que algunas de las medidas prioritarias que se podrían adoptar para reducir el riesgo que plantea el mercurio para la salud humana y el medio ambiente eran:

- Reducir la demanda mundial de mercurio relacionada con su utilización en productos y procesos de producción y alentar las alternativas.

- Reducir el suministro mundial de mercurio, entre otras cosas, considerando la posibilidad de poner freno a la extracción primaria y teniendo en cuenta una jerarquía de fuentes.
- En los casos en que no existe alternativa promover iniciativas para detectar, reducir y eliminar las liberaciones de mercurio en el aire, el agua o la tierra a nivel mundial derivadas de la fabricación de productos con mercurio¹⁴.

Más recientemente, en octubre de 2013 se firmó un tratado internacional llamado Convención de Minamata sobre el mercurio. El acuerdo ha sido posible al asumir que la contaminación por mercurio es un problema global que ningún país puede solucionar de manera aislada. Durante más de cinco años más de 130 naciones han trabajado hasta aprobar por consenso un documento el 19 de enero de 2013. Este documento incluye medidas tanto voluntarias como obligatorias para controlar las emisiones de mercurio de varias fuentes, así como la retirada de este elemento de ciertos productos y procesos industriales, restringir su comercio y eliminarlo de la minería.

El tratado no ha estado exento de críticas, por ejemplo, se otorga un plazo demasiado largo a los países para la implementación de este tratado que, además, tiene aún que ratificarse. Otras cuestiones muy debatidas han sido el mantenimiento del comercio de mercurio para la extracción aurífera artesanal y en pequeña escala y el uso del timerosal 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, según Grandjean las concentraciones de mercurio ya existentes en el medio ambiente pueden permanecer aún cientos de años, por lo que es fundamental proporcionar recomendaciones dietéticas a la población vulnerable, así como instaurar programas de monitorización de mercurio ambientales y en la población, aunque algunos países han expresado su preocupación por los costes, logística y posible responsabilidad derivados de una monitorización a la población^{15,16}.

Evaluación de la exposición al metilmercurio

Espécimen

Sangre

La sangre es el mejor espécimen para evaluar el MeHg ya que se concentra en los hematíes. Al igual que para el análisis de plomo, se recomienda utilizar sangre anticoagulada con EDTA K₂ en tubos testados previamente que estén libres de mercurio, ya que la sangre anticoagulada con heparina tiende a formar pe-

queños coágulos con el paso del tiempo. Es imprescindible evitar la contaminación tanto en la extracción sanguínea como en la manipulación posterior de la sangre para su análisis. Se puede consultar el procedimiento con más detalle en el documento del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la medición del plomo ya que las recomendaciones para la extracción y manipulación de la sangre son las mismas¹⁷.

Aunque la orina es el espécimen recomendado para la evaluación de la exposición a mercurio inorgánico (iHg), en el caso de una exposición reciente a iHg o a vapor de mercurio la concentración en sangre se elevará también, aunque durante poco tiempo. Para diferenciar el MeHg del iHg puede ser útil medir el cociente de mercurio en hematíes /plasma. Si el cociente es 1 a 1 es indicativo de exposición a iHg mientras que un cociente de 10 a 1 sugiere exposición a mercurio orgánico. El mercurio en los hematíes se puede calcular conociendo el hematocrito y midiéndolo en sangre total¹⁸. Este cociente de mercurio en hematíes/plasma también puede ser útil para la evaluación de la exposición al MeHg en pacientes con anemia o en situaciones que cursen con un aumento del volumen plasmático como ocurre en el embarazo¹⁹.

Orina

El MeHg se excreta por la bilis, tiene una recirculación enterohepática y un 90% finalmente se elimina por las heces. Por tanto, la medida de mercurio en orina no es útil para la evaluación del MeHg. Como se ha referido en el párrafo anterior, la orina es el espécimen recomendado para la evaluación de la exposición a iHg, como es el caso de la exposición laboral. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una pequeña fracción del iHg que aparece en la orina proviene de la desmetilación del MeHg (un 10% aproximadamente). Por otra parte, algunos compuestos orgánicos del mercurio como la merbromina se convierten rápidamente en mercurio inorgánico y su toxicidad y eliminación son similares al iHg. Así, en una intoxicación por merbromina aumentará en un breve espacio de tiempo la concentración de Hg en sangre para a continuación eliminarse principalmente por la orina como iHg durante un periodo más prolongado¹⁸.

La orina tiene varias limitaciones: la posible contaminación ambiental al ser recogida por el propio sujeto y a la vez las posibles pérdidas de mercurio por adsorción o evaporación con el transcurso del tiempo. Existe mucha controversia y es un motivo de preocupación la estabilidad del mercurio inorgánico (iHg) en la orina tanto de muestras clínicas como de las muestras de los programas de control de calidad. No existe en la actualidad un consenso sobre cómo conservar el iHg en la orina. El uso de conservantes en el recipiente de la orina tiene inconvenientes entre los que se encuentran el posible riesgo para el paciente producido

por salpicaduras y las interferencias analíticas tanto del mercurio como de otros elementos (principalmente Cu y I). El que se utilice un conservante u otro dependerá de los fines del análisis, ya que el grado de exactitud requerido puede ser diferente (diagnóstico, estudio epidemiológico), y de los métodos de análisis. Por ejemplo, Patrick Parsons ha encontrado que la acidificación de la orina seguida de estabilización con ácido sulfámico y Tritón X-100 seguido de centrifugación proporciona una aceptable precisión y recuperación para iHg y mejora la estabilidad a temperatura ambiente (hasta 7 semanas) comparada con la acidificación con HNO₃ al 1%²⁰. Otros autores, sin embargo, solo utilizan Tritón X-100 y acidificación con HNO₃. Para la correcta interpretación de la concentración de mercurio en orina siempre se debe referir a creatinina (en caso de muestra aislada de orina) o informar de la excreción en 24 horas aunque, como se ha señalado, no es el espécimen más adecuado para la evaluación del MeHg^{20,21}.

Pelo

El MeHg se acumula en el pelo y su concentración puede ser entre 250 y 300 veces la hallada en los hematíes, por lo que, además de la facilidad para obtener este tipo de muestras, presenta como ventaja que el método analítico requiere menos sensibilidad que el empleado para medir sangre. El análisis en pelo se ha utilizado mucho en estudios epidemiológicos y para documentar exposición antigua, aunque existe y ha existido mucha controversia en relación a este tipo de análisis^{18,22}.

