

Neurotóxicos medioambientales (y II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal

J.A. Ortega García, J. Ferrís Tortajada, A. Cánovas Conesa¹, J. Garcia Castell²

Unidad de Pediatría Ambiental. Paediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU-Valencia).

¹Facultad de Química. Universidad de Valencia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. Valencia

Resumen

Objetivo. Divulgar entre los pediatras la neurotoxicidad del plomo (Pb), mercurio (Hg), manganeso (Mn) y cadmio (Cd) sobre el SNC y las medidas preventivas para minimizar y eliminar su uso en los hábitats fetal, infantil y juvenil.

Material y métodos. Revisión bibliográfica sistemática de los efectos del Pb, Hg, Mn, y Cd en el SNC en desarrollo. Búsqueda en las bases de datos Medline, Science Citation Index y Embase de los últimos 20 años de los trabajos observacionales de exposición a bajas dosis en humanos y de experimentación en animales.

Resultados. 1) Los principales efectos neurotóxicos de la exposición fetal e infantil a niveles incrementados de Pb son: déficit de atención, disminución del rendimiento y fracaso escolar, impulsividad, agresividad y conducta delictiva; 2) la exposición a Hg en dosis altas provoca retraso mental, alteraciones visuales y de la marcha, y en bajas dosis, del lenguaje, la atención y la memoria; 3) en diversas comunidades autónomas, la población pediátrica supera los límites de seguridad de ingestión de Hg recomendados por la U.S. Environmental Protection Agency; 4) el Mn provoca trastornos de hiperactividad y aprendizaje; 5) la leche materna contiene 6 µg/L de Mn, las fórmulas artificiales unos 77 µg/L, si han sido suplementadas, alrededor de 100 µg/L, y las fórmulas de soja, hasta 300 µg/L; y 6) la exposición al Cd produce trastornos de hiperactividad, alteraciones de la capacidad verbal y disminución del coeficiente intelectual.

Conclusiones. 1) Los efectos del Pb, Hg, Mn y Cd sobre el SNC fetal e infantil pueden aparecer con niveles inferiores a los considerados como «seguros»; 2) los pediatras debemos recomendar alternativas para minimizar y eliminar los metales neurotóxicos del entorno infantil; 3) es necesario cuantificar la ingestión diaria de Hg y reducir de forma cautelada el consumo de algunos peces (atún, caballa, emperador, perca, lucio...) en niños, madres lactantes y en mujeres embarazadas y en edades fértiles; 4) los lactantes con fórmulas artificiales ingieren más cantidad de Mn; y 5) las unidades de salud medioambiental pediátrica deben poner en marcha las historias ambientales en los niños con enfermedades neurológicas.

Palabras clave

Exposición prenatal, metales (plomo, mercurio, cadmio, manganeso), contaminantes medioambientales, neurotoxicidad pediátrica, salud medioambiental pediátrica

Abstract

Title: Environmental toxins. Metals: adverse effects on the fetal and postnatal nervous systems.

Objective. To make pediatricians aware of the effects of the neurotoxicity of lead (Pb), mercury (Hg), manganese (Mn) and cadmium (Cd) on the CNS and inform them of the preventive measures that can minimize or eliminate their use in fetal, childhood and adolescent environments.

Material and methods. A systematic literature search was carried out to explore the effects of Pb, Hg, Mn and Cd on the developing CNS. The search was carried out in the Medline, Science Citation Index and Embase databases and involved observational studies on low-dose exposure in humans and in laboratory animals over the past 20 years.

Results. 1) The major neurotoxic effects derived from fetal and postnatal exposure to elevated levels of Pb are attention deficits, below average school performance, increased impulsiveness, aggressiveness and delinquent behavior. 2) Fetal exposure to high-dose Hg causes mental retardation and gait and visual disturbances, and fetal exposure to lower doses may cause lasting impairments in language, attention and memory. 3) In certain autonomous communities, the pediatric population surpasses the safety limits of Hg recommended by the US Environmental Protection Agency. 4) Mn causes hyperactivity and learning disabilities. 5) Breast milk contains 6 µg of Mn per liter; infant formulas about 77 µg/L; the latter, when supplemented, around 100 µg/L; and soy-based formulas up to 300 µg/L. 6) Exposure to Cd in children has been shown to result in hyperactivity and lower verbal and performance intelligence quotients.

Conclusions. 1) The effects of Pb, Hg, Mn and Cd on the fetal and postnatal CNS can occur at lower levels of exposure considered "safe". 2) Pediatricians have to recommend alternatives to minimize and eliminate the neurotoxic metals in the childhood environment. 3) As a preventive measure, it is necessary to quantify and decrease the daily Hg intake of children, nursing mothers, pregnant women and women of reproductive age, and reduce the consumption of certain fish (tuna, mackerel, sword fish, perch, pike, etc.). 4) Formula-fed infants ingest a much greater quantity of Mn. 5) Pediatric Environmental Health Units should implement environmental histories in children with neurological disorders.

Keywords

Prenatal exposure, metals (lead, mercury, cadmium, manganese), environmental pollutants, nervous system poisonings, neurotoxicity syndromes, environmental health, children

Introducción^{1, 2}

Un gran número de compuestos químicos interfieren el desarrollo normal del sistema nervioso central (SNC). Entre ellos, se incluyen metales pesados, alcohol, solventes, nicotina, narcóticos, cocaína, marihuana, algunos medicamentos, pesticidas, etc. Unos cuantos han sido ampliamente estudiados (plomo, mercurio, alcohol, nicotina, cocaína, opioides, etc.), mientras que en la mayoría la investigación es mínima.

Por lo general, las pruebas experimentales de toxicidad examinan de forma aislada un compuesto químico. Aunque este enfoque es importante, no informa de los efectos sobre el neurodesarrollo de las exposiciones a mezclas de distintos compuestos. La exposición ambiental a los metales es ubicua (tierra, agua y aire), así como la interacción con todos los seres vivos. El cuerpo humano contiene mezclas de metales pesados y compuestos químicos orgánicos sintéticos en todos sus componentes celulares y humorales. La investigación epidemiológica es complicada por la inexistencia de personas no expuestas que sirvan como controles con un propósito comparativo.

Es importante destacar que muchos compuestos químicos con toxicidad neurológica nunca han sido estudiados con respecto a los efectos sobre el neurodesarrollo y las funciones cerebrales. La intención de este artículo es revisar y divulgar el conocimiento actual de la neurotoxicidad de los metales pesados, ya que la bibliografía pediátrica habitual carece de información útil para consultar.

Plomo

Es un metal pesado, ampliamente distribuido en la naturaleza, y su principal mineral es la galena. Es muy blando, denso, fusible y cristaliza en el sistema cúbico. El plomo (Pb) forma muchas sales, óxidos y compuestos organometálicos. Industrialmente, sus compuestos más importantes son los óxidos de plomo y el tetraetilo de plomo. El plomo forma aleaciones con muchos metales y, en general, se emplea en esta forma en la mayor parte de sus aplicaciones. Todas las aleaciones formadas con estaño, cobre, arsénico, antimonio, bismuto, cadmio y sodio tienen importancia industrial.

Rutas de exposición

Desde que el Pb fue eliminado de la gasolina, la mayor parte de la exposición ambiental actual en Estados Unidos y la Unión Europea proviene de la pintura con Pb (en EE.UU.), del polvo contaminado con Pb y del agua potable. También son importantes los casos descritos por ingestión de suplementos de calcio durante el embarazo, obtenidos de tejidos óseos animales o conchas marinas con contenido elevado de Pb. Las exposiciones laborales o por bricolaje también incrementan los niveles de Pb de algunos adultos. El Pb tiende a almacenarse en los huesos, y durante el embarazo, la aceleración del metabolismo óseo materno provoca su movilización y el incremento de los niveles séricos.

