



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en
Enfermería Clínica y Comunitaria

Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial en preescolares

Tesis doctoral
Gema Gallego Viñas

Dirección de tesis:
Dr. Ferran Ballester Díez
Dra. Sabrina Llop Pérez

Valencia, septiembre de 2019



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Ferran Ballester Diez, doctor en Medicina y profesor titular de la Universitat de València, y M. Sabrina Llop Pérez, doctora en Salud Pública

CERTIFICAN

Que Gema Gallego Viñas, licenciada en Química por la Universitat de València, ha realizado su tesis doctoral bajo nuestra dirección con el título de “Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial en preescolares”. Una vez revisado el presente trabajo, consideramos que reúne las condiciones para ser presentado y defendido como TESIS DOCTORAL.

Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el presente certificado.

En Valencia, a 25 de septiembre de 2019

Fdo.: Dr. Ferran Ballester Diez

Fdo.: Dra. Sabrina Llop Pérez

*A mi gran familia,
por ayudarme a llegar hasta aquí*

Agradecimientos

Este trabajo, como todas las tesis doctorales, ha conllevado un gran esfuerzo por parte de la autora. Pero este esfuerzo habría sido inerte sin la participación de muchas otras personas a las que he intentado expresar mi gratitud siempre que he tenido ocasión. Quisiera agradecer su ayuda una vez más.

En primer lugar, a todo el equipo de investigación de Valencia del Proyecto INMA (Ferran, Sabrina, M^a José, Amparo F, Marisa, Raquel, Olga, Carmen, Mario, Amparo C, Llúcia, Andrea, Tatiana y otras personas con las que ocasionalmente he coincidido).

Muchísimas gracias por la oportunidad de trabajar y aprender de vosotros. Sois unos profesionales excepcionales. Gracias por enseñarme a leer, a interpretar y a escribir ciencia (aún me queda mucho que aprender), y a pelear cada dato como si fuera único. Gracias por transmitirme las buenas prácticas en investigación, por respetar escrupulosamente los principios y la ética en la investigación, por no dejarme caer en el sensacionalismo de los resultados y el encanto de la estadística sin base epidemiológica detrás.

Muchísimas gracias por el ambiente de cooperación y trabajo en equipo que desprendéis. Sois una gran familia que no se encuentra fácilmente. Gracias por hacerme sentir como una más del grupo desde el primer día que pisé el despacho. Por animarme a continuar pese a las dificultades. Por compartir conmigo alegrías y preocupaciones. Por las risas durante las comidas y los congresos. Por contar conmigo para las actividades extralaborales, aunque me haya podido sumar a pocas. Y por el chocolate. A Amparo Ferrero, porque gracias a ti empecé esta aventura. A Marisa, Carmen, Olga y especialmente a Mario, muchas gracias por ayudarme con la estadística. Espero ansiosa un nuevo curso porque sois unos docentes geniales.

Muchísimas gracias, en especial, a mis directores de tesis: A Ferran y a Sabrina, muchas gracias por confiar en mí desde el primer día. Por vuestra disponibilidad total, por ayudarme con mis lagunas de conocimiento, por vuestra paciencia con mis múltiples dudas e inseguridades, por vuestras críticas siempre constructivas, por acompañarme en los buenos y en los malos momentos y por vuestros ánimos.

No sois conscientes de lo importantes que habéis sido para mí en esta etapa de mi vida. Me considero muy afortunada de que nuestros caminos se hayan cruzado estos años.

A otros investigadores del Proyecto INMA, especialmente a los grupos de Alicante, Sabadell y Asturias, por permitirme utilizar parte de su trabajo para realizar este estudio.

A las familias INMA, por su desinteresada participación. Sin ciencia no hay futuro.

A todas aquellas personas de la Universitat de València que, de un modo u otro, han facilitado mi progresión:

Al profesorado del Máster de Salud Pública y Gestión Sanitaria, en especial a aquéllos que despertaron en mí el interés por la Epidemiología y la Salud Ambiental, materias absolutamente desconocidas por mí hasta entonces.

A la Comisión de Doctorado de la Facultad de Enfermería y Podología, por admitirme en su Programa y por facilitarme formación tan útil para las necesidades que he tenido durante estos años.

A M^a Ángeles Berjillos Córdoba y a Eduardo Sanjuán Nebot, administrativos del Programa de Doctorado, por hacer los trámites más fáciles y estar atentos durante todo el proceso.

A las profesoras Dra. Francisca Abad García y Aurora González Teruel, del Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, y a Rosario García García, de la biblioteca de Ciencias de la Salud, por su amabilidad, disponibilidad y consejos sobre el manejo de documentación científica, búsquedas bibliográficas, manejo de bases de datos, consecución de material,...

A mis compañeros y compañeras de trabajo de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública. Gracias por compartir conmigo alegrías y penas durante estos años.

En primer lugar, a Ángela Torres. Muchas gracias por confiar en mí y por ayudarme a superar el bache en el camino (eternamente agradecida).

A Encarna Santolaria, por mostrarme su confianza en el día a día y, sobre todo, por ayudarme a ponerme en contexto.

Al Dr. Francisco Cuenca, por su amistad incondicional (no cambies nunca).

A Jesús, Juan, Julio, Begoña, José Manuel y Pilar por animarme a terminar la tesis y confiar en que lo conseguiría.

A mis *amigos y amigas*, que os lo he puesto muy difícil estos años. Gracias por esperarme. Gracias por sacarme de vez en cuando, lo que me he dejado. Gracias por recordarme lo importante en la vida. No echaré en falta eso de... ¿cómo lo llevas? ¿qué te falta? ¿cuándo entregas?. Muchas gracias por todas las veces que, sin pedirlo, me habéis ofrecido ayuda.

Y dejo para el final el pilar principal que ha hecho posible que este trabajo se materialice: mi familia.

A mis padres, que me enseñaron el valor de la curiosidad, del aprendizaje continuo, del esfuerzo y la indescriptible sensación del trabajo realizado. Muchas gracias por estar ahí siempre, por facilitarme el camino, el diario y el que vosotros no pudisteis andar. A mis suegros, por ser como sois, personas cariñosas, respetuosas y siempre dispuestas a ayudar. Muchas gracias por disculpar mis incontables ausencias.

A mis padres, suegros y hermanos, muchísimas gracias por darme la tranquilidad que necesitaba para seguir adelante. Gracias por ocuparos de los míos en mi ausencia.

A Javi, por su infinita paciencia conmigo, por regalarme su tiempo, por ayudarme en todo lo posible y por compartir nuestras vidas. A Álvaro, por conocerme y aconsejarme tan bien, por hacerme crecer y aprender todos los días. A Alicia, por su imborrable sonrisa y contagiosa expresión de felicidad. Muchas gracias por esos ratos que te reconectan con la realidad y te hacen ver la importancia de los pequeños momentos.

Resumen

Antecedentes y objetivos

Según la Organización Mundial de la Salud, el mercurio es uno de los diez principales productos químicos o grupos de productos que son motivo de preocupación para la salud pública. La presión arterial sistólica elevada es el principal factor de riesgo de enfermedad y muerte por cualquier causa, y es modificable. La investigación en modelos animales ha encontrado elevaciones en la presión arterial sistólica tras exposiciones a metilmercurio, la forma química del mercurio más tóxica. En población adulta se ha encontrado una relación dosis-respuesta entre la exposición postnatal a mercurio y el riesgo de hipertensión arterial, no lineal, con un cambio de tendencia alrededor de 3 µg/g de cabello. No se dispone todavía de estudios que evalúen los efectos de la exposición prenatal a mercurio en la presión arterial durante la edad adulta. Los estudios previos en población infantil han mostrado resultados inconsistentes, tanto en exposiciones prenatales como postnatales.

El objetivo general de esta tesis ha sido evaluar la relación entre exposición prenatal y postnatal a mercurio y la presión arterial en niños de 4 años de tres cohortes del Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA), así como el papel de posibles confusores, modificadores de efecto y la forma de esta relación.

Metodología

Esta tesis doctoral consta de dos trabajos. En primer lugar, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica existente sobre la relación entre la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica. Con posterioridad se evaluó la relación entre la exposición prenatal y postnatal a mercurio y la presión arterial a los cuatro años en niños y niñas del Proyecto INMA.

Para la revisión sistemática se buscaron estudios observacionales en 6 bases de datos (PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs e Índice Médico Español), en idiomas inglés, francés y castellano, publicados hasta el 31 de enero de 2019, según una estrategia de búsqueda previamente definida. También se buscaron tesis doctorales de libre acceso en el repositorio www.oatd.org. Se seleccionaron los estudios en base a criterios de inclusión previamente descritos. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios primarios utilizando un instrumento *ad hoc*.

La población incluida en el segundo trabajo de esta tesis consistió en 1295 niños y niñas de 4 años participantes de las cohortes de Asturias, Sabadell y Valencia del estudio Proyecto INMA. Se evaluó la exposición a mercurio en sangre de cordón umbilical (exposición prenatal) y en cabello a los 4 años (exposición postnatal), excepto en la cohorte de Asturias en la que sólo se dispuso de datos sobre la exposición prenatal. Se determinó la presión arterial en consulta en una visita a los 4 años de edad mediante dispositivos oscilométricos, según protocolos preestablecidos en cada cohorte. Se realizó una medida de presión arterial en las cohortes de Asturias y Sabadell y hasta tres medidas en la cohorte de Valencia. Se recabó información sobre características antropométricas, sociodemográficas, dietéticas, de estilo de vida y clínicas en distintos momentos a lo largo del seguimiento desde la etapa prenatal, mediante exploraciones físicas, cuestionarios, escalas y registros clínicos. Se midió la exposición prenatal a bifenilos policlorados (PCB 138, PCB 153 y PCB 180) en sangre de la madre en el primer trimestre de gestación. Tras la transformación logarítmica de las variables exposición a mercurio y presión arterial, se construyeron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre la exposición prenatal y postnatal a mercurio y la presión arterial a los 4 años. Los modelos se ajustaron por variables antropométricas, sociodemográficas, ambientales y de ingesta dietética. Se examinó la interacción del sexo, del consumo de pescado (materno y del niño) y de la exposición prenatal a bifenilos policlorados en la relación entre mercurio y presión arterial. Se evaluó la forma de la relación mediante modelos aditivos generalizados. Se realizó un análisis de sensibilidad con datos de medidas repetidas de la presión arterial procedentes de la cohorte de Valencia.

Resultados

En la revisión sistemática de la literatura científica se identificaron nueve artículos relativos a cinco estudios de cohortes, un estudio de casos-controles y dos estudios transversales. El mercurio se analizó en diferentes matrices y periodos de exposición. Los artículos publicados inicialmente, entre 1996 y 2012, incluyeron poblaciones con un nivel de exposición considerado como muy elevado para población general (entre 30 y 35 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón umbilical y/o 4-8 $\mu\text{g/g}$ de cabello). Los artículos publicados entre 2014 y 2018 evaluaron poblaciones con niveles de exposición sustancialmente inferiores (de forma aproximada, un orden de magnitud menor). Cuatro artículos evaluaron la exposición prenatal, dos evaluaron simultáneamente la exposición prenatal y postnatal y tres la exposición postnatal. La presión arterial se midió de acuerdo a diferentes protocolos. La asociación entre mercurio y presión arterial se ajustó por diferentes covariables en cada estudio. Cuatro

artículos encontraron una asociación positiva significativa entre la exposición crónica a mercurio y presión arterial en niños o adolescentes. De esos cuatro, tres de ellos evaluaron la exposición prenatal. Uno de los seis artículos que evaluaron la interacción por sexo encontró efectos de la exposición prenatal a mercurio en la presión arterial solo en adolescentes varones. Tres artículos (dos estudios) examinaron la forma de la relación, encontrando una relación lineal positiva hasta exposiciones prenatales de aproximadamente 10 µg/L de sangre de cordón y un aplanamiento en niveles de exposición superiores.

En la evaluación de la relación entre exposición a mercurio y presión arterial en 1295 niños y niñas de 4 años del Proyecto INMA (segundo trabajo de esta tesis), se encontró que las medias geométricas (intervalo de confianza 95%) de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años fueron 9,2 µg/L (8,8-9,7) y 1,0 µg/g (0,9-1,0) respectivamente. La media geométrica (intervalo de confianza 95%) de la primera medida válida de la presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD) a la edad de 4 años fue 100,4 (100,0-101,1)/63,2 (62,5-64,0) mmHg. En la cohorte de Valencia la media geométrica de la primera, segunda y tercera medidas de PAS/PAD fue 101,5 (100,2-102,8)/64,1 (62,9-65,4) mmHg, 99,0 (97,5-100,5)/61,8 (60,3-63,3) mmHg y 96,3 (94,5-98,1)/58,0 (56,3-59,8) mmHg respectivamente. Tras ajustar por covariables, la exposición prenatal a mercurio se relacionó de forma inversa con la PAS ($\beta = (-0,0001)$, IC95% $(-0,0140;0,0138)$) y de forma directa con la PAD ($\beta=0,0040$, IC95% $(-0,0175; 0,0255)$), sin alcanzar la significación estadística. La exposición postnatal a mercurio se relacionó de forma inversa y no significativa con la PAS ($\beta = (-0,0078)$, IC95% $(-0,0194;0,0038)$) y con la PAD ($\beta=(-0,0028)$, IC95% $((-0,0206);0,0150)$). La evaluación simultánea de la exposición prenatal y postnatal a mercurio reforzó la relación inversa del mercurio prenatal con la PAS ($\beta=(-0,0062)$, IC95% $(-0,0232;0,0108)$) y con la PAD ($\beta=(-0,0072)$, IC95% $(-0,0340;0,0195)$), así como la relación inversa del mercurio postnatal con la PAS ($\beta=(-0,0081)$, IC95% $(-0,0216; 0,0054)$) y con la PAD ($\beta=(-0,0085)$, IC95% $(-0,0297;0,0128)$). El consumo materno de pescado durante la gestación así como la exposición prenatal a bifenilos policlorados actuaron como confusores en la relación entre mercurio prenatal y presión arterial. No se encontró ninguna modificación del efecto del mercurio en la presión arterial por sexo, consumo materno de pescado, consumo de pescado por parte del niño ni exposición prenatal a bifenilos policlorados. En cuanto a la forma de la relación, el mejor ajuste fue un modelo lineal, compatible con la ausencia de asociación entre mercurio, prenatal y postnatal, y la presión arterial, sistólica y diastólica, a los 4 años.