En el año 2001 la ATSDR convocó a un panel de expertos para revisar la utilidad del análisis en pelo para la evaluación de las exposiciones medioambientales. En ese documento señalaron sus principales limitaciones²²:

- La medida de una sustancia en pelo puede indicar exposición, pero puede no indicar exposición interna o la fuente de exposición. En algunos estudios se ha observado que el pelo se puede contaminar por la exposición a mercurio metálico del ambiente, el sudor, las secreciones sebáceas, el polvo, cosméticos como jabones, cremas, champús, acondicionadores, lacas, tintes, aunque también se puede eliminar mercurio del pelo por el uso de los líquidos para hacer "permanentes" que contienen tioglicolato²³.
- El pelo crece aproximadamente 1 cm/mes y puede variar entre 0,6 y 3,6 cm/mes. Los 0,5 cm más cercanos al cuero cabelludo representan en media los 7-21 días previos a la obtención de la muestra. Debido a esta variabilidad los panelistas consideran que los análisis en pelo no son útiles para evaluar exposición reciente o de más de un año.

- Existen limitaciones metodológicas en el análisis del pelo:

- Variaciones en el proceso de homogeneización, en la preparación de la muestra en el laboratorio y métodos de lavado.
- El análisis multielemental muchas veces sacrifica sensibilidad y precisión en algunos elementos.
- Conocimiento incompleto de la farmacocinética y de cómo y en qué medida se incorporan los contaminantes en el pelo.
- Dificultades para distinguir contaminación endógena de exógena en el pelo, a pesar de los lavados previos del pelo. Debido a que la exposición al MeHg es a través de la dieta y no por fuentes externas se considera que reflejaría la dosis interna. Hay que remarcar que el ATSDR considera fiable el análisis en pelo solo de MeHg y no de mercurio total que puede estar afectado por la contaminación exógena. Sin embargo, algunos de los participantes en el panel del ATSDR opinan que las limitaciones que afectan a los análisis en pelo (tanto cabello como pelo púbico) se aplican también al MeHg, por lo que consideran que la sangre es mejor matriz biológica para la correcta interpretación de la exposición a este tóxico.

El grupo de expertos señalaba la necesidad de: la estandarización de los métodos y protocolos preanalíticos, el establecimiento de intervalos de referencia, profundizar en el conocimiento farmacocinético y biológico (variaciones del crecimiento del pelo con la edad, sexo, raza y etnia), establecer relaciones dosis-respuesta y aprender más sobre los compuestos orgánicos en el pelo. Debido a las limitaciones que presenta el pelo no se recomienda su uso de manera rutinaria, ni con fines diagnósticos ni mucho menos para instaurar un tratamiento²².

En relación a la exposición fetal, aunque el mercurio en el cabello materno correlaciona con el de la sangre de cordón, se considera que es mejor marcador el mercurio de la sangre de cordón^{24,25}.

Leche materna

La glándula mamaria es más efectiva que la barrera placentaria para evitar la transferencia del MeHg a los niños. Algunos estudios han mostrado que, a pesar de las elevadas concentraciones de mercurio en sangre en mujeres que consumían mucho pescado, no se han encontrado diferencias en sus concentraciones en leche con respecto a un grupo control²⁶. Sin embargo, el mercurio inorgánico (procedente de amalgamas dentales u otras fuentes) se transfiere más fácilmente desde el plasma (el MeHg está en los hematíes) a la leche. Se estima que aproximadamente entre el 50 al 80% del mercurio en la leche materna

es inorgánico por lo que la exposición al MeHg procedente del pescado se reflejaría en la sangre pero no en la leche materna. Existen también factores que pueden influir en la concentración de mercurio en la leche como la edad materna, el estadio de lactancia y la concentración de proteínas de la leche. También hay que considerar que para evaluar la toxicidad del mercurio encontrado en la leche sería conveniente analizar simultáneamente el selenio (Se) y calcular el cociente Se:Hg que en algunos estudios se ha hallado entre 18 a 49 de media^{27,28}.

Uñas y otras matrices biológicas

Al igual que la sangre y el pelo, el mercurio de las uñas también es principalmente MeHg²⁴. Algunos autores señalan como posibles ventajas que se obtiene, transporta, se almacena y se lava con facilidad²⁹. También indican que el mercurio en uñas refleja una exposición de meses a un año y que incluso se vería menos afectado que el pelo por la contaminación con champús, tratamientos capilares o medicamentos. Sin embargo, aunque se han realizado algunos estudios de mercurio en uñas, existen pocos estudios epidemiológicos que empleen este marcador biológico^{30,31,32,33}. Otras limitaciones importantes del análisis del mercurio en uñas son las mismas que se han descrito para el pelo. La contaminación exógena, la distribución heterogénea, la falta de estandarización en los métodos, así como la ausencia de programas de control de calidad externo y de material de referencia certificado indican una gran fuente de incertidumbre en la medida de mercurio y de otros elementos en las uñas.

El meconio y otros tejidos como el cordón umbilical o la placenta, aunque potencialmente útiles, tampoco se han utilizado mucho en estudios epidemiológicos³⁴ y no existen controles de calidad para esas matrices.

Medición de mercurio en muestras biológicas

Espectroscopía de absorción atómica con vapor frío (CVAAS)

El método más ampliamente utilizado para la determinación del mercurio en cualquier medio ha sido la espectroscopía de absorción atómica (AAS) con la técnica del vapor frío. Esta técnica permite la determinación directa con la única condición de que el mercurio contenido en las muestras líquidas, normalmente en forma iónica como Hg²⁺, sea reducido al estado metálico Hg⁰. Posteriormente, el vapor formado se arrastra por un gas inerte a una celda de cuarzo en la que se produce el proceso de la absorción atómica. Las muestras sólidas se digieren previamente para transformar todas las especies de Hg (inorgánicas y orgánicas) a Hg²⁺, ya que esta es la única especie capaz de gene-

rar el vapor de mercurio atómico³⁵. La posibilidad de poder realizar el análisis directo de muestras sólidas o líquidas supone una ventaja importante, ya que reduce la manipulación de la muestra, el tiempo de análisis, el consumo de reactivos y el riesgo de contaminación. En este sentido, se han desarrollado diferentes tipos de instrumentos para el análisis de mercurio, "analizadores de mercurio", que se basan en la descomposición térmica de la muestra liberándose el mercurio, que se determina por AAS³⁶. Este método se usa de forma rutinaria en EE. UU., como el método US EPA Method 7473 para la determinación de mercurio en muestras sólidas y en disoluciones³⁷. También se ha usado en distintas aplicaciones para muestras de tejidos de pescados³⁸, para muestras de pelo^{39,40} y para muestras de sangre total. En general el tiempo total para el análisis de una muestra es de menos de 10 minutos, la precisión es buena, con desviaciones estándar menores del 5% y los límites de detección son del orden de 0,02 ng. La sensibilidad de los métodos que utilizan la combustión de la muestra se puede mejorar si en lugar de usar la AAS como detector, se utiliza la Fluorescencia Atómica, CV-AFS⁴¹.