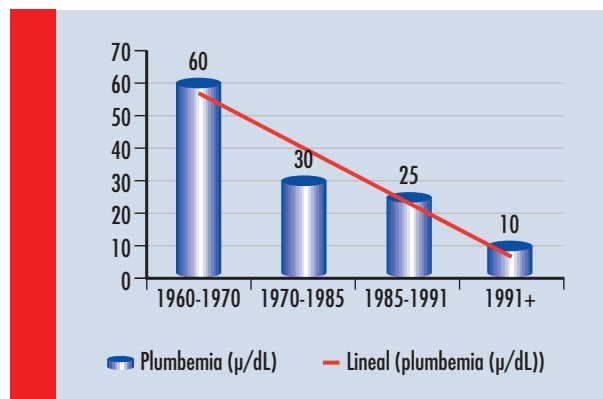


Figura 1. Disminución del umbral de seguridad del plomo en las últimas cuatro décadas para los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU. La dosis actualmente considerada como segura supone el 8% de la dosis letal; por debajo de esta dosis, se han descrito efectos neurotóxicos en poblaciones infantiles. Observando la tendencia lineal de los estándares de seguridad, es fácil comprender que no existe un nivel seguro de exposición al plomo en niños

Estudios en humanos

Se resume los resultados de los principales estudios epidemiológicos, y se omite la mayor parte de la investigación en animales, debido a la relativa abundancia de datos en humanos. El Pb atraviesa con facilidad la placenta y penetra en el cerebro fetal, interfiriendo su desarrollo normal. Entre los efectos adversos ocasionados por la exposición fetal e infantil, destacan: disminución del coeficiente de inteligencia (CI), hiperactividad, trastornos de aprendizaje y atención y cambios de conducta^{3, 4}.

En los años cuarenta, las consecuencias tóxicas del Pb incluían bajo rendimiento escolar, comportamiento impulsivo y disminución de la concentración⁵. Desde entonces, se han publicado efectos neurotóxicos ante niveles de Pb cada vez menores (figura 1). De hecho, no existe ningún umbral mínimo de seguridad para la exposición fetal e infantil al Pb con respecto al deterioro cognitivo⁶.

Estudios recientes han encontrado una diferencia de 4 puntos en el CI, medida por la Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler Revisada (WISC-R), entre los niños con los valores menores y mayores de Pb en dientes⁷. En Boston (EE.UU.), se siguió un grupo de niños de clase media y media-alta durante años^{8, 9}. El bajo rendimiento en el Índice de Desarrollo Mental de Bayley (MDI) se asoció a elevados niveles de Pb en sangre de cordón umbilical. La diferencia del CI entre los niveles de Pb altos (media 14,6 µg/dL) y bajos (media 1,8 µg/dL) fue de 4-7 puntos a los 6, 12 y 24 meses de edad. Posteriormente, a la edad de 10 años, se asoció un aumento de 10 µg/dL de Pb en sangre con una declinación de 5,8 del CI. Otros estudios han ratificado estos resultados¹⁰.

Ha sido descrita una asociación entre los cambios de conducta y los niveles de Pb hallados en los niños. Los niños con ma-

vores niveles son más distraídos, dependientes, impulsivos, frustrados con facilidad e incapaces de seguir instrucciones. El trastorno del déficit de atención también tiene correlación con las concentraciones de Pb en el cabello¹¹. Los niveles elevados en sangre durante la infancia pueden manifestarse en los niños mayores y adolescentes como una disminución del tiempo para mantener la atención, problemas de lectura y el abandono de los estudios de secundaria¹². Algunos estudios correlacionan la exposición al Pb con el comportamiento agresivo, destructivo y conducta delictiva^{13, 14}. Las investigaciones en animales sostienen las conclusiones de los estudios epidemiológicos^{15, 16}.

Mecanismo de neurotoxicidad

Los efectos del Pb sobre el desarrollo del SNC intrauterino influyen tanto sobre la estructura celular del cerebro como sobre la química neuronal¹⁷. Los efectos estructurales incluyen alteración en la proliferación celular, en la diferenciación, formación de sinapsis y apoptosis celular. Los efectos neuroquímicos incluyen niveles alterados de neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, glutamato) y una densidad alterada del receptor de dopamina en distintas partes del cerebro¹⁸. El Pb también es un potente inhibidor del receptor NMDA (glutamato). Se ha observado una mayor captación de Pb por el cerebro fetal que por el posnatal¹⁹.

Mercurio

El mercurio (Hg) es un tóxico ambiental que causa numerosos efectos adversos en la salud humana y en los ecosistemas naturales. Es un metal pesado, líquido a temperatura ambiente, que se presenta en tres variedades: metálico o elemental (Hg^0), sales inorgánicas (Hg_2^{+2} , Hg^{+2}) y compuestos orgánicos (metilmercurio –MeHg–, etilHg y fenilHg). La solubilidad, reactividad, efectos biológicos y toxicidad difieren entre estas variedades²⁰.

Peligros medioambientales del mercurio

En Europa, el 60% de las emisiones medioambientales son antropogénicas, ascendiendo a unas 340 toneladas anuales. Más del 85% de las emisiones de Hg antropogénicas están generadas por las centrales eléctricas, que utilizan combustibles fósiles y la incineración de residuos (incluidas las municipales y derivadas de la actividad sanitaria)²¹⁻²³. Para su control, gestión y reducción, la UE recomienda a los países miembros un inventario más riguroso. De forma global, nuestro continente contribuye con el 15% de las emisiones antropogénicas mundiales. Las emisiones naturales, menos cuantificadas, podrían ascender a unas 200 toneladas anuales. La toxicidad y su distribución global nos obligan a priorizar alternativas que permitan la disminución y, donde sea posible, la eliminación del uso del Hg²⁴. Los termómetros de Hg son la principal fuente doméstica de este elemento. Un complejo sanitario terciario en España puede consumir sólo en termómetros clínicos más de 28.000 unidades al año; pero, además, son muchos los

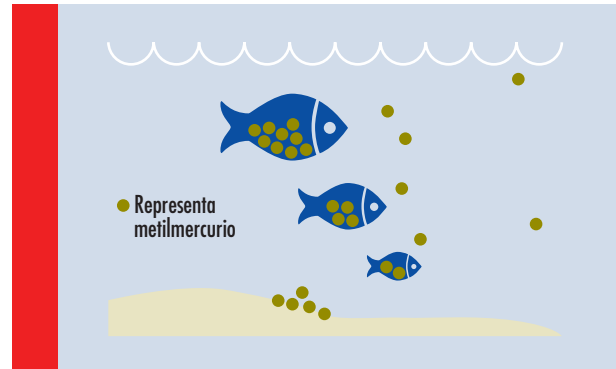


Figura 2. Bioacumulación y biomagnificación del mercurio en la cadena trófica

utensilios con mercurio en nuestros centros sanitarios, constituyendo la sanidad la quinta causa de vertidos de Hg al medio ambiente²⁵. En la Pediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU) de Valencia (www.pehsu.org) analizamos alternativas técnicamente viables y económicamente razonables, para eliminar el Hg en los centros sanitarios, estando disponibles en la página *web* las recomendaciones²⁶.

El ciclo natural del Hg elemental y de las sales inorgánicas finaliza en los sedimentos de los ríos, mares, lagos y océanos. Las bacterias metanogénicas, mediante el proceso de metilación, añaden un átomo de carbono y lo transforman en MeHg. Este fenómeno es de gran trascendencia para determinar su toxicidad medioambiental, pues el átomo adicional cambia las propiedades del MeHg, transformándolo en una forma fácilmente acumulable en la cadena trófica del reino animal. El MeHg tiene una rápida difusión y se une a las proteínas de las algas, plancton y otros microorganismos inferiores. Mediante los procesos de biomagnificación y bioacumulación, las concentraciones en peces grandes superan en un millón de veces los niveles del agua. Por este motivo, en más de cuarenta estados de EE.UU. y Suecia limitan el consumo de algunos pescados²⁷. En la figura 2 aparece cómo se acumula en la cadena trófica alimentaria. La contaminación por Hg es un problema local, regional y global²⁵.