En el análisis de sensibilidad posterior se encontró una modesta asociación inversa significativa entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial sistólica ($\beta=(-0,0349)$,

IC95% (-0,0688;-0,0009)) y diastólica (β =(-0,0663), IC95% (-0,1248;-0,0078)). Esta asociación inversa se mantuvo al ajustar adicionalmente por la exposición postnatal a mercurio, marginalmente significativa con la PAS (β =(-0,0335), IC95% (-0,0704;0,0034)) y de forma significativa con la PAD (β =(-0,0675), IC95% (-0,1308;-0,0043)). En cuanto a la exposición postnatal a mercurio, se relacionó de forma inversa y no significativa con la PAS (β =(-0,0095), IC95% (-0,0346;0,0156)) y con la PAD (β =(-0,0155), IC95% (-0,0571; 0,0261)). El ajuste adicional por la exposición prenatal a mercurio debilitó la relación entre mercurio postnatal y presión arterial sistólica (β =(-0,0027), IC95% (-0,0324;0,0269)) y diastólica (β =0,0006, IC95% (0,503;0,0514)). En general, en el análisis de sensibilidad la imprecisión de las estimaciones de efecto aumentó al reducirse considerablemente la potencia estadística de los modelos.

Se encontró que, aun en caso de existir una asociación, la magnitud de efecto es pequeña y su significación clínica en la infancia es incierta.

Conclusiones

Los niños y las niñas de nuestro estudio presentaron unos niveles elevados de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años, situándose en niveles intermedios entre los estudios previos que evaluaron la asociación entre mercurio y presión arterial. Los niveles de exposición prenatal en nuestro estudio son relativamente elevados en comparación con otras evaluaciones de exposición actuales, especialmente en comparación con otras poblaciones europeas.

Los resultados de nuestro estudio apoyan la idea de que la utilización de la primera medida o de la media de la segunda y tercera medida de presión arterial es un factor importante a considerar en los estudios que utilicen la presión arterial como variable resultado, pudiendo alterar el sentido de las asociaciones estudiadas y por tanto las decisiones en salud. Se obtuvieron medidas de presión arterial cada vez más bajas en medidas repetidas dentro de la misma visita en niños de 4 años, de forma consistente con la evidencia previa.

Los resultados de nuestro estudio no permitirían apoyar la existencia de una asociación entre la exposición prenatal y postnatal a mercurio y la presión arterial a los 4 años de edad. Los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad parecen sugerir que el periodo fetal sería el más vulnerable a la exposición, aunque deben considerarse con extrema cautela por la imprecisión de las medidas y falta de potencia estadística.

Nuestro estudio sugiere que el consumo materno de pescado durante la gestación y la exposición prenatal a bifenilos policlorados confunden la relación entre mercurio prenatal y

presión arterial. El consumo de pescado en el último año por parte del niño no se relacionó con su presión arterial a los 4 años. No se encontraron modificaciones de efecto por sexo en ninguna de las relaciones estudiadas. La forma de la relación fue compatible con la ausencia de asociación.

Todavía existen pocos estudios que evalúen la exposición a mercurio en etapas tempranas de la vida, en un amplio rango de exposiciones, y su relación con la presión arterial durante la edad pediátrica. Los estudios publicados hasta la fecha han mostrado resultados inconsistentes. Los diseños son muy heterogéneos, dificultando su comparabilidad y el establecimiento de conclusiones acerca de una posible asociación. La investigación adicional está justificada y se deberían considerar aspectos como la mejora de la evaluación de la exposición a mercurio y de la medición de la presión arterial, la inclusión de nuevos factores de riesgo identificados como posibles confusores de la asociación, el abordaje integral de las exposiciones ambientales y aspectos genéticos y epigenéticos, así como el seguimiento de las cohortes de nacimiento existentes en distintos momentos del desarrollo, como la adolescencia y la etapa del adulto joven.

Resum

Antecedents i objectius

Segons l'Organització Mundial de la Salut, el mercuri és un dels deu principals productes químics o grups de productes que són motiu de preocupació per a la salut pública. La pressió arterial sistòlica elevada és el principal factor de risc de malaltia i mort per qualsevol causa, i és modificable. La investigació en models animals ha trobat elevacions en la pressió arterial sistòlica després d'exposicions a metilmercuri, la forma química del mercuri més tòxica. En població adulta s'ha trobat una relació dosi-resposta entre l'exposició postnatal a mercuri i el risc d'hipertensió arterial, no lineal, amb un canvi de tendència al voltant de 3 µg/g de cabell. No es disposa encara d'estudis que avaluen els efectes de l'exposició prenatal a mercuri en la pressió arterial durant l'edat adulta. Els estudis previs en població infantil han mostrat resultats inconsistents, tant en exposicions prenatales com postnatales.

L'objectiu general d'aquesta tesi ha sigut avaluar la relació entre exposició prenatal i postnatal a mercuri i la pressió arterial en xiquets i xiquetes de 4 anys de tres cohorts del Projecte Infància i Medi Ambient (INMA), així com el paper de possibles confusors, modificadors d'efecte i la forma d'aquesta relació.

Metodologia

Aquesta tesi doctoral consta de dos treballs. En primer lloc, es va realitzar una revisió sistemàtica de la literatura científica existent sobre la relació entre l'exposició crònica a mercuri i la pressió arterial en l'edat pediàtrica. Amb posterioritat es va avaluar la relació entre l'exposició prenatal i postnatal a mercuri i la pressió arterial als quatre anys en xiquets i xiquetes del Projecte INMA.

Per a la revisió sistemàtica es van buscar estudis observacionals en 6 bases de dades (PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs i Índex Mèdic Espanyol), en idiomes anglès, francès i castellà, publicats fins al 31 de gener de 2019, segons una estratègia de cerca prèviament definida. També es van buscar tesis doctorals de lliure accés en el repositori www.oatd.org. Es van seleccionar els estudis sobre la base de criteris d'inclusió prèviament descrits. Es va avaluar el risc de biaix dels estudis primaris utilitzant un instrument *ad hoc*.

La població inclosa en el segon treball d'aquesta tesi va consistir en 1295 xiquets i xiquetes de 4 anys participants de les cohorts d'Astúries, Sabadell i València de l'estudi Projecte INMA. Es va avaluar l'exposició a mercuri en sang de cordó umbilical (exposició prenatal) i en cabell

als 4 anys (exposició postnatal), excepte en la cohort d'Astúries en la qual només es va disposar de dades sobre l'exposició prenatal. Es va determinar la pressió arterial en consulta en una visita als 4 anys d'edat mitjançant dispositius oscilomètrics, segons protocols preestablits en cada cohort. Es va realitzar una mesura de pressió arterial en les cohorts d'Astúries i Sabadell i fins a tres mesures en la cohort de València. Es va recollir informació sobre característiques antropomètriques, sociodemogràfiques, dietètiques, d'estil de vida i clíniques en diferents moments al llarg del seguiment des de l'etapa prenatal, mitjançant exploracions físiques, qüestionaris, escales i registres clínics. Es va mesurar l'exposició prenatal a bifenils policlorats (PCB 138, PCB 153 i PCB 180) en sang de la mare en el primer trimestre de gestació. Després de la transformació logarítmica de les variables exposició a mercuri i pressió arterial, es van construir models de regressió lineal múltiple per a avaluar la relació entre l'exposició prenatal i postnatal a mercuri i la pressió arterial als 4 anys. Els models es van ajustar per variables antropomètriques, sociodemogràfiques, ambientals i d'ingesta dietètica. Es va examinar la interacció del sexe, del consum de peix (matern i del xiquet) i de l'exposició prenatal a bifenils policlorats en la relació entre mercuri i pressió arterial. Es va avaluar la forma de la relació mitjançant models additius generalitzats. Es va realitzar una anàlisi de sensibilitat amb dades de mesures repetides de la pressió arterial procedents de la cohort de València.

Resultats

En la revisió sistemàtica de la literatura científica es van identificar nou articles relatius a cinc estudis de cohorts, un estudi de casos-controles i dos estudis transversals. El mercuri es va analitzar en diferents matrius i períodes d'exposició. Els articles publicats inicialment, entre 1996 i 2012, van incloure poblacions amb un nivell d'exposició considerat com molt elevat per a població general (entre 30 i 35 µg/L de sang de cordó umbilical i/o 4-8 µg/g de cabell). Els articles publicats entre 2014 i 2018 van avaluar poblacions amb nivells d'exposició substancialment inferiors (de forma aproximada, un ordre de magnitud menor). Quatre articles van avaluar l'exposició prenatal, dues van avaluar simultàniament l'exposició prenatal i postnatal i tres l'exposició postnatal. La pressió arterial es va mesurar d'acord amb diferents protocols. L'associació entre mercuri i pressió arterial es va ajustar per diferents covariables en cada estudi. Quatre articles van trobar una associació positiva significativa entre l'exposició crònica a mercuri i pressió arterial en xiquets o adolescents. D'aqueixos quatre, tres d'ells van avaluar l'exposició prenatal. Un dels sis articles que van avaluar la interacció per sexe va trobar efectes de l'exposició prenatal a mercuri en la pressió arterial no més en adolescents homes.

Tres articles (dos estudis) van examinar la forma de la relació, trobant una relació lineal positiva fins a exposicions prenatales d'aproximadament 10 µg/L de sang de cordó i un aplanament en nivells d'exposició superiors.

En l'avaluació de la relació entre exposició a mercuri i pressió arterial en 1295 xiquets i xiquetes de 4 anys del Projecte INMA (segon treball d'aquesta tesi), es va trobar que les mitjanes geomètriques (interval de confiança 95%) de mercuri en sang de cordó umbilical i en cabell als 4 anys van ser 9,2 µg/L (8,8-9,7) i 1,0 µg/g (0,9-1,0) respectivament. La mitjana geomètrica (interval de confiança 95%) de la primera mesura vàlida de la pressió arterial sistòlica/diastòlica (PAS/PAD) a l'edat de 4 anys va ser 100,4 (100,0-101,1)/63,2 (62,5-64,0) mmHg. En la cohort de València la mitjana geomètrica (IC95%) de la primera, segona i tercera mesures de PAS/PAD va ser 101,5 (100,2-102,8)/64,1 (62,9-65,4) mmHg, 99,0 (97,5-100,5)/61,8 (60,3-63,3) mmHg i 96,3 (94,5-98,1)/58,0 (56,3-59,8) mmHg respectivament. Després d'ajustar per covariables, l'exposició prenatal a mercuri es va relacionar de forma inversa amb la PAS ($\beta = (-0,0001)$, IC95% (-0,0140;0,0138)) i de forma directa amb la PAD ($\beta = 0,0040$, IC95% (-0,0175;0,0255)), sense aconseguir la significació estadística. L'exposició postnatal a mercuri es va relacionar de forma inversa i no significativa amb la PAS ($\beta = (-0,0078)$, IC95% (-0,0194;0,0038)) i amb la PAD ($\beta = (-0,0028)$, IC95% ((-0,0206);0,0150)). L'avaluació simultània de l'exposició prenatal i postnatal a mercuri va reforçar la relació inversa del mercuri prenatal amb la PAS ($\beta = (-0,0062)$, IC95% (-0,0232;-0,0108)) i amb la PAD ($\beta = (-0,0072)$, IC95% (-0,0340;-0,0195)), així com la relació inversa del mercuri postnatal amb la PAS ($\beta = (-0,0081)$, IC95% (-0,0216;-0,0054)) i amb la PAD ($\beta = (-0,0085)$, IC95% (-0,0297;-0,0128)). El consum matern de peix durant la gestació així com l'exposició prenatal a bifenils policlorats van actuar com confusors en la relació entre mercuri prenatal i pressió arterial. No es va trobar cap modificació de l'efecte del mercuri en la pressió arterial per sexe, consum matern de peix, consum de peix per part del xiquet ni exposició prenatal a bifenils policlorats. Quant a la forma de la relació, el millor ajust va ser un model lineal, compatible amb l'absència d'associació entre mercuri, prenatal i postnatal, i la pressió arterial, sistòlica i diastòlica, als 4 anys.