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

La introducción del ICP-MS en los laboratorios clínicos permite realizar un análisis simultáneo de casi todos los elementos del sistema periódico, obtener bajos límites de detección y la posibilidad de estudiar diferentes isótopos para un mismo elemento. Sin embargo, esta técnica tiene algunas limitaciones importantes para el estudio de muestras clínicas debido a las altas concentraciones de constituyentes orgánicos e inorgánicos que producen efectos de matriz e interferencias espectrales debidas a la formación de iones poliatómicos. Por otra parte, la matriz de la muestra puede bloquear el nebulizador y los conos de la interfase. Estos últimos problemas se pueden disminuir con el uso de nebulizadores especiales e introduciendo pequeñas cantidades de muestra. El problema de las interferencias espectrales es de gran importancia en los ICP-MS cuadrupolares, siendo este problema minimizado en los equipos de alta resolución (HR-ICP-MS). Sin embargo en pocos laboratorios clínicos se utilizan equipos de alta resolución, debido a su complejidad y al elevado coste de la instrumentación y de mantenimiento. La introducción de las celdas de reacción dinámica/colisión como sistema para el control de las interferencias espectrales ha ayudado a resolver este problema, y esto hace posible que hoy en día el ICP-MS pueda ser usado en los laboratorios clínicos en análisis de rutina de manera que, en los últimos años, ha aumentado el número de los laboratorios que participan en Programas de Garantía Externa de la Calidad que utilizan esta técnica para medir mercurio en sangre^{17,42}.

Métodos para la especiación de mercurio

Las fuentes de exposición y la toxicidad de las especies de mercurio son muy diferentes. Por tanto, es de gran importancia el poder disponer de métodos analíticos capaces de diferenciar las distintas especies del mercurio. La diferenciación entre el mercurio inorgánico y el mercurio orgánico puede realizarse en forma simple, sin necesidad de utilizar métodos de separación cromatográficos, mediante los métodos convencionales de CV-AAS, usando dos agentes de reducción diferentes. Con el cloruro estannoso se consigue solo la generación del vapor de mercurio procedente del mercurio inorgánico, mientras que con el uso del borohidruro sódico (un reductor mucho más potente) se consigue la reducción de ambas especies inorgánicas y orgánicas. Por diferencia de la concentración del mercurio medido en las dos condiciones de reducción es posible realizar la especiación.

Los primeros métodos desarrollados para la especiación de mercurio separando las especies por métodos cromatográficos, fueron los que utilizaban cromatografía de gases (GC). Usando la GC pero con detección por ICP-MS y con dilución isotópica ID, Davis y Long⁴³ desarrollaron un material de referencia certificado para elementos tóxicos y para metilmercurio, etilmercurio y mercurio inorgánico en sangre total de caprino. La mayor limitación de los métodos que utilizan la GC es la complejidad de la etapa de preparación de la muestra. Por ello, en los últimos años la cromatografía de líquidos es la técnica de separación más utilizada, aunque los primeros métodos propuestos para la especiación del mercurio en sangre por HPLC-ICP-MS implicaban procedimientos de preparación de la muestra muy tediosos y largos. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que la formación de artefactos y la interconversión de especies durante el pretratamiento de la muestra puede ser una importante fuente de error^{44,45}. Otros métodos añaden la generación de vapor frío como sistema de introducción de la muestra en el ICP-MS. Es decir, se establece un sistema, HPLC-CV-ICP-MS, consiguiendo de este modo una mejora importante en los límites de detección para el mercurio inorgánico, el etilmercurio y el metilmercurio.

Controles de calidad

Independientemente del método que se utilice para medir mercurio es imprescindible prestar mucha atención tanto al procedimiento de obtención del espécimen, como al control de las variables preanalíticas ya que, en caso contrario, el resultado obtenido puede no ser válido.

Asimismo, la incorporación de materiales de referencia al proceso analítico es básica para la evaluación de la calidad y tiene un papel principal en la trazabilidad de las mediciones. Los laboratorios deben utilizar, en su trabajo diario, controles de calidad internos con

matriz similar a la de los especímenes (sangre, orina, 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^{21,42}. En los Anexos II y III de este documento se pueden encontrar diferentes materiales de referencia certificados, material de control de calidad en matrices clínicas y programas de evaluación externa de calidad para el mercurio.

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 Laboratory Medicine* (OELM) en la que participan Australia, Francia, Italia, España, Bélgica y los Países Bajos. Estos países comparten las muestras, la base de datos y el diseño de los informes con un enfoque federativo, aunque se mantienen como organizaciones independientes con sus propias inscripciones al programa, idioma, reuniones de usuarios y otros sistemas de soporte (<http://www.trace-elements.eu>).

Interpretación de resultados y actuación

Interpretación de resultados de laboratorio

Los médicos tienen que conocer no solo los efectos tóxicos del MeHg sino cuales son las pruebas más apropiadas, como se interpretan los resultados y cuando se justifica una intervención. El espécimen de elección para evaluar el MeHg 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 (iHg). La concentración de mercurio en sangre tiende a aumentar con la edad con un pico en la 5ª o 6ª década^{46,47,48}. Es importante distinguir los análisis de metales en pelo para investigación de los que se hacen con el fin de realizar un diagnóstico en un paciente individual. Recientemente se ha enfatizado la importancia de la especiación del mercurio en pelo. Dorea et al. han descrito la diferencia en pelo entre MeHg asociado a exposición ambiental y etilmercurio asociado a las vacunas con timerosal⁴⁹.

Como ya se ha comentado, el análisis en pelo, aunque adecuado para medir MeHg, tiene limitaciones por lo que no se debe emplear como única prueba para realizar diagnósticos y menos aún instaurar tratamientos innecesarios y potencialmente peligrosos^{50,51,52}. Cuando se quiere evaluar un paciente con sospecha de intoxicación por mercurio es conveniente recoger sangre y orina. Aunque el MeHg no se encuentra en orina, ésta puede proporcionar información adicional sobre la exposición añadida de otras especies de mercurio. En la mayoría de circunstancias, la concentración de mercurio en orina refleja exposición a iHg (incluyendo la exposición a merbromina). Sin embargo, menos del 10% del MeHg se excreta en la orina una vez desmetilado a iHg^{18,53}.