Problema de salud pública

El National Research Council (NRC) de EE.UU. estima que, en dicho país, cada año nacen 60.000 bebés con riesgo de presentar alteraciones neurológicas, siendo la exposición fetal al MeHg una de las principales causas del bajo rendimiento escolar²⁸. Datos del Center for Disease Control (CDC) establecen que, en EE.UU., un 10% de mujeres fértiles presentan, hoy en día, niveles de MeHg suficientemente altos para causar efectos neurológicos adversos en su descendencia²⁹.

Son numerosas las recomendaciones, sobre todo en EE.UU., referentes a la contaminación por MeHg de las aguas. En marzo de 2001, la Food and Drug Administration (FDA) publicó que las mujeres en edades fértiles, embarazadas, madres lactan-

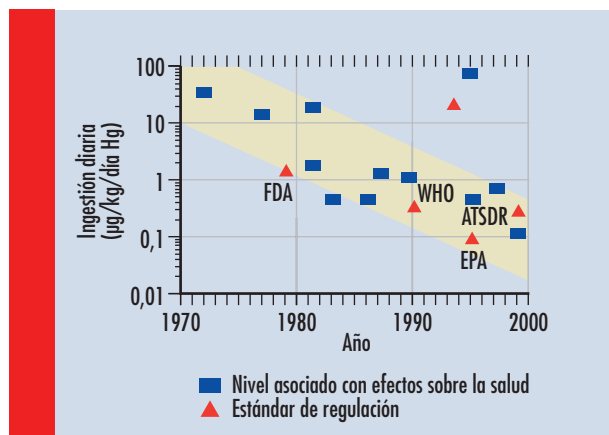


Figura 3. Disminución del umbral peligroso del mercurio²⁵

tes y los niños pequeños no deberían comer peces grandes (tiburón, pez sierra, caballa, emperador, atún, caballa, percha, lucio y algunos pescados azules), pues contienen suficiente cantidad de MeHg para aumentar el riesgo de lesionar el SNC fetal e infantil^{30, 31}.

Estudios recientes sugieren que el Hg no tiene un umbral por debajo del cual no aparezcan efectos adversos sobre la salud. En la figura 3 se ilustra la evolución en el descenso del umbral «de seguridad» a la exposición al Hg. Por todo ello, la PEHSU-Valencia sugiere que se adopten de forma cautelara, mientras no se disponga de más datos, las mismas recomendaciones de la FDA. La Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AES) ha contactado con las sociedades médicas y otras organizaciones para transmitirles toda la información disponible, de manera que se incluyan estas recomendaciones sobre el consumo de pescado en aquellos programas de prevención dirigidos a los grupos más vulnerables³².

Rutas de exposición

Las rutas de exposición general más importantes son la inhalación de vapor de Hg inorgánico a través de los vertidos o durante los procesos industriales, y la ingestión de pescado contaminado con MeHg. En poblaciones no expuestas profesionalmente, como el periodo fetal e infantojuvenil, las principales fuentes de exposición son la dieta y las amalgamas dentales^{21, 22, 24, 33}.

Dieta

Constituye la principal fuente de exposición, en especial, por pescados y mariscos contaminados. Es difícil estimar el consumo diario y la cantidad presente en los alimentos consumidos. En la mayor parte de los alimentos existe una concentración inferior a los 0,02 µg/g; las concentraciones más altas se encuentran en el pescado y sus derivados. La concentración en pescados pequeños como la anchoa tiene valores de 0,085 µg/g, mientras que en el tiburón o los atunes puede superar los 2 µg/g. En el pescado escandinavo de agua dulce

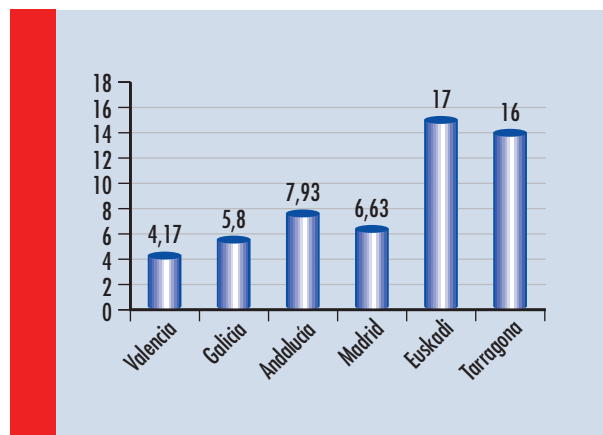


Figura 4. Estimaciones dietéticas del consumo de mercurio en España (µg/día)^{24, 36-39}

(percha y lucio), los niveles medios son, aproximadamente, de 0,5 µg/g. Un dato a tener en cuenta es que el empleo de harinas de pescado para el engorde de aves de corral y otros animales puede aumentar su contenido en Hg. Muchos rumiantes pueden desmetilar parte del Hg, por lo que la ternera y la leche de vaca contienen bajas concentraciones^{34, 35}.

En España, el 60-90% del consumo diario de MeHg proviene del pescado y los mariscos. La dosis de referencia de la U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) para el MeHg es de 0,1 µg/kg/día, lo que corresponde para un adulto de 60 kg a una ingestión de 42 µg/kg/semana de Hg. Cantidad equivalente al consumo semanal de 420 g de pescado contaminado con 0,1 mg MeHg/kg. Los datos en España y en el área mediterránea son escasos, pero no dejan de ser preocupantes (figura 4)^{24, 36-39}. Teniendo en cuenta: a) que estos parámetros están dirigidos a una población adulta; b) que el mayor consumo por kg de peso se da en los niños; c) que el pescado es un elemento destacado en la dieta de nuestro país; y d) la mayor vulnerabilidad fetal e infantil a la exposición a MeHg, creemos que nuestros niños ingieren una cantidad superior a las recomendaciones de la U.S. EPA. Los pediatras debemos exigir a las autoridades sanitarias de nuestro país que cuantifiquen las concentraciones de MeHg en la ingestión diaria de nuestros niños, y que se valoren de forma conjunta los beneficios nutricionales con los riesgos potenciales, en espera de la instauración de políticas que eliminen el Hg ambiental^{25, 40}.

Amalgamas dentales

La amalgama de plata es una aleación compuesta, básicamente, por Hg, plata, estaño y cantidades menores de cobre y cinc; en ocasiones, se añaden trazas de otros metales. El Hg constituye, aproximadamente, la mitad del peso de la aleación (entre 43 y 54%). Este tipo de amalgama se utiliza en algunos programas de salud bucodental. En España, durante el año 2000, se utilizaron unos 2.000 kg de Hg en amalgamas dentales⁴¹.

Los rellenos dentales de Hg liberan vapor de Hg en la cavidad bucal. Las concentraciones intraorales, sobre todo tras la masticación, pueden superar a las encontradas en la atmósfera ambiental. Se estima que el promedio diario de entrada por vía pulmonar asciende de 3 a 17 µg de Hg elemental, pero existe una importante variabilidad entre las poblaciones y, en algunos casos, pueden llegar a un consumo diario de 100 µg/día⁴².