En l'anàlisi de sensibilitat posterior es va trobar una modesta associació inversa significativa entre l'exposició prenatal a mercuri i la pressió arterial sistòlica ($\beta = (-0,0349)$, IC95% (-0,0688;-0,0009)) i diastòlica ($\beta = (-0,0663)$, IC95% (-0,1248;-0,0078)). Aquesta associació inversa es va mantindre en ajustar addicionalment per l'exposició postnatal a mercuri, marginalment significativa amb la PAS ($\beta = (-0,0335)$, IC95% (-0,0704;0,0034)) i de forma significativa amb la PAD ($\beta = (-0,0675)$, IC95% (-0,1308;-0,0043)). Quant a l'exposició postnatal a mercuri, es va relacionar de forma inversa i no significativa amb la PAS ($\beta = (-0,0095)$, IC95% (-0,0346;0,0156)) i

amb la PAD ($\beta=(-0,0155)$, IC95% (-0,0571; 0,0261)). L'ajust addicional per l'exposició prenatal a mercuri va afeblir la relació entre mercuri postnatal i pressió arterial sistòlica ($\beta=(-0,0027)$, IC95% (-0,0324;0,0269)) i diastòlica ($\beta=0,0006$, IC95% (-0,0503; 0,0514)). En general, en l'anàlisi de sensibilitat la imprecisió de les estimacions d'efecte va augmentar en reduir-se considerablement la potència estadística dels models.

Es va trobar que, fins i tot en cas d'existir una associació, la magnitud d'efecte és xicoteta i la seua significació clínica en la infància és incerta.

Conclusions

Els xiquets i les xiquetes del nostre estudi van presentar uns nivells elevats de mercuri en sang de cordó umbilical i en cabell als 4 anys, situant-se en nivells intermedis entre els estudis previs que van avaluar l'associació entre mercuri i pressió arterial. Els nivells d'exposició prenatal en el nostre estudi són relativament elevats en comparació amb altres avaluacions d'exposició actuals, especialment en comparació amb altres poblacions europees.

Els resultats del nostre estudi donen suport a la idea que la utilització de la primera mesura o de la mitjana de la segona i tercera mesura de pressió arterial és un factor important a considerar en els estudis que utilitzen la pressió arterial com a variable resultat, podent alterar el sentit de les associacions estudiades i per tant les decisions en salut. Es van obtenir mesures de pressió arterial cada vegada més baixes en mesures repetides dins de la mateixa visita en xiquets de 4 anys, de forma consistent amb l'evidència prèvia.

Els resultats del nostre estudi no permetrien donar suport a l'existència d'una associació entre l'exposició prenatal i postnatal a mercuri i la pressió arterial als 4 anys d'edat. Els resultats obtinguts en l'anàlisi de sensibilitat semblen suggerir que el període fetal seria el més vulnerable a l'exposició, encara que han de considerar-se amb extrema cautela per la imprecisió de les mesures i falta de potència estadística.

El nostre estudi suggereix que el consum matern de peix durant la gestació i l'exposició prenatal a bifenils policlorats confonen la relació entre mercuri prenatal i pressió arterial. El consum de peix en l'últim any per part del xiquet no es va relacionar amb la seua pressió arterial als 4 anys. No es van trobar modificacions d'efecte per sexe en cap de les relacions estudiades. La forma de la relació va ser compatible amb l'absència d'associació.

Encara existeixen pocs estudis que avaluen l'exposició a mercuri en etapes primerenques de la vida, en un ampli rang d'exposicions, i la seua relació amb la pressió arterial durant l'edat pediàtrica. Els estudis publicats fins hui han mostrat resultats inconsistents. Els dissenys són

molt heterogenis, dificultant la seua comparabilitat i l'establiment de conclusions sobre una possible associació. La investigació addicional està justificada i s'haurien de considerar aspectes com la millora de l'avaluació de l'exposició a mercuri i del mesurament de la pressió arterial, la inclusió de nous factors de risc identificats com a possibles confusors de l'associació, l'abordatge integral de les exposicions ambientals i aspectes genètics i epigenètics, així com el seguiment de les cohorts de naixement existents en diferents moments del desenvolupament, com l'adolescència i l'etapa de l'adult jove.

Abstract

Background and aims

According to the World Health Organisation, mercury is one of the top ten chemicals or groups of chemicals that raise concerns about public health. High systolic blood pressure is the main risk factor for illness and death from any cause, and can be modified. Research in animal models has found increases in systolic blood pressure after exposure to methylmercury, the most toxic chemical form of mercury. In the adult population, a non-linear dose-response relation has been found between postnatal mercury exposure and the risk of arterial hypertension, with a change in trend around 3 µg/g of hair. To date no studies have been conducted to assess the effects of prenatal mercury exposure on blood pressure during adulthood. Previous studies in children have shown inconsistent results for both prenatal and postnatal exposure.

The general aim of this thesis is to evaluate the relation between prenatal and postnatal mercury exposure and blood pressure in 4-year-old children in three cohorts from the Childhood and Environment (INMA) Project, as well as the role of possible confounders, effect modifiers and the shape of this relation.

Methodology

This doctoral thesis consists of two studies. First, a systematic review of the existing scientific literature on the relation between chronic mercury exposure and blood pressure in the paediatric age was conducted. Subsequently, the relation between prenatal and postnatal mercury exposure and blood pressure at 4 years of age was evaluated in children from the INMA Project.

For the systematic review we searched for observational studies, in English, French and Spanish, published until 31 January 2019, in six databases (PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs and Índice Médico Español), using a previously defined search strategy. Free-access doctoral theses were also searched in the www.oatd.org repository. Studies were selected on the basis of eligibility criteria described elsewhere. The risk of bias of the primary studies was evaluated using an *ad hoc* instrument.

The population included in the second study in this thesis consisted of 1295 4-year-old children who participated in the Asturias, Sabadell and Valencia cohorts of the INMA Project.

Mercury exposure was assessed in umbilical cord blood (prenatal exposure) and hair at the age of 4 years (postnatal exposure), except in the Asturias cohort, where only data on prenatal exposure were available. Blood pressure was determined during a visit at the age of 4 years using oscillometric devices according to pre-established protocols in each cohort. Blood pressure was measured once in the Asturias and Sabadell cohorts and up to three measurements were recorded in the Valencia cohort. Physical examinations, questionnaires, scales and clinical records were used to collect information on anthropometric, sociodemographic, dietary, lifestyle and clinical characteristics at different times throughout the follow-up from the prenatal stage. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCB 138, PCB 153 and PCB 180) was measured in the mother's blood in the first trimester of gestation. After logarithmic transformation of the mercury exposure and blood pressure variables, multiple linear regression models were constructed to assess the relation between prenatal and postnatal mercury exposure and blood pressure at 4 years of age. Models were adjusted for anthropometric, sociodemographic, environmental and dietary intake variables. The interaction of sex, fish consumption (by mother and child) and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls in the relation between mercury and blood pressure was examined. The shape of the relation was evaluated using generalised additive models. A sensitivity analysis was performed with data from repeated blood pressure measurements from the Valencia cohort.

Results

The systematic review of the scientific literature identified nine articles related to five cohort studies, one case-control study and two cross-sectional studies. Mercury was analysed in different matrices and periods of exposure. The earlier articles, published between 1996 and 2012, included populations with an exposure level considered as very high for the general population (between 30 and 35 $\mu\text{g/L}$ of umbilical cord blood and/or 4-8 $\mu\text{g/g}$ of hair). Articles published between 2014 and 2018 assessed populations with substantially lower levels of exposure (around an order of magnitude lower). Four articles assessed prenatal exposure, two simultaneously considered prenatal and postnatal exposures, and three evaluated postnatal exposure. Blood pressure was measured according to different protocols. The association between mercury and blood pressure was adjusted for different covariates in each study. Four articles found a significant positive association between chronic mercury exposure and blood pressure in children or adolescents. Of these four, three of them assessed prenatal exposure. One of the six articles evaluating interaction by sex found some effects of prenatal mercury

exposure on blood pressure only in adolescent boys. Three articles (two studies) examined the shape of the relation, finding a positive linear relation until prenatal exposures of approximately 10 µg/L of cord blood which flattened out at higher levels of exposure.

In the assessment of the relation between mercury exposure and blood pressure in 1295 4-year-old boys and girls from the INMA Project (second study in this thesis), it was found that the geometric averages (95% confidence interval) of mercury in umbilical cord blood and in hair at 4 years were 9.2 µg/L (8.8-9.7) and 1.0 µg/g (0.9-1.0) respectively. The geometric mean (95% confidence interval) of the first valid measure of systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) at age 4 years was 100.4 (100.0-101.1)/63.2 (62.5-64.0) mmHg. In the Valencia cohort the geometric mean of the first, second and third SBP/DBP measurements was 101.5 (100.2-102.8)/64.1 (62.9-65.4) mmHg, 99.0 (97.5-100.5)/61.8 (60.3-63.3) mmHg and 96.3 (94.5-98.1)/58.0 (56.3-59.8) mmHg respectively. After adjusting for covariates, prenatal mercury exposure was inversely related to SBP ($\beta = -0.0001$, CI95% (-0.0140;0.0138)) and directly related to DBP ($\beta = 0.0040$, CI95% (-0.0175;0.0255)), without reaching statistical significance. Postnatal mercury exposure was inversely and non-significantly related to SBP ($\beta = -0.0078$, CI95% (-0.0194;0.0038)) and DBP ($\beta = -0.0028$, CI95% ((-0.0206);0.0150)). Simultaneous assessment of prenatal and postnatal mercury exposure reinforced the inverse relation between prenatal mercury and SBP ($\beta = -0.0062$, CI95% (-0.0232);0.0108)) and DBP ($\beta = -0.0072$, CI95% (-0.0340;0.0195)), as well as the inverse relation between postnatal mercury and SBP ($\beta = -0.0081$, CI95% (-0.0216;0.0054)) and DBP ($\beta = -0.0085$, CI95% (-0.0297;0.0128)). Maternal fish consumption during gestation as well as prenatal exposure to polychlorinated biphenyls acted as confounders in the relation between prenatal mercury and blood pressure. No effect modification was found for mercury on blood pressure by sex, maternal fish consumption, child fish consumption or prenatal exposure to polychlorinated biphenyls. In terms of the shape of the relation, the best fit was a linear model, which was consistent with the absence of any association between prenatal and postnatal mercury and the systolic and diastolic blood pressure at 4 years of age.

A subsequent sensitivity analysis found a modest significant inverse association between prenatal mercury exposure and systolic ($\beta = -0.0349$, CI95% (-0.0688;-0.0009)) and diastolic blood pressure ($\beta = -0.0663$, CI95% (-0.1248;-0.0078)). This inverse association was maintained by further adjusting for postnatal mercury exposure, and was found to be marginally significant with SBP ($\beta = -0.0335$, CI95% (-0.0704;0.0034)) and significantly so with DBP ($\beta = -0.0675$, CI95% (-0.1308;-0.0043)). Postnatal mercury exposure was inversely and non-significantly related to SBP ($\beta = -0.0095$, CI95% (-0.0346;0.0156)) and DBP ($\beta = -0.0155$, CI95%

(-0.0571; 0.0261)). Further adjustment for prenatal mercury exposure weakened the relation between postnatal mercury and systolic (β =(-0.0027), CI95% (-0.0324;0.0269)) and diastolic blood pressure (β =0.0006, CI95% (-0.0503; 0.0514)). In general, in the sensitivity analysis, the imprecision of the effect estimates increased as the statistical power of the models was considerably reduced.

It was found that, even though there is an association, the effect size is small and its clinical significance in childhood is uncertain.

Conclusions

The children in our study had elevated levels of mercury in umbilical cord blood and hair at 4 years of age, at intermediate levels among previous studies that evaluated the association between mercury and blood pressure. The levels of prenatal exposure in our study are relatively high compared to other recent exposure assessments, especially compared to other European populations.

The results of our study support the idea that the use of the first measure or the average of the second and third measures of blood pressure is an important factor to be considered in studies that use blood pressure as an outcome variable, and may alter the direction of the associations studied and therefore the healthcare decisions. Increasingly lower blood pressure measurements were obtained in repeated measurements within the same visit in 4-year-old children, consistent with previous evidence.

The results of our study would not support the existence of an association between prenatal and postnatal mercury exposure and blood pressure at 4 years of age. The results obtained in the sensitivity analysis seem to suggest that the foetal period would be the most vulnerable to exposure, although they should be considered with extreme caution due to the imprecision of the measures and lack of statistical power.

Our study suggests that consumption of fish by the mother during gestation and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls confounded the relation between prenatal mercury and blood pressure. The child's consumption of fish in the past year was not related to his or her blood pressure at 4 years of age. No effect modifications by sex were found in any of the relations studied. The shape of the relation was compatible with the absence of any association.

There are still few studies that evaluate mercury exposure early in life, across a wide range of exposures, and its relation with blood pressure during the paediatric age. Studies published to date have shown inconsistent results. The designs are very heterogeneous, making it difficult to compare them and to draw conclusions about a possible association. Further research is warranted and should take into consideration aspects such as improved assessment of mercury exposure and blood pressure measurement, the inclusion of new risk factors identified as possible confounders of the association, a comprehensive approach to environmental exposures and genetic and epigenetic aspects, as well as the monitoring of existing birth cohorts at different times of development, such as adolescence and the young adult stage.