Anexo II
Materiales de Referencia Certificados CRMs

<i>Material de Referencia</i>	<i>Entidad Certificadora</i>	<i>Tipo de muestra</i>	<i>Concentración</i>	<i>Forma de envío de muestra</i>	<i>Obtención Valor certificado</i>
NIST <i>CRM 955c</i>	National Institute of Standards and Technology	Sangre caprina. Endógena para Hg. Exógena para Etilmercurio, Hg inorgánico y Metilmercurio	Un CRM, 4 niveles de concentración	Sangre entera congelada, Viales de 2-mL	Valor absoluto (ID-ICP-MS, CG/ICP-MS) y media de métodos independientes (ICP-MS, CV-AAS, GC-ICP-MS)
NIST <i>CRM 966*</i>	National Institute of Standards and Technology	Sangre Bovina. Exógeno, Mercurio y Metilmercurio	Un CRM, 2 niveles de concentración	Sangre entera congelada, Viales de 2-mL	Valor absoluto (ID-ICP-MS, ID-CV-IC-MS) y media de métodos independientes
NRCCRM <i>GBW Pelo 09101</i>	Institute for Environmental Health Monitoring. China	Endógeno, 30 elementos	Un nivel de concentración	Viales de Pelo humano 7 g	Media de métodos independientes
NRCCRM <i>GBW Pelo 07601</i>	Institute for Environmental Health Monitoring. China	Exógeno, 60 elementos	Un nivel de concentración	Viales de Pelo humano 7 g	Media de métodos independientes
BCR (SM&T) <i>ERM- DB001</i>	Institute for Reference Materials and Measurements	Humano exógeno Mercurio	Un CRM, Un nivel	Viales de Pelo humano 3.5 g	Valor de Consenso
LAMP	Centers for Disease Control and Prevention. CDC	Bovino, endógeno Hg	Múltiples concentraciones	Sangre entera congelada, Viales de 2 ml	Valor de Consenso
IAEA <i>085 Pelo</i>	Agencia Internacional de Energía Atómica	Humano, endógeno Hg y MeHg	Un nivel de concentración	Viales de Pelo humano 5 g	Valor de Consenso
IAEA <i>086 Pelo</i>	Agencia Internacional de Energía Atómica	Humano, endógeno Hg y MeHg	Un nivel de concentración	Viales de Pelo humano 5 g	Valor de Consenso
NIES <i>CRM n° 13</i>	National Institute for Environmental Studies	Humano, endógeno Hg y MeHg	Un nivel de concentración	Viales de Pelo humano 3 g	Valor de Consenso

Los CRMs constituyen la mejor herramienta de que dispone un laboratorio para desarrollar, validar métodos analíticos, y asegurar una verificación periódica. Generalmente, dichos CRMs son producidos y certificados por laboratorios nacionales metrológicos siguiendo las directrices establecidas por las normas ISO.

Los métodos de certificación para Hg y MeHg incluyen ICP-MS, CV-AAS y HR -ICP-MS. Un *valor de consenso* se obtiene de los resultados de un grupo de laboratorios tras la utilización de un filtro estadístico de los datos primarios. Se denomina *media del método* al valor asignado obtenido de la realización de múltiples determinaciones utilizando un único método en un laboratorio. La *media de métodos independientes* será el valor asignado obtenido de promediar los resultados proporcionados por 2 o más métodos independientes.

Abreviaturas: CDC, Centro de Control y Prevención de Enfermedades; CRM, Material de Referencia Certificado; GFAAS, Espectrofotometría de Absorción Atómica en horno de grafito; ID-ICP-MS, Dilución Isotópica y Plasma de Acoplamiento Inducido y Espectrometría de Masas; ID-MS, Dilución isotópica y Espectrometría de Masas; CV-AAS, Espectrometría de absorción atómica y vapor frío; CG-ICP-MS, Cromatografía gases y Plasma de Acoplamiento Inducido con Espectrometría de Masas; BCR (SM&T), Institute for Reference Materials and Measurements (Standards Measurement and Testing), Management of Reference Materials (MRM) Unit, Retieseweg, B-2440 Geel. BELGIUM. <http://irmm.jrc.ec.europa.eu/>; LAMP, Multi-Element Proficiency Program, CDC, MS F18, 4770 Buford Highway NE, Atlanta, Georgia 30341-3724 USA. <http://www.cdc.gov/labstandards/lamp>; NIST, National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Materials Program, Bldg 202, Rm. 204, Gaithersburg, Maryland 20899 USA. <http://www.nist.gov/>; NRCCRM, National Research Centre for Certified Reference Materials, Office of CRMs, No. 18, Bei San Huan Dong Lu, Hepingjie, 100013 Beijing, CHINA; IAEA, International Atomic Energy Agency (Analytical Quality Control Services). Wagramer Strasse 5, P.O.Box 100, A-1400 Vienna. AUSTRIA; NIES, National Institute for Environmental Studies, Ibaraki, JAPAN. <http://www.nies.go.jp/labo/crm-e>.

Anexo III

Programas de evaluación externa de calidad y Proveedores de Material de Referencia y material de Control de Calidad para Elementos Traza en matrices clínicas

Proveedores	RM nombre/descripción	Matriz	Elemento	Comentarios
BIO-RAD	Lyphochek®	Control de orina – liofilizada Control de metales orina – liofilizada Control Sangre entera liofilizada Control de suero	Hg Varios Hg, varios	2 Niveles 2 Niveles 3 Niveles 2 Niveles
LGC Promochem	AMIB 1701–1703 ME 28343-44 ME 28351-52	Control Sangre entera liofilizada Metales en suero humano Metales en orina humana liofilizada		3 Niveles 2 Niveles 2 Niveles
NYS DOH	NYS RMs <i>pool</i> archivado de programas PT	Sangre liofilizada (caprina, bovina) y orina; CRM Sangre congelada, suero, orina	Varios	5 Niveles 4 Niveles Varios niveles
RECIPE	ClinChek®	Orina control liofilizada Plasma control para elementos traza, liofilizado Suero control liofilizado Control Sangre entera liofilizada	Hg	3 Niveles
SERO	Seronorm™	Elementos traza en suero liofilizado Control Elem. traza en sangre entera liofilizada lyophilized	Hg	3 Niveles
UTAK	Metals Level	Control Sangre entera Elementos Traza en suero	Varios	3 Niveles
UKNEQAS	Programa intercomparativo interlaboratorios <i>TEQAS</i>	Sangre humana congelada	Hg	2 niveles
OELM Laboratorio de	Programas Intercomparativos Intralaboratorios intralaboratorios y RM sobrante de los intercomparativos <i>SEQC</i>	Sangre humana congelada	Hg	2 niveles
CTQ/INSP	Programas de Intercomparativos Intralaboratorios y RM sobrante de los intercomparativos.	Sangre congelada (<i>PCI</i>) Suero congelado Orina Congelada ICP-MS sangre, pelo, suero, orina (<i>QMEQAS</i>)	Hg Hg Hg	Varios niveles Varios niveles

BIO-RAD: Laboratories, Hercules, CA. <http://www.biorad.com>; LGC: Promochem, Teddington, UK <http://www.lgcpromochem.com> proporciona CRMs/RM de otros proveedores como: AMIB: Danish National Institute of Occupational Health; ME: are derived from either the Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (Society for Toxicological and Forensic Chemistry, GTFCh) or the Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA); NYS DOH: New York State Department of Health, Wadsworth Center, Albany, NY; RECIPE: RECIPE CHEMICALS+ INSTRUMENTS GmbH, Munich Germany. <http://www.recipe.de/>; SERO: AS, Billingstad Norway, <http://www.sero.no/>; UTAK®: Laboratories Inc., Valencia, CA, USA <http://www.utak.com/>; CTQ/INSPQ: Centre de Toxicologie du Québec (CTQ) Institut national de Santé Publique du Québec, Quebec, Canada <http://www.inspq.qc.ca/ctq/>; OELM: Occupational and Environmental laboratory Medicine. Programa Europeo de Elementos Traza. <http://www.trace-elements.eu/>; UKNEQAS. TEKAS: Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey. GU2 7XH.Guilford. UK; SEQC: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

Abreviaturas: RM, Material de Referencia; PT Proficiency Testing (Test evaluación/ competencia).