Mecanismos de neurotoxicidad

El MeHg, al ser una sustancia lipofílica, atraviesa con facilidad las membranas biológicas. Aproximadamente el 95% del MeHg del pescado, tras su ingestión, se absorbe en el tracto gastrointestinal. Aunque la ruta de exposición oral es la más importante, también se absorbe por la piel y los pulmones⁴³. En la sangre, el MeHg penetra en los hematíes y se une a la hemoglobina, quedando una fracción pequeña en el plasma. Menos del 1% del Hg en sangre es difusible, y esta fracción desempeña un papel importante para la distribución en los distintos órganos. La actividad reductasa del glutatión interviene significativamente en el metabolismo del MeHg, disminuyendo su concentración. El selenio también interviene en el atrapamiento y transporte de MeHg. Sin embargo, todavía desconocemos las necesidades dietéticas capaces de modular la toxicocinética del MeHg en las personas. El MeHg orgánico cruza con facilidad las barreras placentarias y hematoencefálica, siendo los niveles de Hg fetal iguales o superiores a los maternos.

La desmetilación del MeHg ocurre en muchos órganos, incluido el cerebro. En la fibra muscular de los peces, algunos mamíferos y aves, esta actividad es nula o mínima, por lo que el músculo del pescado constituye la fuente principal de exposición dietética a MeHg. En las personas, el 90% del MeHg absorbido se excreta en forma iónica con la bilis a través de las heces; también se elimina a través de la orina y la leche materna^{44, 45}.

Estudios en humanos

La toxicidad de los compuestos orgánicos del Hg depende del tipo de compuesto, vía de entrada, dosis y edad de exposición⁴⁶. Estos compuestos destacan por su carácter neurotóxico, aunque también afectan en menor grado a los riñones, sistema inmunológico y cardiovascular. El MeHg y etilHg son más tóxicos que el fenilHg. Los signos de toxicidad aguda progresan desde parestesias y ataxia a debilidad generalizada, sordera, pérdida de visión, temblor, espasticidad muscular, coma y muerte.

Los efectos más preocupantes de la exposición crónica al MeHg se asocian a la mayor vulnerabilidad del cerebro fetal e infantil. La exposición crónica al MeHg es especialmente tóxica para el SNC inmaduro, estando catalogado como un potente agente teratógeno del cerebro fetal, ya que puede producir alteraciones en su desarrollo estructural (necrosis focal de las neuronas corticales cerebrales y cerebelosas, con destrucción de las células gliales perifocales) y funcional (interferencia con el proceso de migración de las capas neuronales

corticales y subcorticales)⁴⁷⁻⁵⁰. Estos hallazgos anatómicos y fisiológicos, detectados en un inicio en animales de experimentación, desgraciadamente fueron ratificados años más tarde en las autopsias infantiles practicadas tras los accidentes de Minamata (Japón), Iraq y Guatemala⁵¹⁻⁶³.

Recientemente, se han realizado dos estudios prospectivos de cohortes en las Islas Faroe y Seychelles para evaluar los efectos en el cerebro fetal tras exposiciones maternas moderadas al MeHg, en los que se comparan y analizan los biomarcadores maternofetales con el desarrollo neuropsicológico al final de la época preescolar⁶⁴⁻⁶⁶. Los niños de las Islas Faroe presentaban a los 7 años de edad déficits neuropsicológicos, con una mayor afectación de la capacidad de atención, memoria y lenguaje, y una menor alteración de las funciones motoras y de la capacidad visual⁶⁷. Los niños de las Islas Seychelles a los 5 años y medio de edad no evidenciaron efectos adversos neurocognitivos⁶⁸⁻⁷¹. Aunque las exposiciones en ambos estudios fueron similares en niveles de dosis, las diferencias halladas pueden potencialmente explicarse por los siguientes motivos:

– Formas diferentes de exposición. En las Seychelles, el pescado está contaminado en concentraciones 10 veces inferiores al de las Faroe, y la ingestión es más continua (12 comidas/semana) que en las Faroe (2-3 comidas/semana).

– Diferencias etnicogenéticas relacionadas con los mecanismos de detoxificación y eliminación del MeHg.

– Diferencias en los tests y exámenes neurocognitivos, pues los investigadores de las Faroe incluyeron la evaluación de áreas muy específicas.

– Variables confundidoras desconocidas. Los dos grupos investigadores determinaron y controlaron los factores más importantes del estilo de vida (lactancia materna, tabaquismo, dieta, alcohol, estado socioeconómico, etc.). También el tipo de pescado consumido en las Faroe, como las ballenas, contiene otros contaminantes neurotóxicos, como los policlorobifenilos, pero los investigadores encontraron las alteraciones descritas después de eliminar el efecto confundidor de dichos compuestos en los datos estadísticos. No obstante, las ballenas, por su larga vida, pueden acumular otras sustancias tóxicas antropogénicas⁷²⁻⁷⁵.

Los dos estudios de cohortes siguen abiertos y, en un futuro, proporcionarán más datos sobre los efectos en épocas escolares y juveniles^{76, 77}. Una pregunta importante emanada de las diferencias encontradas en estas dos investigaciones es la siguiente: ¿pueden dosis esporádicas de MeHg administradas en periodos críticos del SNC fetal causar mayor neurotoxicidad que las mismas dosis dadas durante largos periodos? La respuesta necesitará la realización de futuros estudios diseñados para esta finalidad.

Asimismo, los resultados más recientes de las Islas Faroe han permitido establecer las dosis de referencia actuales para el

umbral de seguridad del Hg en una ingestión de 0,1 µg/kg/día⁷⁸. Basándose en estimaciones dietéticas, actualmente el 7% de las mujeres fértiles de EE.UU. consume cantidades superiores a las consideradas seguras^{79, 80}. ¿Y en el Estado Español? Si tenemos en cuenta el elevado consumo de pescado en nuestro país (aproximadamente 89 g/persona/día), aunque los datos son escasos, éstos sugieren que, en diversas comunidades, la población pediátrica supera los límites de seguridad recomendados por la U.S. EPA^{36-40, 81}.

Numerosos estudios adicionales de exposición dietética de humanos y primates en Nueva Zelanda, Canadá, Amazonia (Brasil), Nuevo México, Perú e Islas Madeira muestran efectos adversos en el desarrollo neurológico con bajas dosis de MeHg⁸²⁻⁸⁸.

Interacciones dietéticas²⁵

Los compuestos dietéticos pueden modificar la toxicidad del Hg atenuando o exacerbando los efectos adversos de forma directa o indirecta/sinérgica con otros contaminantes.

Los factores protectores nutricionales como el selenio, consumo de ajos, vitamina E y ácidos grasos omega-3 pueden atenuar los efectos potencialmente dañinos del Hg. Por el contrario, la malnutrición aumenta la sensibilidad y exagera sus efectos tóxicos. Dietas pobres en hierro y ácido fólico también aumentan los efectos neurotóxicos del Hg.

Manganeso

Toma su nombre de su utilidad para la magia en la antigua Grecia. El manganeso (Mn) constituye, aproximadamente, el 0,1% de la corteza terrestre. Está presente en la naturaleza en sus formas inorgánicas y orgánicas. Es un metal blanco-rojizo, duro y frágil, con un punto de fusión bastante alto y ampliamente utilizado en las fundiciones para producir aleaciones de acero. Las formas inorgánicas se usan en la producción de baterías, cerámica y decoloración de vidrio, incendiarias, fungicidas y catalizan la cloración de compuestos orgánicos. Los permanganatos son oxidantes energéticos empleados en la limpieza y desinfección de metales, preservación de flores y en fotografía. Los compuestos orgánicos del manganeso son utilizados como aditivos de la gasolina y combustible y como fungicidas⁸⁸.

Contrariamente a lo que ocurre con muchos otros metales, el aporte dietético natural de Mn es esencial para que actúe como catalizador en numerosas reacciones enzimáticas.

La deficiencia de Mn puede provocar irregularidades en el tejido conectivo, cartílagos y huesos. En distintas especies, los déficits de Mn en la dieta provocan alteraciones del aparato reproductor, del desarrollo óseo, del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, y trastornos neuromotores. Sin embargo, muchos estudios revelan que existe una relación entre los niveles excesivos de exposición al Mn en la infancia y trastornos de hiperactividad y aprendizaje.