Prólogo

Este trabajo de tesis doctoral se ajusta a la estructura establecida en el vigente *Reglamento sobre depósito, evaluación y defensa de la tesis doctoral* de la Universitat de València. Se presenta inicialmente un resumen en las dos lenguas oficiales de la Comunidad Valenciana y en inglés. El primer capítulo es una introducción general en la que describe la importancia de la materia objeto de la tesis, su gravedad, extensión y tendencia, destacando la posibilidad de intervención desde un punto de vista preventivo. Tras el planteamiento de las hipótesis y objetivos, se describe la metodología seguida para la consecución de dichos objetivos. A continuación se muestran los resultados de nuestro estudio y se discuten en el marco de los conocimientos e incertidumbres actuales. Por último se discuten las limitaciones y fortalezas de nuestro estudio, las implicaciones para la Salud Pública y las futuras líneas de investigación. El trabajo termina con unas conclusiones generales, en respuesta a los objetivos planteados.

La tesis consta de dos trabajos. En primer lugar, una revisión sistemática de la literatura científica sobre la relación entre mercurio y presión arterial en la edad pediátrica. Este primer trabajo ha sido publicado en una revista científica internacional de revisión por pares (*Environmental Science and Pollution Research*). Según consulta realizada en Sherpa/Romeo (base de datos sobre políticas de copyright de las editoriales y autoarchivo), la política editorial de dicha revista no permite a la autora la utilización de la versión de editor/PDF, aunque sí la versión final post-print posterior a la revisión por pares, por lo que es esta última la que se incluye en el Anexo I. El segundo trabajo incluido en esta tesis doctoral es un estudio original sobre los efectos de la exposición pre y postnatal a mercurio en la presión arterial en preescolares de 4 años con datos procedentes de las cohortes de Asturias, Sabadell y Valencia del estudio multicéntrico de cohortes Proyecto INfancia y Medio Ambiente (INMA). La red de investigación colaborativa Proyecto INMA se constituyó en 2003 con financiación del Instituto de Salud Carlos III y se ha cofinanciado con proyectos de investigación FIS y Ministerio de Educación y Ciencia.

Mi participación en el Proyecto INMA comenzó en 2013 como estudiante con ocasión de la realización del trabajo final de máster del Máster Universitario en Salud Pública y Gestión Sanitaria de la Universitat de València. En dicho trabajo evaluamos la posible relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial en niños y niñas de la cohorte de Valencia. El trabajo titulado “Niveles de mercurio y presión arterial en niños de 4 años de la cohorte INMA-Valencia” fue premiado por la Sociedad Española de Epidemiología con el IV Premio a la mejor tesina en Epidemiología y Salud Pública 2014. Este trabajo sirvió como punto de partida para el desarrollo de los dos trabajos que componen esta tesis. Desde 2014 hasta la actualidad he compaginado mi actividad laboral como técnico del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública con la realización de la tesis doctoral. En este tiempo he participado como estudiante de doctorado en las actividades del Proyecto INMA con la presentación en tres congresos de dos comunicaciones orales y un poster derivados de mi trabajo, así como en la mejora de los protocolos de medición de la presión arterial en las visitas de seguimiento. También participo como investigadora del equipo investigador del proyecto titulado “Exposición prenatal a arsénico inorgánico y efectos en el desarrollo fetal y neuropsicológico en niños/as participantes en la cohorte INMA”, cuya investigadora principal es mi directora de tesis, la Dra. Sabrina Llop Pérez.

Nota sobre el uso del lenguaje igualitario

La adecuación de las formas lingüísticas debe ir a la par de la evolución de la sociedad y su sensibilidad al trato igualitario entre mujeres y hombres. Se hace necesario encontrar un equilibrio entre el respeto a las normas gramaticales, la claridad en los discursos y la presentación de la mujer en igualdad de condiciones, huyendo de su invisibilización como sujetos del discurso.

En la presente tesis se han seguido distintas estrategias para la utilización de un lenguaje inclusivo, de acuerdo a las recomendaciones de la *“Guía de uso para un lenguaje igualitario”* de la Universitat de València (2012). Por un lado, se han priorizado las fórmulas “edad pediátrica”, “preescolares”, “descendencia”, “infancia” y “adolescencia”. También se ha utilizado el desdoblamiento “niños y niñas” y en tablas

se ha optado por la fórmula abreviada “niño/a”. Sin embargo, en algunas ocasiones se ha utilizado el género neutro “niños” para referirse a “niños y niñas”, con el fin de facilitar la fluidez lectora que este trabajo de tesis doctoral requiere.

Es importante destacar que en el Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) se utiliza el lenguaje igualitario en su producción científica, actividades divulgativas, página web, redes sociales y medios de comunicación. En la cohorte de Valencia, en concreto, todas las comunicaciones con las familias (cartas de contacto, informes de resultados,...) son personalizadas con el término del sexo oportuno (niño o niña, hijo o hija,...). En otros documentos divulgativos breves, como los boletines anuales de resultados, en los que la claridad y fluidez lectora es prioritaria por las personas destinatarias de los mismos, se utiliza la fórmula abreviada “niño/a”.

Tabla de contenidos

Agradecimientos	i
Resumen	v
Resum	xi
Abstract	xvii
Prólogo	xxiii
Tabla de contenidos	xxvii
Lista de tablas	xxxii
Lista de figuras	xxxv
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El mercurio	1
1.1.1. El mercurio en la naturaleza	2
1.1.2. Exposición humana al mercurio	3
1.1.2.1. Principales vías de exposición	3
1.1.2.2. Evaluación de la exposición a mercurio	5
1.1.2.3. Niveles y tendencias en la exposición humana	9
1.1.2.4. Factores relacionados con los niveles de mercurio	12
1.1.3. Metabolismo y toxicidad del mercurio en el ser humano	13
1.1.3.1. Mercurio elemental	13
1.1.3.2. Mercurio inorgánico	13
1.1.3.3. Formas orgánicas de mercurio	14
1.1.4. Efectos del mercurio en la salud humana	16
1.1.4.1. Efectos en población general	16
1.1.4.2. Vulnerabilidad de la población infantil	19
1.1.5. El mercurio, contaminante de especial preocupación en Salud Pública	20
1.2. La presión arterial en la edad pediátrica	22
1.2.1. La presión arterial en el sistema cardiovascular	22
1.2.2. Definición de la hipertensión arterial en la edad pediátrica	23
1.2.3. Población de referencia para la presión arterial en la edad pediátrica	26
1.2.4. Medición de la presión arterial en la edad pediátrica	28
1.2.5. Factores relacionados con la presión arterial pediátrica	32
1.2.6. Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial pediátrica	34
1.2.7. Tendencia en la presión arterial pediátrica	35
1.2.8. Relevancia de la presión arterial en la Salud Pública	36
1.2.8.1. Significado de la hipertensión arterial pediátrica	36
1.2.8.2. La presión arterial como factor de riesgo cardiovascular	36
1.3. La relación entre mercurio y presión arterial	38
1.3.1. Evidencia experimental	38
1.3.2. Evidencia en población adulta	39
1.3.3. Evidencia en población infantil	40
1.4. El Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA)	40

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
2.1. Hipótesis	45
2.2. Objetivos	45
3. METODOLOGÍA.....	47
3.1. Revisión sistemática sobre la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica	47
3.1.1. Pregunta de búsqueda	47
3.1.2. Estrategia de búsqueda	47
3.1.2.1. Criterios de inclusión	47
3.1.2.2. Fuentes de información	48
3.1.2.3. Proceso de búsqueda	48
3.1.2.4. Selección de artículos	49
3.1.3. Extracción de datos de las publicaciones	50
3.1.4. Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos originales	50
3.1.5. Análisis estadístico	53
3.2. Exposición a mercurio y presión arterial a los 4 años en el Proyecto INMA	54
3.2.1. Población en estudio	54
3.2.2. Determinación de mercurio	55
3.2.3. Medición de la presión arterial a los 4 años	56
3.2.3.1. Equipos de medida de la presión arterial	56
3.2.3.2. Protocolos de medición de la presión arterial	57
3.2.4. Covariables	58
3.2.4.1. Biomarcadores de exposición	59
3.2.4.2. Datos obtenidos por registros de historia clínica	59
3.2.4.3. Datos obtenidos por cuestionarios del Proyecto INMA	60
3.2.5. Análisis estadístico	67
3.2.5.1. Construcción y depuración de la base de datos	67
3.2.5.2. Descriptiva de la población participante en el estudio	68
3.2.5.3. Comparación población participante con población excluida	69
3.2.5.4. Correlaciones	69
3.2.5.5. Análisis bivariante, ajustado por cohorte	70
3.2.5.6. Modelos basales de presión arterial sistólica y diastólica	71
3.2.5.7. Análisis multivariante. Confusión	72
3.2.5.8. Interacción o modificación de efecto	72
3.2.5.9. Evaluación de la forma de la relación	72
3.2.5.10. Validez de los modelos de regresión lineal	72
3.2.5.11. Análisis de sensibilidad	72
3.2.5.12. Software empleado	73
4. RESULTADOS	75
4.1. Revisión sistemática sobre la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica	75
4.1.1. Resultados de la búsqueda	75
4.1.2. Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos originales	76
4.1.3. Análisis descriptivo de los estudios incluidos	79
4.1.3.1. Fecha, localización, diseño y población en estudio	79
4.1.3.2. Medición de la presión arterial	85
4.1.3.3. Evaluación de la exposición a mercurio	89
4.1.3.4. Covariables de ajuste	94
4.1.3.5. Exposición crónica a mercurio y presión arterial	96

4.2.	Exposición a mercurio y presión arterial a los 4 años en el Proyecto INMA	103
4.2.1.	Descripción de las características de la población participante	103
4.2.1.1.	Exposición a mercurio	103
4.2.1.2.	Presión arterial a los 4 años	109
4.2.1.3.	Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales	120
4.2.1.4.	Comparación con la población excluida	130
4.2.1.5.	Correlaciones entre variables	136
4.2.2.	Análisis bivariante, ajustado por cohorte.....	138
4.2.2.1.	Niveles de mercurio prenatal	138
4.2.2.2.	Niveles de mercurio postnatal	141
4.2.2.3.	Presión arterial a los 4 años	143
4.2.3.	Factores relacionados con la presión arterial	150
4.2.4.	Exposición prenatal a mercurio y presión arterial a los 4 años	152
4.2.4.1.	Exposición prenatal a mercurio y presión arterial sistólica	152
4.2.4.2.	Exposición prenatal a mercurio y presión arterial diastólica	153
4.2.5.	Exposición postnatal a mercurio y presión arterial a los 4 años	157
4.2.5.1.	Exposición postnatal a mercurio y presión arterial sistólica	157
4.2.5.2.	Exposición postnatal a mercurio y presión arterial diastólica	158
4.2.6.	Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial a los 4 años	161
4.2.6.1.	Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial sistólica	161
4.2.6.2.	Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial diastólica	163
4.2.7.	Evaluación de la forma de la relación	167
4.2.8.	Validez de los modelos de regresión lineal	168
4.2.9.	Interacción o modificación de efecto	168
4.2.10.	Análisis de sensibilidad	169
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	179
5.1.	Principales hallazgos	179
5.1.1.	Exposición a mercurio	179
5.1.1.1.	Niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical	179
5.1.1.2.	Niveles de mercurio en cabello a los 4 años	186
5.1.2.	Presión arterial a los 4 años	194
5.1.3.	Efectos de la exposición a mercurio en la presión arterial a los 4 años	202
5.1.3.1.	Exposición prenatal a mercurio y presión arterial a los 4 años	202
5.1.3.2.	Exposición postnatal a mercurio y presión arterial a los 4 años	209
5.2.	Mecanismos biológicos	213
5.3.	Limitaciones y fortalezas del estudio	213
5.4.	Implicaciones para la Salud Pública y políticas en salud	217
6.	CONCLUSIONES.....	219
7.	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	223
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	225
ANEXOS		
Anexo I.	Research article (versión post-print): “ <i>Chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents: a systematic review</i> ”	291
Anexo II.	Cadenas de búsqueda utilizadas en la revisión sistemática	333

Anexo III. Instrumento <i>ad hoc</i> para la evaluación del riesgo de sesgo en artículos originales incluidos en la revisión sistemática	335
Anexo IV. Cuestionario de frecuencia alimentaria utilizado durante la gestación	339
Anexo V. Cuestionario de frecuencia alimentaria utilizado en la visita de los 4 años	345
Glosario de abreviaturas y acrónimos.....	353