Los estudios de investigación rigurosos suelen presentar un límite de detección para el mercurio de 0,5 µg/L y un coeficiente de variación del 10% para una concentración de 8 µg/L. Aunque no tiene mucho sentido que el laboratorio informe intervalos de referencia en elementos tóxicos, como es el caso del mercurio, se ha utilizado como intervalo de referencia 0,6-59,0 µg/L⁵³. Es preferible recomendar un límite basado en consideraciones de salud pública como es el caso de la EPA que recomienda que el MeHg en sangre

de mujeres embarazadas o que planean estarlo debe ser < 5,8 µg/L. El MeHg atraviesa la placenta y los niveles en sangre de cordón umbilical son unas 1,7 veces los de la sangre materna. Por ello, algunos autores consideran que para mantener el MeHg en sangre fetal por debajo del nivel de referencia de la EPA de 5,8 µg/L, la concentración de MeHg en sangre materna no debería superar 3,5 µg/L⁴⁷.

A la hora de interpretar la exposición al MeHg, algunos autores como Ralston et al. consideran que la

simple medida de su concentración no es suficiente para proporcionar información veraz y precisa referente a los riesgos potenciales del MeHg, a menos que se incluya también el selenio (Se) en la evaluación⁵⁴. En este sentido una concentración de mercurio elevada podría causar más toxicidad si el sujeto tiene una concentración de selenio sérico inferior a 60 µg/L, mientras que si tiene un selenio superior a 99 µg/L, sin olvidar que el exceso de selenio también produce efectos adversos, la toxicidad por el mercurio podría disminuir⁵⁵.

Actuación ante elevación de mercurio

No se ha establecido un nivel seguro de mercurio. Algunas organizaciones han desarrollado calculadoras *online* para ayudar a estimar las ingestas seguras de pescado e incluso aplicaciones para *iPhone*. Otros autores también proporcionan consejos clasificando los pescados según su contenido en Hg y en PCB, así como en ácidos grasos omega-3, de manera que obtienen pescados con niveles bajos de contaminantes y elevada concentración de ácidos grasos omega-3 como las anchoas, arenques, sardinas, trucha o salmón salvaje⁴⁷.

Aunque la EPA ha definido criterios de mercurio excesivo en sangre para grupos vulnerables no ha elaborado guías para el resto de la población. El Centers for Disease Control and Prevention define como exposición elevada a Hg una concentración en sangre por encima de 10 µg/L⁵⁶. Por otra parte, algunos Estados como Nueva York requieren a los laboratorios que informen al registro estatal de metales pesados todos los resultados por encima de 5 µg/L. Los autores como Silbernagel creen que se debe proporcionar consejo dietético a todos los pacientes con concentración de mercurio en sangre por encima de 5 µg/L. Aconsejan en esos casos dejar temporalmente de comer pescado o consumir solo los que tienen muy poco mercurio y reintroducir el consumo de pescados y mariscos bajos en mercurio una vez que la concentración de mercurio en sangre sea < 5 µg/L.

Otros autores en Canadá han propuesto la siguiente guía para interpretar la concentración de mercurio en sangre⁴⁶:

- Concentración de Hg en sangre de 4,6 µg/L (inferiores al percentil 95 de la población según el estudio NHANES): se considera normal.
- Concentración de Hg en sangre de 10 µg/L: investigar la exposición.
- Concentración de Hg en sangre de 40 µg/L: derivar al paciente a un centro médico para consulta por toxicólogo clínico.

Health Canada, sin embargo, ha establecido otras guías y recomendaciones para la población general basadas, también, en la concentración de mercurio en sangre²³:

- Mujeres embarazadas, niñas y mujeres hasta los 49 años y niños ≤ 18 años:
 - Hg en sangre <8 µg/L: no se requiere seguimiento.
 - Hg en sangre de 8 µg/L a 40 µg/L: repetir análisis a los 6 meses y proporcionar consejo dietético.
 - Hg en sangre > 40 µg/L: repetir análisis inmediatamente. Programar una cita con un profesional de salud pública para identificar fuentes de exposición al mercurio y proporcionar consejo dietético.
- Mujeres ≥ 50 años y hombres > 18 años:
 - Hg en sangre < 20 µg/L: No se requiere seguimiento.
 - Hg en sangre de 20 µg/L a 100 µg/L: repetir análisis a los 6 meses y proporcionar consejo dietético.
- Niños, niñas, mujeres y hombres a cualquier edad:
 - Hg en sangre > 100: repetir análisis inmediatamente. Programar una cita con un profesional de salud pública para identificar fuentes de exposición al mercurio y proporcionar consejo dietético. Enviar al sujeto a un centro médico para su evaluación clínica, especialmente neurológica, y decidir si es apropiado instaurar un tratamiento.

Uso inadecuado de agentes quelantes

En una intoxicación por mercurio u otros metales pesados, como el plomo, la primera medida a adoptar debe ser siempre la retirada de la fuente de exposición que, además, mejorará o incluso revertirá los síntomas del paciente. En caso necesario se adoptarán medidas de soporte. Sin embargo, existe una preocupación creciente por el aumento en el uso de quelantes de manera inapropiada e incluso peligrosa⁵⁷. El uso de quelación para fines diagnósticos, en pacientes asintomáticos o después de la retirada de amalgamas dentales es innecesario y presenta riesgos para el paciente⁵⁸.

La descripción de los agentes quelantes existentes, sus mecanismos de acción, las posibles indicaciones y efectos secundarios exceden el objetivo de este documento por su complejidad y extensión, por lo que solamente se mencionan los aspectos más controvertidos del uso de agentes quelantes. Estas sustancias se han utilizado históricamente con el objetivo de reducir la carga corporal de los metales tóxicos, en pacientes sintomáticos sobre todo en fase aguda y con elevación del metal en matrices biológicas.

Los agentes quelantes más utilizados en la intoxicación del mercurio han sido el dimercaprol (BAL, British Anti-Lewisite), la D- penicilamina, el ácido 2,3

dimercaptosuccínico (DMSA, Succimer) y el ácido 2,3 dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS, Unithiol, Dimaval). Hay que tener en cuenta que los quelantes no actúan igual para todos los metales. Así, por ejemplo, el edetato cálcico disódico (CaNa_2EDTA) que se administra por vía intravenosa es un buen quelante para el plomo pero no para el mercurio⁵⁹.