Rutas de exposición

En ambientes no laborales, la mayor parte de la exposición al Mn proviene de los alimentos (sobre todo los vegetales, como té, cereales, legumbres, aguacates, algas...). El NRC de EE.UU. considera que una ingestión diaria de 2-5 mg es segura y adecuada⁸⁹. Los bebés que se alimentan con fórmulas artificiales ingieren mucha más cantidad de Mn que los que lo hacen con leche materna, que contiene, aproximadamente, 6 µg/L. Las fórmulas artificiales contienen alrededor de 77 µg/L, y de 100 µg/L, si han sido suplementadas⁹⁰. Las plantas de soja extraen de manera eficiente el Mn del suelo, y las fórmulas de soja para bebés contienen de 200-300 µg/L de este elemento⁹¹.

Una forma orgánica del Mn (metilciclopentadienil tricarbonylo Mn) se utiliza como sustituto del Pb en la gasolina para incrementar su octanaje. Su combustión libera a la atmósfera compuestos inorgánicos de Mn, sulfatos y fosfatos, contaminando el aire, la tierra y el agua. Estudios en animales demuestran que los compuestos de Mn inhalados alcanzan el SNC a través del nervio olfativo, y por vía hematogena atravesando la barrera hematoencefálica⁹². En humanos, desconocemos qué importancia tiene esta forma de exposición.

En los adultos se absorbe cerca del 3-5% (100 µg) del Mn ingerido. Posteriormente, se excreta en la bilis y sólo se retienen 30 µg al día⁹³. Los lactantes y niños absorben casi el 70% y eliminan menos que los adultos^{94, 95}. Además, la inmadura barrera hematoencefálica de los lactantes permite un mayor paso y depósito de Mn en el SNC.

Estudios en animales

A pesar de ser un elemento esencial, la exposición excesiva a Mn produce alteraciones en el SNC, los pulmones y el sistema reproductor. Durante el desarrollo fetal, la exposición a niveles no tóxicos en apariencia, pero que son considerablemente más altos que la ingestión humana normal, produce efectos reproductivos adversos con toxicidad testicular y disminución de los niveles de testosterona⁹⁶.

Sin embargo, el efecto más importante de una exposición a niveles bajos es la neurotoxicidad. En los animales de experimentación, el SNC fetal, en los primeros meses de vida, es más susceptible a los efectos tóxicos del Mn que en los adultos, lo que genera efectos neurológicos específicos como un aumento de hiperactividad en la descendencia⁹⁷.

Estudios en humanos

La principal vía de exposición profesional es la inhalación. Los trabajadores con exposiciones agudas al Mn por inhalación sufren síntomas respiratorios, neumonía o bronquitis. Sus efectos neurológicos fueron observados por primera vez en los trabajadores de minas de Mn, refinerías y fundiciones. El «manganismo» incluye temblor y desórdenes motores, con frecuencia precedidos por la «locura mangánica», síntomas esquizofrénicos, con conducta violenta y compulsiva, inestabilidad emocional y alucinaciones. Tras estos síntomas psiquiátricos y tras una etapa variable de 1-2 semanas, presentan bradici-

nesia, distonía, alteraciones de la marcha, voz monótona y tartamudeos. El desorden motor del manganeso guarda cierta similitud con el Parkinson, aunque hay algunas diferencias características. Los signos precoces de neurotoxicidad en adultos, además de leves trastornos motores, consisten en alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales^{98, 99}.

En la población pediátrica, existe una relación entre la concentración de Mn en el cabello y la hiperactividad y los trastornos del aprendizaje. En el cabello de los bebés alimentados con fórmulas artificiales aumenta de 0,19 µg/g al nacer a 0,965 µg/g a las seis semanas, y disminuye a 0,685 µg/g a los cuatro meses de vida. En los bebés alimentados con leche materna, los niveles aumentan sólo a 0,330 µg/g a los cuatro meses de vida. En un estudio, los niveles de Mn en el cabello de los niños hiperactivos eran de 0,434 µg/g comparados con los niveles de 0,268 µg/g en los controles de igual edad que no eran hiperactivos¹⁰⁰. Este estudio también encontró elevados niveles de Pb en niños hiperactivos. Numerosos estudios asocian los mayores niveles de Mn en el cabello en niños con trastornos de hiperactividad y déficit de atención^{101, 102}.

Estudios ecológicos indican que los niños que ingieren Mn en el agua potable ($\geq 0,241$ mg/L) durante 3 años muestran un peor rendimiento escolar^{103, 104}.

Mecanismos de neurotoxicidad

La sobreexposición a Mn en las primeras etapas de la vida produce disminución en los niveles de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina¹⁰⁵. Las alteraciones sobre los neurotransmisores durante la gestación provocan un cambio estructural mucho mayor en el sistema nervioso fetal y explican la importante función de los neurotransmisores en el desarrollo cerebral fetal¹⁰⁶.

Hierro y Mn comparten el mismo sistema de transporte para la absorción intestinal. Aproximadamente, el 80% del Mn en el plasma está unido a la B1-globulina y albúmina, y una fracción más pequeña, a la transferrina. El Mn atraviesa la barrera hematoencefálica por tres mecanismos: difusión facilitada, transporte activo y transporte dependiente de la transferrina.

La competición entre el hierro y el Mn por el mismo sistema transportador tiene implicaciones importantes por el potencial incremento de la acumulación en el SNC de Mn en las poblaciones con deficiencia de hierro. En nuestro planeta, más de 2.000 millones de personas, sobre todo niños, mujeres embarazadas y en edad fértil, tienen anemia ferropénica por ingestión inadecuada de hierro. Los efectos potenciales asociados a la acumulación en el SNC en estas poblaciones representan un reto sanitario de gran magnitud pendiente de evaluación.

Comentarios adicionales

La susceptibilidad del SNC en desarrollo (fetal e infantil) a la toxicidad del Mn merece mayor atención. Muchas fórmulas artificiales para lactantes son, generalmente, suplementadas con Mn. Los expertos en nutrición pensaron que la leche ma-

terna era deficiente en este elemento esencial y que los suplementos no serían nocivos. Las fórmulas de soja contienen cantidades aún mayores de Mn natural. Pero estudios sobre el metabolismo muestran que los lactantes absorben más y eliminan menos Mn que los adultos. Además, en los lactantes, el Mn transportado en sangre penetra de manera más rápida en el SNC que en los adultos. En animales de experimentación, las exposiciones a este elemento están asociadas a hiperactividad. Muchos estudios demuestran que los niveles de Mn en el cabello son más elevados en niños con desórdenes de hiperactividad que en los controles. Estas observaciones cuestionan la suplementación de las fórmulas artificiales para lactantes con este metal, así como agregarlo a la gasolina, y requieren una investigación urgente para clarificar estas áreas marcadas por la incertidumbre.

Cadmio

Rutas de exposición

El cadmio (Cd) se libera al medioambiente por la combustión de los combustibles fósiles, incineración, minería y fábricas de producción industrial, fangos de aguas residuales, fertilizantes con fosfatos... Se utiliza para numerosos procesos industriales, que incluyen plateado de metales, pigmentos para pinturas, estabilizadores de plásticos y baterías de níquel-Cd. Es un metal que no tiene función biológica esencial, pero que puede interferir con el desarrollo neurológico normal por distintos mecanismos.

La mayor exposición al Cd en humanos es dietética, con un promedio de ingestión diaria en adultos de 10-30 µg. El Cd del suelo se absorbe con facilidad por los vegetales (verduras y cereales), lo que condiciona concentraciones elevadas en cultivos con fango de aguas residuales de origen industrial que contienen este elemento¹⁰⁷. Los animales domésticos y de laboratorio alimentados con plantas que crecen en suelos modificados con fangos pueden desarrollar intoxicación con Cd¹⁰⁸. Este metal también tiende a concentrarse en los moluscos encontrados en aguas costeras contaminadas. Otra exposición importante es a través del humo del tabaco, teniendo los fumadores niveles de Cd en sangre, aproximadamente, el doble que los no fumadores¹⁰⁹.