Lista de tablas

<i>Tabla 1.</i> Mercurio. Principales fuentes de exposición humana y toxicocinética.	15
<i>Tabla 2.</i> Definición de hipertensión arterial en la infancia.	25
<i>Tabla 3.</i> Fuentes de datos para la segunda guía sobre el control de la hipertensión en población pediátrica (1987).	26
<i>Tabla 4.</i> Recomendaciones para la medición en consulta de la presión arterial en edad pediátrica.	31
<i>Tabla 5.</i> Depuración de errores en la base de datos.	68
<i>Tabla 6.</i> Riesgo de sesgo de los artículos originales identificados en la revisión sistemática sobre exposición crónica a mercurio y presión arterial en la edad pediátrica.	77
<i>Tabla 7.</i> Análisis descriptivo de los estudios sobre exposición crónica a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.	82
<i>Tabla 8.</i> Condiciones de medición de presión arterial descritas en estudios identificados que evaluaban la exposición a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.	86
<i>Tabla 9.</i> Matrices utilizadas para la evaluación de la exposición a mercurio en estudios incluidos en esta revisión sistemática.	89
<i>Tabla 10.</i> Niveles de mercurio en los estudios incluidos en esta revisión sistemática.	93
<i>Tabla 11.</i> Asociación entre exposición crónica prenatal a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.	97
<i>Tabla 12.</i> Asociación entre exposición crónica postnatal a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.	100
<i>Tabla 13.</i> Disponibilidad de datos de niveles de mercurio en sangre de cordón y en pelo a los 4 años en niños y niñas de las cohortes INMA participantes en este estudio.	104
<i>Tabla 14.</i> Niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical en niños/as de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.	105
<i>Tabla 15.</i> Comparación de los niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical en niños/as de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.	105
<i>Tabla 16.</i> Niveles de mercurio en cabello en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.	107
<i>Tabla 17.</i> Niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años de edad, en función del sexo, en la población participante de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.	108
<i>Tabla 18.</i> Comparación de los niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años de edad, función del sexo y la cohorte, en la población participante de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.	109
<i>Tabla 19.</i> Número de mediciones de presión arterial realizadas en la visita de 4 años a niños/as de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.	109
<i>Tabla 20.</i> Número y posición de las mediciones de presión arterial realizadas en los 569 niños/as de 4 años de la cohorte INMA-Valencia participantes en este estudio.	110

<i>Tabla 21.</i> Utilización de los datos de presión arterial sistólica y diastólica de los 569 niños/as de 4 años de la cohorte INMA-Valencia para la construcción de las variables resultado en nuestro estudio.	111
<i>Tabla 22.</i> Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia (N=1295).	111
<i>Tabla 23.</i> Presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según cohorte.	112
<i>Tabla 24.</i> Comparación de los niveles de presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según cohorte.	114
<i>Tabla 25.</i> Presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según sexo.	115
<i>Tabla 26.</i> Comparación de los niveles de presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según sexo y cohorte.	115
<i>Tabla 27.</i> Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica en 569 niños y niñas de la cohorte INMA-Valencia a los 4 años de edad participantes en este estudio, según el número de mediciones y orden de la medición.	117
<i>Tabla 28.</i> Comparación de medidas de PAS y de PAD en 144 niños/as de 4 años de la cohorte INMA-Valencia con 3 mediciones de presión arterial.	120
<i>Tabla 29.</i> Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, total y por sexo, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables cuantitativas).	122
<i>Tabla 30.</i> Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, total y por sexo, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables categóricas).	123
<i>Tabla 31.</i> Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, según cohorte, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables cuantitativas).	127
<i>Tabla 32.</i> Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, según cohorte, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables categóricas).	128
<i>Tabla 33.</i> Causas de exclusión de los 219 niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia en la población, según cohorte.	130
<i>Tabla 34.</i> Comparación de las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población participante y excluida de este estudio (variables cuantitativas).	132
<i>Tabla 35.</i> Comparación de las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población participante y excluida de este estudio (variables categóricas).	134
<i>Tabla 36.</i> Correlaciones de Spearman entre biomarcadores (mercurio y PCBs), variables de consumo de pescado y presión arterial a los 4 años.	137
<i>Tabla 37.</i> Cambio en el nivel de mercurio prenatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de las madres gestantes participantes en el estudio, controlando por cohorte (variables cuantitativas).	139

<i>Tabla 38.</i> Cambio en el nivel de mercurio prenatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, controlando por cohorte (variables categóricas).	140
<i>Tabla 39.</i> Cambio en el nivel de mercurio postnatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, controlando por cohorte (variables cuantitativas).	141
<i>Tabla 40.</i> Cambio en el nivel de mercurio postnatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, controlando por cohorte (variables categóricas).	142
<i>Tabla 41.</i> Cambio en la presión arterial según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, ajustando por cohorte (variables cuantitativas).	145
<i>Tabla 42.</i> Cambios en la presión arterial según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, ajustando por cohorte (variables categóricas).	147
<i>Tabla 43.</i> Factores relacionados con la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en la población en estudio (N=1252). Modelos basales de PAS y de PAD.	151
<i>Tabla 44.</i> Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio prenatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=991).	152
<i>Tabla 45.</i> Relación entre mercurio prenatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	153
<i>Tabla 46.</i> Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio prenatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=991).	154
<i>Tabla 47.</i> Relación entre mercurio prenatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	154
<i>Tabla 48.</i> Relación de las covariables con la presión arterial en los modelos de asociación entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial.	156
<i>Tabla 49.</i> Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio postnatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=941).	157
<i>Tabla 50.</i> Relación entre mercurio postnatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	158
<i>Tabla 51.</i> Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio postnatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=941).	159
<i>Tabla 52.</i> Relación de las covariables con la presión arterial en los modelos de asociación entre exposición postnatal a mercurio y presión arterial.	160
<i>Tabla 53.</i> Relación de las covariables con la presión arterial en los modelos de asociación entre exposición postnatal a mercurio y presión arterial.	161
<i>Tabla 54.</i> Relación entre mercurio prenatal, mercurio postnatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	162
<i>Tabla 55.</i> Relación entre mercurio prenatal, mercurio postnatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	164

<i>Tabla 56.</i> Covariables significativas y posibles confusoras en los modelos multivariantes que evalúan la relación simultánea entre mercurio prenatal y mercurio postnatal y la presión arterial a los 4 años.	166
<i>Tabla 57.</i> Forma de la relación entre mercurio y presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	167
<i>Tabla 58.</i> Evaluación de la interacción por sexo, consumo de pescado y PCBs durante la gestación en la relación entre mercurio y presión arterial a los 4 años.	169
<i>Tabla 59.</i> Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición a mercurio y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	171
<i>Tabla 60.</i> Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición prenatal y postnatal a mercurio (ajuste conjunto) y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	172
<i>Tabla 61.</i> Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	173
<i>Tabla 62.</i> Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición a mercurio y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	175
<i>Tabla 63.</i> Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición prenatal y postnatal a mercurio (ajuste conjunto) y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	176
<i>Tabla 64.</i> Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	177
<i>Tabla 65.</i> Concentración de mercurio total en sangre de cordón umbilical en población infantil en diferentes periodos y comunidades del mundo.	182
<i>Tabla 66.</i> Comparación del consumo de pescado a los 4 años en las cohortes de Valencia y Sabadell, según sexo.	187
<i>Tabla 67.</i> Concentración de mercurio total en cabello en población infantil en diferentes periodos y comunidades del mundo.	190

Lista de figuras

<i>Figura 1.</i> Procesos en el ciclo del mercurio, incluyendo flujos entre compartimentos acuático, terrestre y atmósfera.	1
<i>Figura 2.</i> Contribución relativa de las fuentes de emisión atmosférica de mercurio. Estimación correspondiente al año 2015.	2
<i>Figura 3.</i> Localización de los 32 estudios de cohortes incluidos en la evaluación mundial de mercurio del año 2018.	10
<i>Figura 4.</i> Evolución del porcentaje de mortalidad y de años de vida ajustados por discapacidad por todas las causas atribuidos a presión arterial sistólica elevada, en población general.	37
<i>Figura 5.</i> Localización de las áreas de estudio del Proyecto INMA.	41
<i>Figura 6.</i> Biomarcadores en el Proyecto INMA.	42
<i>Figura 7.</i> Medidas de efecto en el Proyecto INMA.	42
<i>Figura 8.</i> Diagrama de selección de participantes en el estudio.	55
<i>Figura 9.</i> Búsqueda y selección de artículos y tesis para la revisión sistemática de la exposición crónica a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.	76
<i>Figura 10.</i> Seguimiento de participantes en los estudios de cohortes incluidos en la revisión sistemática.	79
<i>Figura 11.</i> Localización de estudios incluidos en esta revisión sistemática de exposición crónica a mercurio y presión arterial en niños en edad pediátrica.	81
<i>Figura 12.</i> Niveles de exposición prenatal y/o postnatal en estudios que evaluaron la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en niños y adolescentes.	94
<i>Figura 13.</i> Transformación logarítmica de la variable “mercurio en sangre de cordón” (N=1029).	105
<i>Figura 14.</i> Niveles de mercurio en sangre de cordón, total y por cohorte, en la población participante (N=1029).	106
<i>Figura 15.</i> Transformación logarítmica de la variable “mercurio en cabello a los 4 años” (N=976).	107
<i>Figura 16.</i> Niveles de mercurio en cabello a los 4 años, total y por cohorte, en la población participante (N=976).	108
<i>Figura 17.</i> Transformación logarítmica de las variables “presión arterial sistólica, PAS” y “presión arterial diastólica, PAD” (N=1295).	112
<i>Figura 18.</i> Presión arterial sistólica, total y por cohorte, en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, (N=1295).	113

<i>Figura 19.</i> Presión arterial sistólica, total y por cohorte, en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, (N=1295).	113
<i>Figura 20.</i> Cohorte INMA-Valencia. (a) Presión Arterial Sistólica según número de mediciones válidas; (b) Presión Arterial Sistólica según número de mediciones válidas (1, 2 o 3) y orden de mediciones válidas (PAS1=primera, PAS2=segunda, PAS3=tercera).	118
<i>Figura 21.</i> Cohorte INMA-Valencia. (a) Presión Arterial Diastólica según número de mediciones válidas; (b) Presión Arterial Diastólica según número de mediciones válidas (1, 2 o 3) y orden de mediciones válidas (PAD1=primera, PAD2=segunda, PAD3=tercera).	119
<i>Figura 22.</i> Forma de la relación entre mercurio y presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.	167
<i>Figura 23.</i> Distribución de residuos en los modelos de regresión lineal.	168
<i>Figura 24.</i> Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	173
<i>Figura 25.</i> Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.	177
<i>Figura 26.</i> Porcentaje de niños y niñas incluidos en este estudio que superaron el nivel equivalente de mercurio total en sangre de cordón según los límites de referencia establecidos por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS como seguros en cuanto a sus efectos en neurodesarrollo.	180
<i>Figura 27.</i> Porcentaje de niños y niñas incluidos en este estudio que superaron el nivel equivalente de mercurio total en cabello según los límites de referencia establecidos por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS como seguros en cuanto a sus efectos en neurodesarrollo.	186

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El mercurio.

1.1.1. El mercurio en la naturaleza.

El mercurio es un elemento constitutivo de la corteza terrestre y, como tal, no puede ser destruido o eliminado. En la naturaleza se encuentra en distintas formas químicas, las cuales condicionan su dispersión en el medio ambiente y su toxicidad para los seres vivos. Las formas químicas más relevantes son (UNEP, 2019; WHO-UNEP, 2008):

1. *Mercurio elemental o metálico* (símbolo químico Hg^0). Es un metal líquido a temperatura ambiente, que se volatiliza con facilidad.
2. *Mercurio inorgánico* (mercurio (I), Hg^+ o mercurio (II), Hg^{2+}). Suele encontrarse como compuestos o complejos en disolución.
3. *Mercurio orgánico*. La forma química más común y más tóxica es el metilmercurio (MeHg), aunque existen otras, como el etilmercurio (EtHg).

El mercurio es persistente en el medio ambiente y, una vez emitido a la atmósfera, puede transportarse a grandes distancias durante periodos prolongados de tiempo. El ciclo del mercurio incluye procesos de depósito del mercurio atmosférico en suelos, aguas y vegetación, retención en ecosistemas terrestres y acuáticos y reemisión a la atmósfera (*Figura 1*) (Obrist et al., 2018; UNEP, 2019; WHO, 2010).

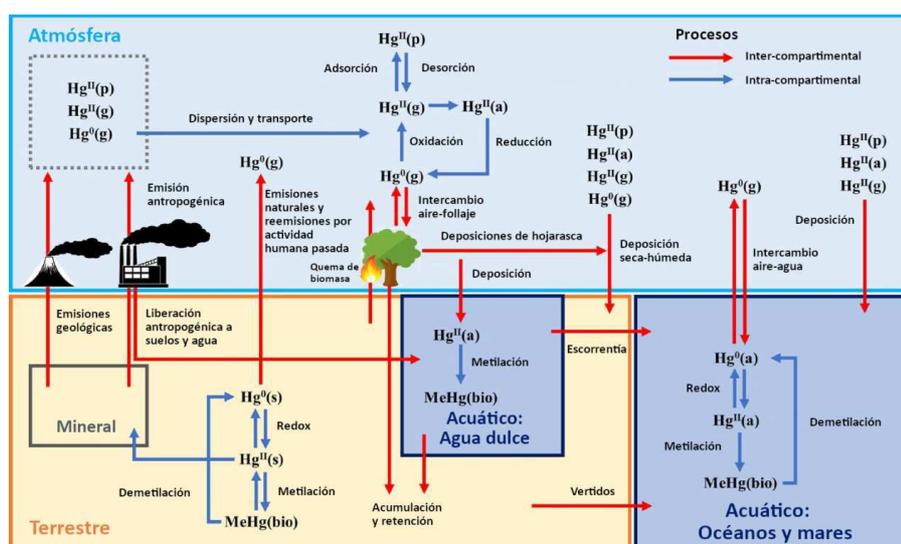


Figura 1. Procesos en el ciclo del mercurio, incluyendo flujos entre compartimentos acuático, terrestre y atmósfera. $Hg(a)$: mercurio disuelto en fase acuosa; $Hg(g)$: mercurio en fase gaseosa; $Hg(s)$: mercurio en fase sólida; $Hg(p)$: mercurio adsorbido en partículas; $Hg(bio)$: mercurio incorporado a material orgánico, seres vivos. Fuente: adaptado a partir de Obrist et al., 2018.