Los agentes quelantes tienen efectos adversos, entre otros, aumentan la eliminación de elementos esenciales como el Cu y Zn^{60,61} y su eficacia es incierta. Además, no son eficaces en la eliminación del mercurio orgánico como el MeHg o el etilmercurio e incluso su uso como el dimercaprol puede estar contraindicado ya que redistribuye el mercurio en el cerebro desde otros tejidos⁶². La D-penicilamina también puede facilitar la absorción del mercurio desde el tracto gastrointestinal^{58,63}. El DMSA elimina el mercurio principalmente del riñón y no es eficaz en el mercurio del cerebro por lo que es dudoso que pueda mitigar el déficit neurológico⁶⁰. En algunos estudios realizados en niños, aunque disminuye modestamente la concentración del mercurio en sangre no se ha observado beneficio clínico alguno, ni en el cociente intelectual ni en el rendimiento en los tests de comportamiento⁶¹.

Son necesarios más datos clínicos en humanos para elucidar de forma definitiva la eficacia y los efectos adversos potenciales de los agentes quelantes, especialmente en los niños. Mientras tanto, el principio de precaución se puede aplicar a la exposición del mercurio: "Dada la carencia de datos en relación a una mejoría del paciente asociada a la terapia quelante y a que no se puede garantizar que sean seguros, el tratamiento en la exposición a dosis "bajas" incluye solo la intervención ambiental y nutricional^{58"}.

En los últimos años se ha observado un papel de la N-Acetilcisteína como potencial antídoto del MeHg ya que produce un aumento en su excreción urinaria y podría disminuir el MeHg fetal y cerebral. Además, es un fármaco accesible y con escasos efectos adversos^{62,64}.

Otro uso de la quelación más reciente, o más bien uso inadecuado, ha sido el llamado test de movilización (*challenge test*), ya que algunos investigadores argumentaban que la provocación de la excreción urinaria reflejaba mejor la carga corporal de los metales. Esta prueba se ha utilizado ampliamente no solo para medir la carga corporal del plomo, sino también del mercurio y ha dado lugar a diagnósticos erróneos e incluso a la recomendación de iniciar una terapia quelante. En el test de movilización se le administraba al paciente un quelante como el ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA, Succimer), el dimercaprol (BAL, British Anti-Lewisite), el edetato cálcico disódico (CaNa_2EDTA) o el ácido 2,3 dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS, Unithiol, Dimaval) y a continuación se recogía orina durante un periodo especificado para su análisis^{17,58}. Dependiendo del agente quelante se variaba la dosis y la vía de administración (oral o intravenosa) aunque los más empleados para el mercurio han sido el DMPS y el DMSA⁶⁵. En el caso del MeHg, que se elimina fundamentalmente por la bilis y no por

la orina, no existe base para evaluar la exposición mediante su análisis en la orina ya sea tras provocación por un agente quelante o no.

Además, esta prueba también tiene importantes limitaciones para la evaluación tanto del plomo como de otras especies de mercurio, siendo la más importante que no está validada para el diagnóstico de toxicidad por metales pesados ya que no se han establecido valores de referencia y presenta riesgos como la eliminación de elementos esenciales como el zinc, el calcio, el cobre o el hierro o la posible redistribución del mercurio en órganos diana por el DMSA y el DMPS. Además, hasta la fecha la investigación científica ha fracasado a la hora de establecer una correlación válida entre la exposición previa al metal y los valores que se obtienen en el test de movilización⁶⁶. Por ello, el Colegio Americano de Toxicología Médica (ACMT) ha establecido que los datos científicos disponibles hasta la fecha no son suficientes para apoyar el uso de la prueba de movilización de metales como medio fiable y seguro para la identificación de individuos susceptibles de ser tratados con agentes quelantes. El ACMT concluye que el test de movilización urinaria de metales no se ha validado científicamente, no ha demostrado beneficio alguno y puede ser peligroso para la salud⁶⁷.

Evaluación económica de la exposición al metilmercurio

En esta época de escasos recursos económicos es imprescindible, pese a la dificultad de su cálculo, la evaluación económica de las medidas de salud pública. Entre ellas se encuentra la disminución de la exposición a agentes químicos como el mercurio y los posibles beneficios económicos que conlleva. En los últimos años Schwartz y Pichery han evaluado las ganancias económicas y sociales derivadas de la disminución de la exposición al plomo y a los bifenilos policlorados (PCB), utilizando una metodología similar⁶⁸⁻⁷². La afectación del MeHg 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 materia de salud pública. En dos estudios europeos^{73,74} y teniendo en cuenta las recomendaciones de la JECFA y la EPA, Pichery y Bellanger han propuesto dos modelos de ajuste entre niveles de MeHg en pelo (o sangre) y pérdida de puntos de CI: uno es lineal y el otro es logarítmico.

- El modelo lineal establece una relación de 0,465 puntos de CI perdidos por cada incremento de 1 µg de MeHg/g en el pelo de la madre.

$$y (\text{puntos de CI perdidos}) = 0,465 x + b$$

Así, teniendo en cuenta las recomendaciones mencionadas, se pueden establecer otros tantos modelos para calcular las pérdidas de puntos de CI en cada uno de los tramos de concentración de MeHg por gramo de pelo de la madre:

- Tramo 0,58 µg/g - 1 µg/g; Puntos de CI perdidos = $0,465 \times -0,27$
- Tramo 1 µg/g - 2,5 µg/g; Puntos de CI perdidos = $0,465 \times -0,465$
- Tramo $\geq 2,5$ µg/g; Puntos de CI perdidos = $0,465 \times -1,162$

Siendo x la concentración de MeHg en el pelo de la madre, b se calcula en cada ecuación haciendo y = 0. Se asume que la función de dosis-respuesta cumple las siguientes hipótesis:

- No hay pérdida de puntos de CI por debajo de 0,58 µg/g.
 - Representa el deterioro neurológico medio de un niño cuya madre ha estado expuesta a dosis continuas de MeHg como las encontradas en su pelo.
 - Los puntos de CI perdidos se calculan según las fórmulas.
 - Para cada tramo se establece la media de cada intervalo como la concentración que presentarían que es: 0,79 µg/g, 1,75 µg/g y para los mayores de 2,5 µg/g, se establece el valor de 2,62 µg/g (percentil 99,5 de los valores hallados en estos estudios).
- Modelo logarítmico. Dado que algunos estudios apuntan a que la pendiente es más pronunciada a niveles bajos de MeHg, se ajustó un modelo logarítmico en el que al doblar la concentración de metilmercurio en pelo se acaba perdiendo 1,5 puntos de CI. En este caso los valores medios de cada tramo se calculan logarítmicamente. Para estimar los costes que se tendrían a exposiciones más altas que los valores de referencia, se calcula el porcentaje y número de mujeres cuyos valores de MeHg en pelo están por encima de cada uno de los tramos lo que permitirá conocer el número de puntos de CI perdidos. Siguiendo los criterios establecidos por Gould y asumidos por Pichery, el precio de cada punto de CI en valor monetario del año 2008 era de 17.363 euros. De esta forma pueden realizar el análisis de los beneficios en términos de la capacidad de producción ganada, para cada cohorte, a lo largo de toda la vida activa de los niños que evitaron reducciones en el CI. Calculan el beneficio neto multiplicando el número de puntos totales de CI perdidos por 17.363. Como se sabe el número de puntos de CI perdidos en cada tramo, también se pueden calcular los beneficios que se obtendrían de evitar llegar a tener una concentración de MeHg en cada uno de los tramos, desde el mayor al

menor. En este estudio llevado a cabo en Francia y ajustando al modelo lineal, los beneficios que se obtendrían de evitar la actual exposición al MeHg en cada cohorte de recién nacidos, estaría en una franja entre 5 y 1.750 millones de euros. Este mismo estudio se ha llevado a cabo con datos del proyecto DEMOCOPHES en el que se recoge información de 31 estados europeos (en este caso se ha ajustado el valor de cada punto de CI según el Producto Interior Bruto de cada país)⁷⁴. 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 España. En el caso de Estados Unidos, las cifras que han encontrado para cada cohorte de niños recién nacidos es de 8.700 millones de dólares (rango entre 700 y 13.900 millones de dólares) valor monetario del dólar del año 2000⁷⁵.