Estudios en animales

Por distintas razones, los estudios sobre los efectos neurológicos de la exposición en edad temprana al Cd son más difíciles de efectuar que los estudios, por ejemplo, de Pb. El Cd se difunde rápidamente en la sangre y se almacena en los riñones, hígado, páncreas y glándulas suprarrenales, por lo que los niveles séricos no son indicadores fiables de exposición. La exposición crónica al Cd induce a la producción de una proteína, la metalotioneína, que aglutina el metal y reduce sus efectos tóxicos. Sin embargo, las exposiciones agudas intermitentes pueden escapar a este mecanismo e inducir a respuestas tóxicas más graves. En pruebas de laboratorio, los niveles moderados de exposición al Cd reducen el peso del

animal. Sus efectos neurotóxicos fetales son el resultado indirecto del deterioro de la función placentaria, de disfunciones enzimáticas y de la alteración metabólica de elementos trazas esenciales para el SNC¹⁰.

En los animales expuestos al Cd durante el periodo fetal y lactante, se observan efectos neurológicos contradictorios, como hiper/hipoactividad, según los niveles, ruta de exposición y los tests utilizados para su medición¹¹⁻¹³. También disminuye la capacidad del animal para aprender tareas de evasión¹⁴. En la mayoría de los casos, la neurotoxicidad aparece cuando la dosis es suficiente para alterar el aumento de peso y el crecimiento fetal. En contraste, la exposición neonatal al Cd es potencialmente más dañina que la prenatal, puesto que, debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica, el Cd tiene acceso directo al SNC. Estudios microscópicos muestran lesiones en el SNC de ratas neonatas tratadas con Cd que no se ven en las ratas adultas, lo que demuestra la importancia de la barrera hematoencefálica en la neurotoxicidad por este elemento.

Estudios en humanos

Diversos estudios han examinado las consecuencias neurológicas de la exposición precoz al Cd. Pero la superposición habitual de las exposiciones a Pb y Cd dificulta la contribución relativa de cada metal sobre los efectos observados. En niños, se ha demostrado una correlación significativa entre los niveles elevados de Cd y Pb en el cabello con hiperactividad, disminución del desarrollo verbal y menor coeficiente de inteligencia^{115, 116}. El Pb y el Cd, probablemente, afectan distintos aspectos de la inteligencia. Los niveles de Pb se asocian con la reducción manipulativa del CI, mientras que el aumento de los niveles de Cd tiene correlación con la disminución de la capacidad verbal del CI. En un estudio prospectivo, se analizaron las concentraciones de Pb y Cd en cabellos de 26 recién nacidos y sus madres¹¹⁷. Seis años más tarde, los niños fueron sometidos a las pruebas de McCarthy Scales of Children Abilities. El nivel de Cd en los niños se relacionó con una disminución del rendimiento y capacidad perceptiva y motora. Los niveles de este metal en el cabello de las madres se relacionaban con rendimientos más pobres en los niños de las funciones cognitivas, perceptivas, cuantitativas y motoras. Los niveles de Pb también tenían relación con resultados menores en el rendimiento perceptivo y motor.

Mecanismos de acción

El Cd es tóxico para el SNC fetal e infantil, por vía directa e indirecta. Durante el embarazo, interfiere con la función placentaria, altera diversas enzimas y modifica la disponibilidad de nutrientes y elementos esenciales para el SNC. La exposición neonatal altera los niveles de neurotransmisores, como la norepinefrina, dopamina, serotonina y acetilcolina¹¹⁰. La exposición al Cd también está asociada con una producción incrementada de radicales libres en tejidos, lo que provoca daños en la membrana celular y cambios en una variedad de otras funciones fisiológicas. ■

Bibliografía

1. Roe D, Pease W, Florini K, Silbergeld E. Toxic ignorance: The continuing absence of basic health testing for top-selling chemicals in the United States. Washington DC: Environmental Defense Fund, 1997.
2. Tilson H. U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). Environmental influences on children, brain development & behavior conference. Nueva York: NY Academy of Medicine, mayo 1999.
3. Lin-Fu JS. Vulnerability of children to lead exposure and toxicity. N Engl J Med. 1973; 289: 1.289-1.293.
4. Needleman ID, Sewell E, Shapiro I. Subclinical lead exposure in Philadelphia school children: identification by dentine lead analysis. N Engl J Med. 1979; 290: 245-250.
5. Byers RK, Lord EE. Late effects of lead poisoning on mental development. Am J Dis Child. 1943; 66: 471-494.
6. Finkelstein Y, Markowitz M, Rosen J. Low-level lead-induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects. Brain Res Rev. 1998; 27: 168-176.
7. Needleman HL, Geiger SK, Frank R. Lead and IQ scores: a reanalysis. Science. 1985; 227: 701-704.
8. Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, Needleman H, Rabinowitz M. Longitudinal analysis of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. N Engl J Med. 1987; 316: 1.037-1.043.
9. Bellinger D, Leviton A, Allred E, Rabinowitz M. Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-age children. Environ Res. 1994; 66: 12-30.
10. Dietrich KN, Berger OG, Succop PA, Hammond PB, Bornschein RL. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. Neurotoxicol Teratol. 1993; 15: 37-44.
11. Tuthill RW. Hair lead levels related to children's classroom attention-deficit disorder. Arch Environ Health. 1996; 51: 214-220.
12. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. N Engl J Med. 1990; 322: 83-88.
13. Needleman HL, Reiss JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. Bone lead levels and delinquent behavior. JAMA. 1996; 275: 363-369.
14. Wasserman GA, Staghezza-Jaramillo B, Shrout P, Popovac D, Graziano J. The effect of lead exposure on behavior problems in preschool children. Am J Public Health. 1998; 88: 481-486.
15. Rice D. Lead-induced changes in learning. Neurotoxicol. 1993; 14: 167-178.
16. Rice DC. Developmental lead exposure: neurobehavioral consequences. En: Slikker W, Chang LW, eds. Handbook of Developmental Neurotoxicology, San Diego, CA: Academic Press, 1998.
17. Silbergeld EK. Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. FASEB J. 1992; 6: 3.201-3.206.
18. Lucchi L, Govoni S, Memo M, Missale C, Spano PF, Trabucchi M. Chronic lead exposure alters dopaminergic mechanisms in rat pituitary. Toxicol Lett. 1986; 32: 255-260.
19. Rossouw J, Offermeier J, van Rooyen JM. Apparent central neurotransmitter receptor changes induced by low-level lead exposure during different developmental phases in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1987; 91: 132-139.
20. Etzel RA, Balk SJ, eds. Handbook of Pediatrics Environmental Health. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Elk Grove Village, ILL: AAP Publ, 2003.