Las características atmosféricas (temperatura, precipitaciones, ozono, radicales libres, haluros,...), estacionalmente dependientes, contribuyen a las fluctuaciones estacionales observadas en la deposición, retención y reemisión del mercurio (Lee & Fisher, 2019; O'Connor et al., 2019; WHO, 2010). Una parte de ese mercurio retenido es transformado en MeHg, principalmente por microorganismos en ambientes acuáticos anaerobios, el cual se incorpora a la cadena alimentaria a través del fitoplancton, y de ahí a los peces (Hintelmann, 2010; O'Connor et al., 2019; Parks et al., 2013). Su concentración en peces superiores depredadores y mamíferos marinos es mucho mayor que en agua y organismos inferiores, debido a procesos de bioacumulación y biomagnificación (Obrist et al., 2018; UNEP, 2019; WHO, 2010).

El mercurio llega a la atmósfera a partir de emisiones naturales y antropogénicas. Los usos del mercurio, intencionales (minería, industria química, farmacéutica, electrónica, gestión de residuos,...) y no intencionales (quema de combustibles fósiles, producción de cemento,...), son numerosos (UNEP, 2019). La contribución de las distintas fuentes de emisión de mercurio, según el último inventario mundial de emisiones correspondiente al año 2015, se muestra en la *Figura 2*.

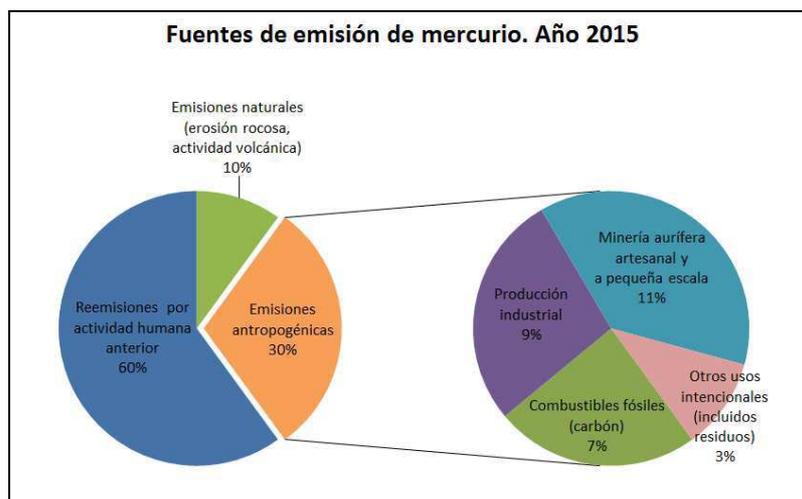


Figura 2. Contribución relativa de las fuentes de emisión atmosférica de mercurio. Estimación correspondiente al año 2015. Fuente: UNEP, 2019.

La cantidad actual de mercurio en el medio ambiente refleja una mezcla de fuentes, naturales y antropogénicas, pasadas y presentes. El fin de la Revolución Industrial en el siglo XIX se ha utilizado habitualmente como punto de partida para evaluar la contribución de las emisiones antropogénicas a los niveles mundiales de mercurio (PNUMA, 2002; UNEP, 2019). Sin embargo, recientes estudios sobre las emisiones procedentes de la minería de metales preciosos y de mercurio en la era preindustrial, tras el descubrimiento del “Nuevo Mundo” (siglos XVI-XIX), nos muestran su importante influencia en el ciclo del mercurio (Guerrero,

2016; Guerrero, Saúl, 2012; Outridge, Mason, Wang, Guerrero, & Heimbürger-Boavida, 2018). Cantidades significativas de mercurio fueron emitidas a la atmósfera en este periodo, por lo que en la última evaluación mundial del mercurio (UNEP, 2019) se propone el año 1450 D.C. como el fin de la era natural o pre-antropogénica. Los suelos y océanos, contaminados desde épocas pasadas, actúan como un reservorio de mercurio desde donde puede reemitirse a la atmósfera, manteniendo unos niveles de mercurio más elevados de los que correspondería a las emisiones actuales.

1.1.2. Exposición humana al mercurio.

1.1.2.1. Principales vías de exposición.

A nivel mundial, las principales vías de exposición humana a mercurio son el consumo de pescado y marisco contaminados con MeHg y la exposición ocupacional por inhalación de mercurio elemental en trabajadores de determinados procesos industriales, como la minería (OMS, 2013; UNEP, 2019)

a) Exposición en población general.

Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, en Europa el pescado es el principal contribuyente a la exposición dietética de mercurio en todos los grupos de edad. Se debe considerar que más del 90% del mercurio total en pescado se encuentra en forma de MeHg. Se cree que la exposición a mercurio elemental por amalgamas dentales contribuye de forma importante a la exposición inorgánica interna (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [CONTAM], 2012).

Otros alimentos, importantes en determinados patrones dietéticos, han sido relacionados con la exposición a mercurio. Por ejemplo, el consumo de mamíferos marinos en la dieta tradicional de poblaciones indígenas del Ártico, islas Feroe o Groenlandia (Donaldson et al., 2010; Grandjean et al., 1992; Johansen, Mulvad, Pedersen, Hansen, & Riget, 2007). El consumo de arroz también parece ser una fuente de exposición importante en algunas poblaciones asiáticas, como China, India e Indonesia (Du et al., 2016; Rothenberg, Windham-Myers, & Creswell, 2014; Tang et al., 2016).

Otras exposiciones a mercurio elemental y a compuestos inorgánicos de mercurio dependen de la contaminación local, ciertas prácticas culturales y rituales, la utilización de algunas preparaciones farmacéuticas (vacunas, gotas oftálmicas,...) y/o medicamentos tradicionales, por lo que pueden variar ampliamente según las regiones del mundo, pudiendo

ser alguna de ellas considerable en su contexto (Dórea, 2018; PNUMA, 2002). En población general, la exposición a mercurio elemental se produce principalmente en personas con amalgamas dentales.

La exposición a mercurio puede comenzar durante la etapa prenatal, a través de la exposición materna. El consumo materno de pescado, especialmente el pescado azul grande, es una fuente significativa para la exposición del feto a mercurio (Ramon et al., 2011; Ramón et al., 2008; WHO, 2007). También la exposición ocupacional materna puede ser relevante para el feto, particularmente en aquellas mujeres que trabajan en minería. Los vapores de las amalgamas de mercurio en la dentadura materna pueden representar una vía de exposición prenatal relevante (WHO, 2010).

Los niños pueden exponerse a mercurio a través de distintas vías que los adultos. Por ejemplo, en niños lactantes, la lactancia natural materna puede ser una vía de exposición, dependiente de la dosis interna de la madre.

b) Exposición ocupacional.

El Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente ha identificado la minería aurífera artesanal y a pequeña escala (MAPE) como principal fuente de emisión de mercurio a la atmósfera (UNEP, 2019). Además de oro, otros metales se extraen del mismo modo (plata,...). Se estima que la MAPE se realiza en unos 70 países por 10-15 millones de personas, entre los que se incluyen 4-5 millones de mujeres y niños, de forma más prevalente en África, Asia y Sudamérica (WHO, 2016). La Organización Internacional del Trabajo estimó que, en 2016, 152 millones de niños de 5 a 17 años realizaban trabajo infantil. De éstos, 73 millones participaron en trabajos peligrosos, entre los que se encuentra la minería (Oficina Internacional del Trabajo, 2017).

El mercurio se utiliza en minería para separar el oro de las menas que lo contienen. El mercurio se amalgama con el oro, facilitando la extracción. Posteriormente la amalgama se calienta para evaporar el mercurio y separar el oro.

La MAPE es a menudo una actividad ilegal. Su repercusión económica y social en los países donde se realiza es importante. Implica actividades diversas, con mayor o menor segregación por edad y sexo según el contexto local. Puede ser la actividad principal de la familia o ser una fuente de ingresos complementaria, realizándose de forma estacional o de forma continua. Es habitual que toda la familia participe en el proceso de trabajo (International Labour Organization, 2006; WHO, 2016).

La exposición laboral en mujeres, además de la propia afectación, puede transferir el riesgo a sus hijos durante la etapa prenatal. Los niños, además de participar en excavación, transporte, limpieza,... son utilizados para alcanzar depósitos subterráneos de oro, dado que su menor tamaño corporal y agilidad les permite trabajar más fácilmente en cañones y galerías estrechas (International Labour Organization, 2006; WHO, 2016).

Además de la extracción de mercurio y materiales ferrosos y no ferrosos, otras actividades laborales pueden implicar exposición a mercurio. Por ejemplo, la industria de cloro-álcali, la gestión de desechos y reciclado, la producción de cloruro de vinilo monómero o la fabricación de elementos que contienen mercurio (lámparas fluorescentes, dispositivos de medición, baterías,...) (UNEP, 2019). Unas medidas de higiene deficientes en el puesto de trabajo pueden implicar que no solo estos trabajadores puedan estar expuestos al foco primario, sino también que la contaminación por mercurio se traslade al hogar, afectando a sus familias y vecindario (WHO-UNEP, 2008).

Respecto a las actividades laborales no industriales, el personal de salud bucodental, si no se siguen las medidas de prevención adecuadas, puede exponerse a vapores de mercurio elemental procedentes de las amalgamas dentales (Aaseth, Hilt, & Bjørklund, 2018; Nagpal, Bettiol, Isham, Hoang, & Crocombe, 2017; Warwick, O'Connor, & Lamey, 2013), así como los pacientes que las llevan (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [CONTAM], 2012; Richardson et al., 2011; US FDA, 2019).

1.1.2.2. Evaluación de la exposición a mercurio.

La exposición humana a mercurio se suele estimar a través de mediciones de la concentración de mercurio en diferentes matrices biológicas, es decir, a través de biomarcadores de exposición.

Para evaluar la adecuación de un biomarcador de exposición al tipo de exposición y población en la que se quiere medir es importante considerar factores como la correlación del biomarcador con la dosis externa (variable según la forma química del mercurio) y con la dosis interna (en los órganos diana), los efectos en salud del mercurio, así como su idoneidad respecto a las características socioculturales de la población en estudio, la tecnología disponible para la toma, transporte y análisis de muestras biológicas y el carácter invasivo del procedimiento de muestreo (National Research Council, 2000, 2006; Nordberg, Fowler, & Nordberg, 2015; WHO-UNEP, 2008).

Los biomarcadores de exposición a mercurio más utilizados son las concentraciones de mercurio en cabello, orina, sangre y sangre de cordón umbilical.

Mercurio en cabello

La mayor parte del mercurio incorporado en el cabello es MeHg, especialmente en poblaciones consumidoras de pescado (WHO-UNEP, 2008). La determinación de mercurio total en cabello incluirá también mercurio inorgánico.

El MeHg se incorpora al cabello humano durante su formación, proporcionalmente a la concentración de mercurio en sangre, por lo que la concentración de mercurio en cabello es un buen marcador de exposición. Dado que, una vez incorporado al cabello, el MeHg no vuelve a sangre, su concentración puede reflejar exposiciones a largo plazo e informar sobre la evolución temporal de la exposición si se realizan muestreos sucesivos (WHO-UNEP, 2008).

La concentración de MeHg en cabello es superior a la concentración en sangre, por su afinidad con las proteínas ricas en grupos tiol presentes en el mismo. Se ha estimado un ratio de concentración de mercurio sangre:cabello de 1:250, aunque recientes estudios sugieren que este ratio puede estar subestimado en poblaciones con un consumo de pescado bajo. Por otra parte, la capacidad de eliminación de mercurio a través del cabello varía en la población, no estando todavía claro el origen de estas diferencias y su contribución a la variabilidad (polimorfismos genéticos, errores de muestreo, diferencias en dieta, diferencias por edad,...) (Nordberg et al., 2015; WHO-UNEP, 2008).

El cabello es fácil de muestrear, conservar y transportar, si bien se debe ser cuidadoso con las posibles fuentes de contaminación externa (exposiciones ocupacionales o cosméticos, por ejemplo). También determinados tratamientos capilares pueden eliminar mercurio del cabello (UNEP, 2019).

Sangre

La presencia de mercurio en sangre es indicativa de exposiciones recientes o actuales a mercurio (WHO-UNEP, 2008), aunque, en poblaciones consumidoras de pescado con dietas aproximadamente constantes, puede reflejar la exposición a más largo plazo.

La concentración de mercurio en sangre o en eritrocitos es un buen marcador de la exposición a MeHg (WHO, 1990). La determinación de mercurio total en sangre incluirá también exposiciones a mercurio inorgánico en los últimos 30-60 días (UNEP, 2019).

En sangre, el MeHg se acumula en gran proporción (más de un 90%), en los eritrocitos. Por ello, especialmente en poblaciones consumidoras de pescado, la mayor parte del mercurio en sangre se encuentra en los eritrocitos (Nordberg et al., 2015).

El mercurio en suero o plasma sanguíneo puede ser un buen marcador de exposición de mercurio inorgánico o mercurio elemental, ya que aunque se distribuye entre eritrocitos o plasma, se encuentra en mayor concentración en el plasma (Nordberg et al., 2015; WHO, 1991).