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

Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Patrick Parsons (Chief, Laboratory of Inorganic and Nuclear Chemistry, Deputy Director Division of Environmental Health Sciences, Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany, NY, USA) por los comentarios recibidos sobre el análisis de mercurio en pelo y orina.

Asimismo agradecen a la Dra. Jennifer A. Lowry (Chief, Section of Clinical Toxicology, Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri, USA) sus aportaciones sobre el uso de los agentes quelantes.

Los autores también expresan su agradecimiento por los comentarios recibidos a:

Sociedad Española de Sanidad Ambiental (SESA): Ángel Gómez Amorín, Isabel Marín Rodríguez, Emiliano Aránguez Ruiz y M^a Luisa Pita Toledo.

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

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Exposure to Mercury: A Major Public Health Concern. 2007. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en: <http://www.who.int/phe/news/Mercury-flyer.pdf>
2. Environmental Protection Agency & Food and Drug Administration. (Consultado el 23/2/2014.) Disponible en: <http://www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/seafood/foodbornepathogenscontaminants/methylmercury/ucm115662.htm>
3. Health Canada. (Consultado el 23/2/2014). Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/environ/merc/cons-adv-etud-eng.php>
4. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). (Consultado el 23/2/2014.) Disponible en: <http://www.foodstandards.gov.au>
5. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food. *The EFSA Journal*. 2004;34:1-14.
6. European Commission. Commission Regulation N°629/2008 of 2 July 2008 amending Regulation N° 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Official Journal L* 2008;173:6-9.
7. Recomendaciones de consumo de pescado (pez espada, tiburón, atún rojo y lucio) debido a la presencia de mercurio. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). (Consultado el 3/5/2014.) Disponible en: http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/web/rincon_consumidor/subseccion/mercurio_pescado.shtml.
8. EFSA NDA (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. *EFSA Journal*. 2014;12(7):3761,80 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3761
9. Finnish Food Safety Authority Evira. (Consultado el 23/2/2014.) Disponible en: <http://www.evira.fi/portal/en/food/information+on+food/food+hazards/restriction+on+the+use+of+foodstuffs/dietary+advice+on+fish+consumption/>
10. Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA). (Consultado el 23/2/2014.) Disponible en: <http://www.anses.fr/fr/node/66844>
11. Food Safety Authority of Ireland. FSAI Issues guidelines on consumption of shark, swordfish, marlín and tuna. (Consultado el 3/3/2014.) Disponible en: <http://www.fsai.ie/details.aspx?id=7160>
12. National Institute for Health of United Kingdom. (Consultado el 23/2/2014.) Disponible en: <http://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/pages/foods-to-avoid-pregnant.aspx#fish>
13. National Food Agency. (Consultado el 3/3/2014). Disponible en: <http://www.slv.se/en-gb/Group1/Food-and-Nutrition/Dietary-guidelines/Advice-about-food-for-you-who-are-pregnant/>
14. United Nations Environment Programme (UNEP). Global Mercury Assessment. UNEP Chemicals Mercury Programme 2002. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en <http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/GMAreport-TOC.htm>.
15. Kessler R. The Minamata Convention on Mercury: A First Step toward Protecting Future Generations. *Environ Health Persp*. 2013;121:A304.
16. 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;472:125-9.
17. Garg U, González-Estecha M, Jones RL, Lowry J, Manay N, Morse R et al. CLSI. "Measurement Procedures for the Determination of Lead in Blood and Urine; Approved Guideline. Second Edition. *CLSI document C40-A2*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
18. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36:609-62.
19. López L, Palazón-Bru I, Guessous A, Bodas-Pinedo A, Martínez MJ, González-Estecha M. Cociente de mercurio eritrocitario/plasmático como marcador biológico de exposición al metilmercurio. *Rev salud ambient*. 2013;13(Sup):320.
20. Parsons PJ, Palmer CD, Caldwell KL, Jones RL. Determination of total mercury in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). In: Plasma Source Mass Spectrometry: Proceedings of the 9th International Conference on Plasma Source Mass Spectrometry. London, England (Holland G, Bandura D, eds). London:Royal Society of Chemistry, 2005, pp.59-71
21. 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.
22. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Division of Health Assessment and Consultation and Division of Health Education and Promotion. Summary report hair analysis panel discussion: exploring the state of the science. Atlanta, Georgia, 2001.
23. Legrand M, Feeley M, Tikhonov C, Schoen D, Li-Muller A. Methylmercury blood guidance values for Canada. *Can J Public Health*. 2010;101:28-31.
24. Grandjean P, Jorgensen PJ, Weihe P. Validity of mercury exposure biomarkers. In: Biomarkers of environmentally associated disease: technologies, concepts and perspectives. Wilson SH, Suk WA eds. Boca Raton 2002, pp.235-47.
25. Karagas MR, Choi AL, Oken E, Horvat M, Schoeny R, Kamai E et al. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Persp*. 2012;120:799-806.
26. Oskarsson A, Schultz A, Skerfving S, Hallen IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ. Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women. *Arch Environ Health*. 1996; 51:234-41.
27. Da Costa SL, Malma O, Dorea JG. Breast-milk mercury concentrations and amalgam surface in mothers from Brasilia, Brazil. *Biol Trace Elem Res*. 2005;106:145-51.
28. Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. *Brit J Nutr*. 2004;92:21-40.
29. He K. Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:98-102.
30. Rees JR, Sturup S, Chen C, Folt C, Karagas MR. Toenail mercury and dietary fish consumption. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;17:25-30.
31. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:1747-54.
32. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Spiegelman D, Grandjean P, Siscovick DS et al. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *N Engl J Med*. 2011;364:1116-25.
33. Xun P, Liu K, Morris JS, Jordan JM, He K. Distributions and determinants of mercury concentrations in toenails among american young adults: the CARDIA trace element study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2013;20:1423-30.
34. Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ*. 2010;408:5744-9.
35. Lopez-Colon JL, Veiga D, Montel A, Pradena M, Lozano R. Determination of mercury in blood by cold vapor atomic spectrometry. *Atom Spectrosc*. 2001;22:284-9.
36. Herbelo-Hermelo P, Castro FM, Bermejo-Barrera P. Evaluation of Direct Determination of Mercury in Whole Human Blood Using a Mercury Analyzer. *Atom Spectrosc*. 2011;32:102-6.
37. US EPA Method 7473. (Consultado el 24/02/2014). Disponible en: <http://www.epa.gov/osw/hazards/testmethods/sw846/pdfs/7473.pdf>.
38. Cizdziel JV, Hinnert TA, Heithmar EM. Determination of total mercury in fish tissues using combustion atomic absorption spectrometry with gold amalgamation. *Water, Air, and Soil Pollution*. 2002;135:355-70.
39. Diez S, Montuori P, Querol X, Bayona JM. Total mercury in the hair of children by combustion atomic absorption spectrometry (Comb-AAS). *J Anal Toxicol*. 2007;31:144-9.