21. U.S. Environmental Protection Agency. Mercury Study Report to Congress. US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards and Office of Research and Development. Washington, DC, USEPA, 1997.
22. Agency for Toxic Substances Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mercury. ATSDR, U.S. Department for Human Health Services. Atlanta, GA, 1999.
23. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA, García i Castell J, Canovas Conesa A, Berbel Tornero O, et al. El pediatra y la incineración de residuos sólidos. Conceptos básicos y efectos adversos en la salud humana. *Rev Esp Pediatr.* 2001; 57: 473-490.
24. European Commission. Ambient air pollution by mercury (HG). Position paper. Office for Official Publications of the European Communities. Luxemburgo, EC, 2001.
25. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA, Marco Macián A, García i Castell J, Cánovas Conesa A, et al. Hospitales sostenibles (II). Mercurio: exposición pediátrica. Efectos adversos en la salud humana y medidas preventivas. *Rev Esp Pediatr.* 2003; 59: 274-291.
26. Ortega García JA, Ferrís Tortajada J. Plan para eliminar el mercurio de los centros sanitarios. Paediatric Environmental Health Speciality Unit Valencia. Disponible «on line» en: <http://www.pehsu.org/research/hsostenible.htm> (Consultada 12 de diciembre 2004).
27. González F, Schalscha E, Becerra J, Silva M. Mercury in a marine trophic chain. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2002; 68: 448-454.
28. National Research Council. Toxicological effects of methylmercury. A report of the Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, Board on Environmental Studies and Toxicology. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
29. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Blood and hair mercury levels in young children and women of childbearing age-United States 1999. *MMWR.* 2001; 50: 140-143.
30. US Food and Drug Administration. FDA Announces Advisory on Methylmercury in fish. January 12, 2001. FDA Talk Paper T04-01. Disponible: <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/tphgfish.html> (Consultada 19 de septiembre 2003).
31. US Food and Drug Administration. An important message for pregnant women and women of childbearing age who may become pregnant about the risks of mercury in fish. Consumer Advisory, Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. FDA, march 2001. Disponible: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/admehg.html> (Consultada 19 de enero 2004).
32. Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AESAs). Nota informativa de la AESA (17-6-04) sobre mercurio y metilmercurio en productos pesqueros. Ministerio de Sanidad y Consumo España. AESA, Madrid. 17 de junio 2004. Disponible en <http://www.aesa.msc.es> (Consultada 10 de enero de 2005).
33. WHO task group on environmental health criteria for methylmercury (IPCS/WHO). Methylmercury, Environmental Health Criteria 101. Ginebra: OMS, 1990.
34. U.S. Environmental Protection Agency. Fact Sheet: Update: National Listing of Fish and Wildlife Advisories. EPA-823-F-01-010. Office of Water, Washington, DC, USEPA 2001.
35. National Institute of Environmental Health Sciences. Scientific issues relevant to assessment of health effects from exposure to methylmercury. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Research Triangle Park, NC, 1999.
36. Moreiras O, Cuadrado C, Kumpulainen JT, Carbajal A, Ruiz-Roso B. Intake of contaminants, heavy metals and nutrients with potential toxicity via total diet in four geographical areas of Spain. FAO Regional Office for Europe, REU Technical series 49. Trace elements, natural antioxidants and contaminants in European foods and diets, Roma: FAO, 1996; 59-92.
37. Urieta I, Jalon M, Eguilero I. Food surveillance in Basque country (Spain). *Food Addit Contam.* 1996; 13: 289-352.
38. Schuhmacher M, Batiste J, Bosque MA, Domingo JL, Corbella J. Mercury concentrations in marine species from the coastal area of Tarragona Province, Spain. Dietary intake of mercury through fish and seafood consumption. *Sci Total Environ.* 1994; 156: 269-273.
39. Storelli MM, Stufferl RG, Marcotrigiano GO. Total and methylmercury residues in tuna-fish from the Mediterranean sea. *Food Addit Contam.* 2002; 19: 715-720.
40. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Aliaga Vera J, Beseler Soto B, García i Castell J, Canovas Conesa A. «Primun non nocere»: el niño ante las agresiones ambientales de la actividad pediátrica. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 375-381.
41. Clarkson TW, Friberg L, Hursh JB, Nylander M. The prediction of intake of mercury vapour from amalgams. En: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. *Biological monitoring of toxic metals.* 1.ª ed. Nueva York: Plenum Press, 1988; 342-360.
42. Jokstad A, Thomassen Y, Bye E, Clench-Aas J, Aaseth J. Dental amalgam and mercury. *Pharmacol Toxicol.* 1992; 70: 308-313.
43. Aberg B, Ekman L, Falk R, Greitz U, Persson G, Snihs JO. Metabolism of methylmercury (203-Hg) compounds in man. *Arch Environ Health.* 1969; 19: 478-484.
44. Pedersen MB, Hansen JC, Mulvad G, Pedersen HS, Gregersen M, Danscher G. Mercury accumulations in brains from populations exposed to high and low dietary levels of methylmercury. *Int J Circumpolar Health.* 1999; 58: 96-107.
45. Kakita A, Inenaga C, Sakamoto M, Takahashi H. Neuronal migration disturbance and consequent cytoarchitecture in the cerebral cortex following transplacental administration of methylmercury. *Acta Neuropathol.* 2002; 104: 409-417.
46. Rice DC, Gilbert SG. Exposure to methylmercury from birth to adulthood impairs high-frequency hearing in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992; 115: 6-10.
47. Steuerwald U, Weihe P, Jorgensen PJ, Bjerve K, Brock J, Heinzow B, et al. Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J Pediatr.* 2000; 136: 599-605.
48. Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, White RF, Jorgensen PJ, Weihe P, Debes F, et al. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 301-305.
49. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to «safe» levels of methylmercury. *Environ Res.* 1998; 77: 165-172.
50. Grandjean P, Weihe P. Neurobehavioral effects of intrauterine mercury exposure: potential sources of bias. *Environ Res.* 1993; 61: 176-183.
51. Kakita A, Wakabayashi K, Su M, Yoneoka Y, Sakamoto M, Ikuta F, et al. Intrauterine methylmercury intoxication. Consequence of the inherent brain lesions and cognitive dysfunction in maturity. *Brain Res.* 2000; 877: 322-330.
52. Grandjean P, Weihe P, Nielsen JB. Methylmercury: significance of intrauterine and postnatal exposures. *Clin Chem.* 1994; 40: 1.395-1.400.
53. Harada H. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology.* 1978; 18: 285-288.
54. Uchino M, Tanaka Y, Ando Y, Yonehara T, Hara A, Mishima I, et al. Neurologic features of chronic Minamata disease (organic