Sangre de cordón umbilical

El mercurio en sangre de cordón umbilical es un marcador fiable de la exposición a MeHg durante la gestación (Grandjean, Budtz-Jørgensen, Jørgensen, & Weihe, 2005; National Research Council, 2006).

El nivel de mercurio en sangre de cordón umbilical correlaciona más fuertemente con la concentración de mercurio en el cerebro del feto durante las últimas etapas de la gestación (National Research Council, 2000).

En comparación con el mercurio en cabello materno durante la gestación, se considera que el mercurio en sangre de cordón refleja mejor la exposición prenatal a mercurio del feto. Ambos biomarcadores son, en cualquier caso, válidos para evaluar la exposición prenatal a mercurio, y presentan sus ventajas e inconvenientes (WHO-UNEP, 2008).

Se ha encontrado que la concentración de MeHg en sangre de cordón umbilical es aproximadamente el doble que en la madre, posiblemente debido a la mayor afinidad del MeHg por la hemoglobina fetal y el transporte activo a través de la placenta (Nordberg et al., 2015; Ou et al., 2015; Sakamoto et al., 2018).

Orina

La presencia de mercurio en orina generalmente representa la exposición a mercurio elemental o inorgánico (WHO-UNEP, 2008). Tiene la ventaja respecto al plasma sanguíneo de ser una técnica de muestreo fácil y no invasiva (UNEP, 2019).

La forma mayoritaria de mercurio en la orina es mercurio inorgánico. En poblaciones con consumo de pescado muy elevados también el MeHg contribuirá a la concentración de mercurio total en orina (UNEP, 2019). La concentración total de mercurio en orina refleja la cantidad de mercurio acumulada en los riñones (WHO, 1991; WHO-UNEP, 2008).

Tras una exposición a mercurio elemental, éste se eliminará en forma de mercurio inorgánico por heces y orina, tanto más por orina cuanto mayor sea la dosis externa de exposición (Nordberg et al., 2015).

Heces

La eliminación del mercurio tras una exposición a mercurio elemental y mercurio inorgánico se realiza principalmente a través de las heces y la orina. También la mayor parte de la excreción del MeHg se realiza vía fecal en forma de mercurio inorgánico (Nordberg et al., 2015).

Tejido de cordón umbilical

También el tejido de cordón umbilical ha sido utilizado para evaluar la exposición prenatal a MeHg. Se considera que el mercurio en tejido de cordón umbilical podría estar reflejando el nivel medio de exposición durante el tercer trimestre de embarazo (WHO, 2010; WHO-UNEP, 2008).

Leche materna

La concentración de mercurio en leche materna es un reflejo del nivel de mercurio inorgánico en sangre de la madre. El 20% del mercurio detectado en leche materna se encuentra en forma de MeHg, siendo aproximadamente un 5% de la concentración de mercurio en sangre materna (Nordberg et al., 2015).

Uñas

El MeHg se incorpora a las uñas durante su formación, del mismo modo que con el cabello. El mercurio en uñas de los pies correlaciona bien con el mercurio en cabello, encontrándose un ratio uñas:cabello de 1:3 aproximadamente (Choi et al., 2009; Mozaffarian et al., 2011).

Algunos estudios han utilizado uñas para la evaluación de la exposición ocupacional a mercurio. Cuando hay posibilidad de contaminación externa (por ejemplo, en exposiciones ocupacionales) se prefiere utilizar preferentemente las uñas de los pies, en lugar de las uñas de las manos. También se ha estudiado la correlación del MeHg en uñas de pies y de manos con otros biomarcadores de exposición prenatal en el momento del parto, encontrándose unas correlaciones elevadas (Sakamoto et al., 2015).

1.1.2.3. Niveles y tendencias en la exposición humana.

1.1.2.3.1. Niveles de exposición a mercurio.

Distintas fuentes proporcionan información sobre los niveles de exposición a mercurio en poblaciones humanas:

- a) Los programas nacionales de biomonitorización humana, existentes en algunos países.
- b) Estudios longitudinales de cohortes de nacimiento (como por ejemplo, la cohorte INMA, Infancia y Medio Ambiente).
- c) Estudios transversales, frecuentemente realizados en poblaciones vulnerables.

El Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente ha estudiado, a nivel mundial, los niveles de mercurio en poblaciones humanas y su tendencia. En su último informe de evaluación mundial sobre el mercurio (UNEP, 2019), publicó las siguientes conclusiones:

- Según los datos procedentes de 9 estudios nacionales de **biomonitorización** (Bélgica, Canadá, República Checa, Francia, Alemania, República de Corea, Eslovenia, Suecia y Estados Unidos), los niveles de mercurio en sangre en población general fueron, mayoritariamente, inferiores a 5 µg/L. En población infantil los niveles fueron aproximadamente la mitad que en población adulta. Los niveles de mercurio en orina fueron inferiores a 3 µg/L, consistentes entre los diferentes países y también inferiores en población infantil.

- En base a la información proporcionada por 32 **estudios de cohortes de nacimiento**, las poblaciones con elevados consumos de pescado y marisco o mamíferos marinos presentaron niveles de mercurio en sangre de cordón muy elevados, a menudo superiores a 10µg/L. Se observó una disminución muy importante en los niveles de las poblaciones de Islas Feroe e Islas Seychelles, que eran excepcionalmente altos. Por otra parte, las poblaciones de la región Mediterránea presentaron niveles más altos que poblaciones asiáticas, norteamericanas y del resto de Europa (*Figura 3*).

- En el análisis de 265 **estudios transversales** se encontraron diferencias geográficas en cuanto a los niveles de exposición. Los niveles de mercurio en cabello en poblaciones del Pacífico Oeste, Este Mediterráneo y Sureste Asiático fueron mayores que en poblaciones americanas, africanas y del resto de Europa.

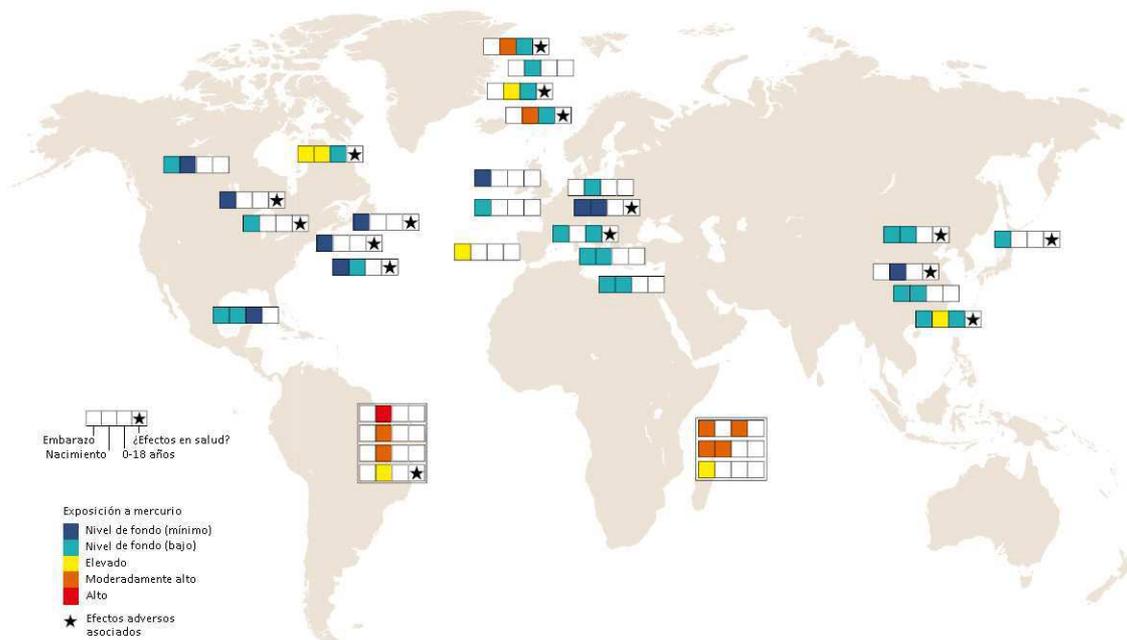


Figura 3. Localización de los 32 estudios de cohortes incluidos en la evaluación mundial de mercurio del año 2018. Se indica el nivel de exposición a mercurio y la identificación de efectos adversos en salud asociados. Adaptado de UNEP, 2019.

Otros estudios de biomonitorización humana, no incluidos en el informe anterior, aportan información más local sobre los niveles de exposición a mercurio. Por ejemplo, según el estudio europeo Democophes (2011-2012), las madres españolas tenían niveles de mercurio en cabello más de 6 veces superiores a la media de los 17 países europeos participantes en el estudio (Den Hond et al., 2015). Los niveles de mercurio en niños en edad escolar se correlacionaron fuertemente con los encontrados en sus madres (Castaño et al., 2015; Smolders et al., 2015). En población trabajadora española, el estudio Bioambient.es (2009-2010) encontró niveles elevados de mercurio en población de regiones costeras, siendo el consumo de pescado y marisco, y no la ocupación, el mayor determinante de la exposición (Castaño et al., 2019). Actualmente en Europa están en marcha varios estudios, además de un proyecto de armonización de biomonitorización humana, que aportarán información adicional sobre los niveles de mercurio de la población europea (HBM4EU, BEA,...) (ISCIII, 2016, 2017a, 2017b; Joas et al., 2012).

Por otra parte, en una revisión sistemática reciente (Sharma, Sáňka, Kalina, & Scheringer, 2019) se examinó la información publicada hasta junio de 2017 sobre los niveles de mercurio en sangre, en sangre de cordón y en leche materna, sus tendencias temporales y su asociación

con distintos efectos en salud. Una limitación importante de esta revisión es la falta de representatividad de los países o regiones en los cuales hay estudios publicados. Además, los primeros estudios se realizaron en comunidades con una exposición más elevada (grupos de alto riesgo), por lo que las tendencias temporales observadas pueden ser, al menos en parte, un reflejo de las poblaciones estudiadas más que de la evolución real de los niveles de exposición en la población.

Se observaron importantes diferencias geográficas en los niveles de exposición a mercurio. Se observaron mayores niveles de mercurio en sangre y en leche materna en América del Sur, África y Asia, en ese orden, en comparación con América del Norte y Europa. Además, en África, los niveles de mercurio en población infantil fueron mayores que en población adulta. Según los autores, este hecho se puede explicar por el elevado porcentaje de trabajo infantil en África (19,6% de la población infantil trabaja en distintas actividades, incluida la minería).

1.1.2.3.2. Tendencias en la exposición a mercurio.

La fuente de información más fiable para evaluar la tendencia en la exposición a mercurio son los estudios biomonitorización mantenidos en el tiempo.

Según la evaluación mundial sobre el mercurio realizada por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, en 2018 y para aquellos países para los cuales se disponía de datos previos de biomonitorización, se observó una **disminución** en los niveles de mercurio en sangre y en orina. Se han observado disminuciones en los niveles en población estadounidense, alemana, en el Ártico, en islas Feroe e islas Seychelles. Esta disminución parece ser consecuencia de distintas intervenciones poblacionales. Por ejemplo, la emisión de recomendaciones dietéticas para modificar patrones locales de consumo de pescado y mamíferos marinos más contaminados, o las mejoras introducidas en los materiales de relleno y en las prácticas de trabajo con amalgamas dentales (UNEP, 2019).

En la revisión sistemática realizada por Sharma y colaboradores (2019), a nivel global encontraron una disminución en los niveles de exposición a mercurio en sangre total, sangre de cordón umbilical y leche materna entre 1965 y 2015. Esta disminución fue desigual según regiones, siendo más clara en Europa y Asia y no pudiéndose identificar una tendencia clara en África. En ambos sexos la tendencia fue similar. En cuanto a la edad, en población adulta y en población infantil se observó una disminución significativa en Europa y Asia, y un aumento en la exposición en población infantil africana. En poblaciones indígenas de Europa y Norte

América se observó una disminución en los niveles de exposición. En cambio, en poblaciones indígenas de América del Sur se observó un patrón de exposición ascendente (Sharma et al., 2019).

1.1.2.4. Factores relacionados con los niveles de mercurio.

La carga corporal de mercurio se relaciona fuertemente con el consumo de pescado, especialmente con el consumo de aquellas especies de peces depredadores y mamíferos marinos que se encuentran en la parte superior de la cadena trófica (Dewailly et al., 2001; Mahaffey, 2004; Ramon et al., 2011; Ramón et al., 2008; Sanzo et al., 2001; Schober et al., 2003; WHO, 1990). El pescado es una importante fuente de nutrientes en todo el mundo, puesto que su consumo aporta numerosos nutrientes esenciales como ácidos grasos omega 3, vitamina D, yodo y selenio. Sin embargo, también puede contener contaminantes como metilmercurio, cadmio, bifenilos policlorados, etc. (FAO/WHO, 2010; Grandjean et al., 1995; Olmedo, Hernández, et al., 2013; Olmedo, Pla, et al., 2013).

Distintos estudios han relacionado el nivel de mercurio con el nivel educativo, la clase social, el país de origen, la actividad laboral (especialmente minería, salud bucodental y fabricación de productos que contienen mercurio o industrias en las que se utiliza como catalizador), las amalgamas dentales, la proximidad residencial a zonas contaminadas o industrias contaminantes y el hábito tabáquico. En la infancia, también se ha relacionado con la edad materna, la duración de la lactancia materna, la inyección de vacunas que utilizan como conservante tiomersal (un compuesto de etilmercurio) y la exposición pasiva a tabaco. También el orden de nacimiento (paridad) y la estación de nacimiento influyen en los niveles de mercurio del recién nacido (Dórea, 2018; Llop, Murcia, et al., 2014; Marques, Dórea, Bastos, & Malm, 2007; Ramon et al., 2011; Ramón et al., 2008).