40. Cizdziel JV, Gerstenberger S. Determination of total mercury in human hair and animal fur by combustion atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 2004;64:918-21.
41. Cizdziel JV, Tolbert C, Brown G. Direct analysis of environmental and biological samples for total mercury with comparison of sequential atomic absorption and fluorescence measurements from a single combustion event. *Spectrochim Acta B*. 2010;65:176-80.
42. Parsons PJ, Barbosa F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. *Spectrochim Acta B*. 2007;62:992-1003.
43. Long S, Davis WC, Day R., Christopher S, Mann J, Kelly R. Improved certified values for total mercury and speciated mercury in NIST standard reference materials using isotope dilution ICP-MS. *Am Lab*. 2007;39:26.
44. Liang L, Lazoff S. Evaluation of the procedure for alkaline digestion solvent estimation for methyl mercury artifact formation. *Talanta*. 1999;48:231-3.
45. de Souza SS, Campiglia AD, Barbosa Jr F. A simple method for methylmercury, inorganic mercury and ethylmercury determination in plasma samples by high performance liquid chromatography-cold-vapor-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2013;761:11-7.
46. Brodtkin E, Copes R, Mattman A, Kenedy J, Kling R, Yassi A. Lead and mercury exposures: interpretation and action. *Can Med Assoc J*. 2007;176:59-63.
47. Silbernagel SM, Carpenter DO, Gilbert SG, Gochfeld M, Groth III E, Hightower JM et al. Recognizing and preventing overexposure to methylmercury from fish and seafood consumption: information for physicians. *Journal of Toxicology*. 2011;1-7. doi:10.1155/2011/983072.
48. Kales SN, Goldman RH. Mercury exposure: current concepts, controversies, and a clinic's experience. *J Occup Environ Med*. 2002;44:143-54.
49. Doréa JG, Bezerra VLVA, Fajon V, Horvat M. Speciation of methyl and ethyl-mercury in hair of breastfed infants acutely exposed to thimerosal-containing vaccines. *Clin Chim Acta*. 2011; 412:1563-6.
50. Nuttall KL. Interpreting hair mercury levels in individual patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36:248-61.
51. Frisch M, Schwartz BS. The pitfalls of hair analysis for toxicants in clinical practice: three case reports. *Environ Health Persp*. 2002;110:433-6.
52. Harkins DK, Susten AS. Hair analysis: exploring the state of the science. *Environ Health Persp*. 2003;111:576-8.
53. Nuttall KL. Interpreting mercury in blood and urine of individual patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34:235-50.
54. Ralston MVC, Ralston CR, Blackwell KL III, Raymond LJ. Dietary and tissue selenium in relation to methylmercury toxicity. *Neurotoxicology*. 2008;29:802-11.
55. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:391-402.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for chemical poisoning. *MMWR*. 2004;54:12-3.
57. McKay CA. Introduction to special issue: use and misuse of metal chelation therapy. *J Med Toxicol* 2013;9:298-300.
58. Risher JF, Amler SN. Mercury exposure: evaluation and intervention the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neurotoxicology* 2005;26:691-9.
59. Guzzi G, La Porta CA. Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology* 2008;244:1-12.
60. Kosnett MJ. Chelation for heavy metals (arsenic, lead and mercury): protective or perilous?. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:412-5.
61. Cao Y, Chen A, Jones RL, Radcliffe J, Dietrich KN, Caldwell KL et al. Efficacy of succimer chelation of mercury at background exposures in toddlers: a randomized trial. *J Pediatr*. 2011;158:480-5.
62. Goldman LR, Shannon MW and the Committee on Environmental Health. Technical report: mercury in the environment: implications for pediatricians. *Pediatrics* 2001;108:197-205.
63. Yip L, Dart RC, Sullivan JB. Mercury. In: Sullivan JB, Krieger GR, editors. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 867-879.
64. Aremu DA, Madejczyk MS, Ballatori N. N-Acetylcysteine as a potential antidote and biomonitoring agent of methylmercury exposure. *Environ Health Persp*. 2008;116:26-31.
65. Vearrier D, Greenberg MI. Care of patients who are worried about mercury poisoning from dental fillings. *JABFM*. 2010;23:797-8. doi: 10.3122/jabfm.2010.06.100038
66. Ruha AM, Curry SC, Gerkin RD, Caldwell KL, Osterloh JD, Wax PM. Urine mercury excretion following meso-dimercaptosuccinic acid challenge in fish eaters. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:87-92.
67. American College of Medical Toxicology Position Statement on Post-Chelator Challenge Urinary Metal Testing. *J Med Toxicol*. 2010;6:74-5.
68. Schwartz J. Societal benefits of reducing lead exposure. *Environ Res*. 1994;66:105-24
69. Salkever DS. Updated estimates of earnings benefits from reduced exposure of children to environmental health. *Environ Res*. 1995;70:1-6.
70. Gould E. Childhood lead poisoning: Conservative estimates of the social and economic benefits of lead hazard control. *Environ Health Persp*. 2009;117:1162-7.
71. Pichery C, Bellanger M, Zmirou-Navier D, Glorennec P, Hartemann P, Grandjean P. Childhood lead exposure in France: benefit estimation and partial cost-benefit analysis of lead hazard control. *Environ Health*. 2011;10:1-12.
72. Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB, Darvill T. The Relationship between Prenatal PCB Exposure and Intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children. *Environ Health Persp*. 2008;116:141-22.
73. Pichery C, Bellanger M, Zmirou-Navier D, Fréry N, Cordier S, Roue-Legall A et al. Economic evaluation of health consequences of prenatal methylmercury exposure in France. *Environ Health*. 2012;11:53. doi:10.1186/1476-069X-11-53.
74. Bellanger M, Pichery C, Aerts D, Berglund M, Castaño A, Cejchanová M et al. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ Health*. 2012;12:3 doi:10.1186/1476-069X-12(1)-3.
75. Trasande L, Schechter C, Haynes K, Landrigan PJ. Applying Cost Analyses to Drive Policy That Protects Children. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1076:911-23. doi: 10.1196/annals.1371.034.