- mercury poisoning) and incidence of complications with aging. *J Environ Sci Health*. 1995; 30: 699-715.
55. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood MR, et al. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*. 1974; 54: 587-595.
 56. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood M. Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. *Am J Dis Child*. 1976; 130: 1.070-1.078.
 57. Marsh D. Fetal methylmercury poisoning: new data on clinical and toxicologic aspects. *Trans Am Neurol Assoc*. 1977; 102: 69-71.
 58. Marsh DO, Myers GJ, Clarkson TW, Amin-Zaki L, Tikriti S, Majeed MA. Fetal methylmercury poisoning: clinical and toxicological data on 29 cases. *Ann Neurol*. 1980; 7: 348-353.
 59. Marsh DO, GJ Myers, Clarkson TW, Amin-Zaki L, Tikriti S, Majeed MA, et al. Dose-response relationship for human fetal exposure to methylmercury. *Clin Toxicol*. 1981; 18: 1.311-1.318.
 60. Elhassani SB. The many faces of methylmercury poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1982; 19: 875-906.
 61. Clarkson TW, Amin-Zaki L, Al-Tikriti SK. An outbreak of methylmercury poisoning due to consumption of contaminated grain. *Fed Proc*. 1976; 35: 2.395-2.399.
 62. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood MR. Studies of infants postnatally exposed to methylmercury. *J Pediatr*. 1974; 85: 81-84.
 63. Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methylmercury: an application of single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res*. 1989; 49: 318-332.
 64. Shipp AM, Gentry PR, Lawrence G, Van Landingham C, Covington T, Clewell HJ, et al. Determination of a site-specific reference dose for methylmercury for fish-eating populations. *Toxicol Ind Health*. 2000; 16: 335-438.
 65. Grandjean P, White RF, Sullivan K, Debes F, Murata K, Otto DA, et al. Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. *Neurotoxicol Teratol*. 2001; 23: 141-146.
 66. Palumbo DR, Cox C, Davidson PW, Myers GJ, Choi A, Shamlaye C, et al. The Tagum study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infants' hair. *Pediatrics*. 2000; 106: 774-781.
 67. Grandjean P, Weihe P, White R, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997; 19: 417-428.
 68. Cernichiari E, Clarkson TW. Association between prenatal exposure to methylmercury and cognitive functioning in Seychellois children: a reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the main cohort study. *Environ Res*. 2000; 84: 81-88.
 69. Axtell CD, Cox C, Myers GJ, Davidson PW, Choi AL, Cernichiari E, et al. Association between methylmercury exposure from fish consumption and child development at five and a half years of age in the Seychelles Child Development Study: an evaluation of nonlinear relationships. *Environ Res*. 2000; 84: 71-80.
 70. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, et al. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicol*. 1995; 116: 677-688.
 71. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA*. 1998; 280: 701-707.
 72. Budtz-Jorgensen E, Keiding N, Grandjean P, White R, Weihe P. Methylmercury neurotoxicity independent of PCB exposure. *Environ Health Perspect*. 1999; 107: A236-A237.
 73. Bemis JC, Seegal RF. Polychlorinated biphenyls and methylmercury act synergistically to reduce rat brain dopamine content in vitro. *Environ Health Perspect*. 1999; 107: 879-885.
 74. Stewart P. PCBs/methylmercury: The Oswego study. Reported at: Children's Health and the Environment: Mechanisms and Consequences of Developmental Neurotoxicology. Little Rock, AR, october 1999.
 75. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol*. 2001; 23: 305-317.
 76. Davidson PW, Palumbo D, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Sloane-Reeves J, et al. Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Environ Res*. 2000; 84: 1-11.
 77. Myers GJ, Davidson PW, Palumbo D, Shamlaye C, Cox C, Cernichiari E, et al. Secondary analysis from the Seychelles Child Development Study: the child behavior checklist. *Environ Res*. 2000; 84: 12-19.
 78. Sørensen N, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology*. 1999; 10: 370-375.
 79. U.S. General Accounting Office. Reproductive and developmental toxicants: regulatory actions provide uncertain protections. Washington, DC, GAO/PEMD-92-3, 1991.
 80. Institute of Medicine. Committee on Evaluation of the Safety of Fishery Products, Food and Nutrition Board. Seafood safety. Washington: National Academy of Sciences, 1991.
 81. Batista J, Schuhmacher M, Domingo JL, Corbella J. Mercury in hair for a child population from Tarragona Province, Spain. *Sci Total Environ*. 1996; 193: 143-148.
 82. McKeown-Eyssen GE, Ruedy J, Neims A. Methyl mercury exposure in Northern Quebec II. Neurologic findings in children. *Am J Epidemiol*. 1983; 118: 470-479.
 83. Marsh DO, Turner MD, Smith JC, Allen P, Richdale N. Fetal methylmercury study in a Peruvian fish-eating population. *Neurotoxicology*. 1995; 16: 717-726.
 84. Crump KS, Kjellstrom T, Shipp AM. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal*. 1998; 18: 701-713.
 85. Murata K, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Anal*. 2002; 22: 465-474.
 86. Srikumar TS, Kallgard A, Lindeberg S, Ockerman PA, Akesson B. Trace element concentrations in hair of subjects from two South Pacific Islands, Atafu (Tokelau) and Kitava (Papua New Guinea). *J Trace Elem Electrol Health Dis*. 1994; 8: 21-26.
 87. Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, et al. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol*. 1999; 21: 343-348.
 88. Barceloux DG. Manganese. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37: 293-307.

89. Greger JL, Davis CD, Suttie JW, Lyle BJ. Intake, serum concentrations, and urinary excretion of manganese by adult males. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 457-461.
90. Dorner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, et al. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast milk and adapted cow's milk formula. *Br J Nutrition.* 1989; 61: 559-572.
91. Lonnerdal B. Nutritional aspects of soy formula. *Acta Pediatr Esp.* 1994; 402: 105-108.
92. Tjalve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacol Toxicol.* 1996; 79: 347-356.
93. Cotzias GC, Horiuchi K, Fuenzalida S, Mena I. Chronic manganese poisoning: clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology.* 1968; 18: 376-382.
94. Mena I. The role of manganese in human disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1974; 4: 487-489.
95. Laskey JW, Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD. Effects of chronic manganese (Mn3O4) exposure on selected reproductive parameters in rats. *J Toxicol Environ Health.* 1982; 8: 677-687.
96. Boyes WK, Miller DB. A review of rodent models of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicol.* 1998; 19: 468.
97. Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Belanger S, Baldwin M, et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res.* 1994; 64: 151-180.
98. Iregren A. Using psychological tests for the early detection of neurotoxic effects of low level manganese exposure. *Neurotoxicol.* 1994; 15: 671-678.
99. Collipp PJ, Chen SY, Maitinsky S. Manganese in infant formulas and learning disability. *Ann Nutri Metab.* 1983; 27: 488-494.
100. Pihl RO, Parkes M. Hair element content in learning disabled children. *Science.* 1977; 198: 204-206.
101. Crinella FM, Cordova EJ, Ericson JE. Manganese, aggression, and attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurotoxicol.* 1998; 19: 468-469.
102. He P, Liu DH, Zhang GQ. Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior. *Chin J Prev Med.* 1994; 28: 216-218.
103. Zhang G, Liu D, He P. Effects of manganese on learning abilities in school children. *Chin J Prev Med.* 1995; 29: 156-158.
104. Singh J, Husain R, Tandon SK, Seth PK, Chandra SV. Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. *Environ Physiol Biochem.* 1974; 4: 16-23.
105. Tagliaferro P, Ramos AJ, López EM, et al. Comparative neurotoxic effects of serotonin depletion in adult and neonatal rat brain. *Neurotoxicol.* 1998; 19: 473.
106. Pahren HR, Lucas JB, Ryan JA, Dotson GK. Health risks associated with land application of municipal sludge. *J Water Pollut Control Fed.* 1979; 51: 1.588-1.598.
107. Babish JG, Stoewsand GS, Scarlett Krantz JM, Boyd JN, Ahrens VD, Lisk DJ. Toxicologic studies associated with the agricultural use of municipal sewage sludge and health effects among sewage treatment plant workers. *Reg Toxicol Pharmacol.* 1984; 4: 305-321.
108. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Case Studies in Environmental Medicine: Cadmium Toxicity, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, ATSDR, Junio, 1990.
109. Hastings L, Miller ML. Developmental neurotoxicity of cadmium. En: Slikker W, Chang LW, eds. *Handbook of Developmental Neurotoxicology*, Academic Press, 1998.
110. Hastings L, Miller ML. Developmental neurotoxicity of cadmium. En: Slikker W, Chang LW, eds. *Handbook of Developmental Neurotoxicology*, Academic Press, 1998.
111. Baranski B, Stetkiewicz I, Sitarek K, Szymczak W. Effects of oral, subchronic cadmium exposure on fertility, prenatal and postnatal progeny development in rats. *Arch Toxicol.* 1983; 54: 297-302.
112. Baranski B. Effect of maternal cadmium exposure on postnatal development and tissue cadmium, copper, and zinc concentrations in rats. *Arch Toxicol.* 1986; 58: 255-260.
113. Lehotzky K, Ungvary G, Polinak D, Kiss A. Behavioral deficits due to prenatal exposure to cadmium chloride in CFY rat pups. *Neurotoxicol Teratol.* 1990; 12: 169-172.
114. Pelletier M, Satinder K. Low-level cadmium exposure increases one-way avoidance in juvenile rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1991; 13: 657-662.
115. Pihl RO, Parkes M. Hair element content in learning disabled children. *Science.* 1977; 198: 204-206.
116. Thatcher RW, Lester ML, McAlaster, Horst R. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. *Arch Environ Health.* 1982; 37: 159-166.
117. Bonithon-Kopp C, Huel G, Moreau T, Wendling R. Prenatal exposure to lead and cadmium and psychomotor development of the child at 6 years. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1986 ;8: 307-310.