La susceptibilidad genética, expresada a través de distintos polimorfismos genéticos, parece influir en la toxicocinética y los niveles internos de mercurio (Barcelos et al., 2013, 2015; Custodio, Harari, Gerhardsson, Skerfving, & Broberg, 2005; de Oliveira et al., 2014; Goodrich et al., 2011; Gundacker et al., 2007; Ng et al., 2014; Parajuli et al., 2018, 2016; Wang, Goodrich, Gillespie, et al., 2012; Wang, Goodrich, Werner, et al., 2012).

El consumo de pescado, así como la ingesta de nutrientes que el mismo contiene, como selenio y ácidos grasos omega 3, han mostrado de forma consistente un efecto confusor negativo en la asociación entre mercurio y los efectos cardiovasculares (Choi, Cordier, Weihe,

& Grandjean, 2008a; Choi et al., 2014; Guallar et al., 2002; Gump et al., 2012; Mahaffey et al., 2011; Mozaffarian, 2009; Valera, Dewailly, & Poirier, 2009; WHO-UNEP, 2008). Otros contaminantes contenidos en el pescado parecen influir en la toxicidad del mercurio, como los bifenilos policlorados (Valera, Dewailly, & Poirier, 2013; Valera et al., 2012).

1.1.3. Metabolismo y toxicidad del mercurio en el ser humano.

El mercurio no tiene una función biológica en los organismos vivos. Existen considerables diferencias en el metabolismo y la toxicidad de las diferentes formas químicas del mercurio.

1.1.3.1. Mercurio elemental.

La absorción del mercurio elemental, líquido, por vía digestiva es mínima. Sin embargo, cuando el mercurio elemental se evapora es fácilmente inhalado. La absorción vía dérmica es posible, aunque pequeña (1% respecto a inhalación). El mercurio elemental disuelto en sangre es transportado hasta distintos tejidos y órganos, pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. El mercurio vapor tiene una vida media pequeña, pues es rápidamente oxidado a mercurio inorgánico. Como tal, queda atrapado principalmente en el sistema nervioso central y en los riñones. La vida media biológica del mercurio inhalado en sangre es de 2-4 días. Se excreta en forma de mercurio inorgánico, principalmente a través de la orina y, en menor proporción, a través de heces y aire exhalado.

1.1.3.2. Mercurio inorgánico.

La tasa de penetración dérmica del mercurio inorgánico depende del compuesto de mercurio, su concentración y del estado de la piel. La absorción del mercurio inorgánico a través de la ingestión es baja. Respecto a la inhalación, no se dispone de datos.

El mercurio inorgánico se transporta en la sangre, parcialmente unido a los eritrocitos, aunque algo más en plasma. No atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica ni placentaria, aunque puede acumularse en el cerebro, placenta, membranas fetales y líquido amniótico. El mercurio inorgánico se distribuye y acumula preferentemente en algunos órganos. El órgano diana del mercurio inorgánico son los riñones, donde se acumula rápidamente tras la exposición, seguido por el hígado. También se acumula en el tracto digestivo, el epitelio de la piel, el bazo, los testículos y algunas partes del cerebro.

La velocidad de eliminación de la sangre y diferentes órganos varía ampliamente. La mayor parte del mercurio inorgánico se excreta a través de la orina y las heces (tanto más por orina cuanto mayor sea la concentración de mercurio en sangre). Otras vías de excreción menos importantes son el sudor, las lágrimas, la leche materna, la saliva y la exhalación (Nordberg et al., 2015).

1.1.3.3. Formas orgánicas de mercurio.

El MeHg es la forma orgánica más biodisponible. Se absorbe eficientemente en el tracto digestivo. La inhalación y la absorción dérmica también son vías posibles de exposición. El MeHg en sangre se une a proteínas y aminoácidos con grupo tiol (-SH), como la cisteína o el glutatión, siendo de este modo transportado dentro de las células. También se une a los grupos tiol del cabello durante su formación y una vez incorporado, no puede volver al torrente sanguíneo. El MeHg sufre procesos de demetilación, transformándose lentamente en mercurio inorgánico, forma en la que mayoritariamente es excretado por vía fecal. El MeHg atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria con facilidad, acumulándose en el sistema nervioso central, placenta, membranas fetales y líquido amniótico. En humanos, tiene una vida media biológica aproximada de 70-80 días (cuerpo entero) (Jo et al., 2015; WHO, 1990). En condiciones constantes de exposición (lo cual depende básicamente de la dieta), la carga de mercurio en el cuerpo se mantiene constante (National Research Council, 2000; Nordberg et al., 2015; WHO, 1990).

Otros compuestos organomercuriados, como los compuestos de etilmercurio (EtHg) o de fenilmercurio, tienen menor capacidad que el MeHg para atravesar la barrera hematoencefálica. También su vida media biológica es menor que la del MeHg (Magos, 2003).

La *Tabla 1* resume las principales fuentes de exposición humana y la toxicocinética de las formas químicas de mercurio más relevantes.

Tabla 1. Mercurio. Principales fuentes de exposición humana y toxicocinética.

Forma química de mercurio	Principales fuentes de exposición humana	Toxicocinética			
		Absorción	Acumulación / distribución	Biotransformación	Excreción
Mercurio elemental	Derrame accidental (termómetros, lámparas,...) Amalgamas dentales Actividad ocupacional (minería del oro, dentistas,...) Prácticas religiosas (vudú, santería,...)	Inhalación ↑	Cerebro	Rápida oxidación a mercurio inorgánico	Orina ↑
		Ingestión ↓ Dérmica ↓	(Sistema Nervioso) Riñones		Heces ↓ Exhalación ↓
Mercurio inorgánico	Cremas y jabones para aclarar la piel Bactericidas. Fungicidas Antisépticos. Diuréticos. Laxantes	Dérmica ↑	Riñones	Formación de complejos Hg-tiol	Orina ↑
		Ingestión ↓ Inhalación: nd	Hígado		Heces ↑ Leche materna ↓ Cabello ↓
Mercurio orgánico	Dieta, principalmente pescado (MeHg) Vacunas y productos farmacéuticos (EtHg)	Ingestión ↑	Cerebro	Formación de complejos Hg-tiol	Heces ↑
		Inhalación ↓ Dérmica ↓	(Sistema Nervioso)		Cabello ↑ Orina ↓ Leche materna ↓

MeHg: metilmercurio; EtHg: etilmercurio; nd: no disponible; ↑ elevada; ↓ baja.

Elaboración propia a partir de: Bose-O'Reilly, McCarty, Steckling, & Lettmeier, 2010; Nordberg et al., 2015; Park & Zheng, 2012; WHO, 2010; WHO-UNEP, 2008.

1.1.4. Efectos del mercurio en la salud humana.

1.1.4.1. Efectos en población general.

El mercurio tiene importantes efectos adversos en la salud humana y en el medio ambiente (UNEP, 2013a). Todas las personas están expuestas a cierta cantidad de mercurio (niveles de fondo). La existencia y severidad de estos efectos dependerá de varios factores: forma química, dosis, duración y momento de la exposición, ruta de exposición, factores individuales (edad, sexo, polimorfismos genéticos, existencia de otras enfermedades,...). Las condiciones sociodemográficas, laborales y estilos de vida (dieta, tabaco,...) determinan en gran medida estos factores no individuales.

Distintas revisiones sistemáticas han abordado los niveles de exposición a mercurio y sus efectos en salud (Bradley, Barst, & Basu, 2017; Brune, Nordberg, Vesterberg, Gerhardsson, & Wester, 1991; Gibb & O'Leary, 2014; Ha et al., 2016; Karagas et al., 2012; Maqbool, Niaz, Hassan, Khan, & Abdollahi, 2017; Poole & Basu, 2017; Rebelo & Caldas, 2016; Rice, Walker, Wu, Gillette, & Blough, 2014; Sharma et al., 2019; Sheehan et al., 2014; Višnjevec, Kocman, & Horvat, 2014). Para la mayoría de los efectos estudiados (antropometría al nacer, efectos inmunológicos, efectos cardiovasculares,...), los resultados sobre su asociación con mercurio fueron poco concluyentes debido al limitado número de estudios. Para otros, como la relación con el neurodesarrollo o indicadores de neurotoxicidad, los resultados de su asociación fueron más concluyentes en las poblaciones estudiadas (poblaciones vulnerables y ocupacionalmente expuestas).

Sharma y colaboradores (2019) resaltaron en su revisión sistemática que algunos estudios incluidos en su estudio (65 de 558, 12%) encontraron asociaciones significativas entre la exposición a mercurio y distintos efectos en salud (desarrollo mental y psicomotor, duración del sueño en niños, niveles de hormonas tiroideas,...) en poblaciones con niveles de mercurio por debajo de los niveles de referencia establecidos como seguros por la US EPA. Los autores sugirieron la exposición simultánea a distintos tóxicos y las diferencias entre poblaciones como posible explicación a este hallazgo (Sharma et al., 2019). Otros factores, como las diferencias genéticas, podrían también estar interviniendo en las modificaciones de efecto (Julvez, Smith, Ring, & Grandjean, 2019; Llop, Murcia, et al., 2014).

Mercurio elemental

La exposición aguda a vapores de mercurio puede producir daños pulmonares graves. Los síntomas respiratorios pueden acompañarse de trastornos neurológicos y del comportamiento.

Las exposiciones crónicas a vapores de mercurio tienen como órgano diana el sistema nervioso central y el sistema inmunitario. El hidrargirismo, hidrargiria o micromercurialismo es un síndrome caracterizado por debilidad, fatiga, labilidad emocional, pérdida de memoria, cambios en la capacidad de concentración, anorexia, pérdida de peso, alteraciones del tracto gastrointestinal, temblores, inflamación de las encías, dientes débiles y salivación excesiva (Nordberg et al., 2015; Park & Zheng, 2012).

En una revisión sistemática sobre los efectos en salud por la exposición a mercurio derivada de la minería aurífera artesanal a pequeña escala los autores identificaron más de 60 estudios en 19 países de Sudamérica, Asia y África. En los mismos se describieron daños renales, trastornos neurológicos y síntomas de toxicidad inmunológica en individuos que trabajaban o vivían en comunidades mineras. En estas poblaciones se encontraron niveles elevados de mercurio en orina y en cabello, evidenciando su exposición a mercurio elemental y a MeHg (Gibb & O'Leary, 2014).

Mercurio inorgánico

Los riñones son el órgano diana para las exposiciones a mercurio inorgánico. El mercurio inorgánico es la forma química frecuentemente implicada en las intoxicaciones agudas.

En exposiciones crónicas se han observado diversos trastornos neurológicos, conductuales y renales (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011; Nordberg et al., 2015; Park & Zheng, 2012), cardiovasculares (Goodrich et al., 2013; Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011; Kobal et al., 2004; Park, Lee, Basu, & Franzblau, 2013) y mutagénicos (WHO-UNEP, 2008). En exposiciones laborales los síntomas neurológicos pueden aparecer tras un periodo de latencia y permanecer mucho tiempo después de cesar la exposición. Se ha sugerido también asociación con enfermedad de Alzheimer (Mutter, Curth, Naumann, Deth, & Walach, 2010). Existe evidencia limitada de inmunotoxicidad (Bjorklund et al., 2018; Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011; Maqbool et al., 2017).

Metilmercurio

Neurotoxicidad: El órgano diana de la toxicidad del MeHg es el sistema nervioso. El feto en desarrollo es especialmente sensible a sus efectos tóxicos, por lo que las exposiciones prenatales son especialmente preocupantes (WHO-UNEP, 2008). Se ha sugerido la asociación con enfermedades neurológicas, como Alzheimer y Parkinson (Bjørklund et al., 2018; Bjørklund et al., 2019; Chin-Chan, Navarro-Yepes, & Quintanilla-Vega, 2015).

La neurotoxicidad del MeHg ha sido observada en episodios de envenenamiento masivo ocurridos en Japón (Grandjean, Satoh, Murata, & Eto, 2010; Hishashi Yokoyama, 2018) e Irak (Smith, J.C., Farris, F.F., & Von Burg, R., 1976; WHO, 1976), así como en diversos estudios epidemiológicos en poblaciones con elevado consumo de pescado y/o mamíferos marinos (WHO-UNEP, 2008). Se desconoce si la exposición a bajas dosis de MeHg es tóxica para los adultos, pues los resultados de varios estudios son inconsistentes (Karagas et al., 2012; Mozaffarian, 2009; OMS, 2013; Sharma et al., 2019).

Disrupción endocrina: El MeHg puede alterar el neurodesarrollo a través de efectos neurotóxicos directos, efectos en la función tiroidea y a través de mecanismos epigenéticos. Induce disrupción endocrina en la señalización GABAérgica en el cerebro en escenarios de exposición probables, con importantes consecuencias para la salud humana pues el ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor en el cerebro mamífero. Al disminuir la disponibilidad de selenio modifica la actividad enzimática que regula la actividad tiroidea (WHO/UNEP, 2013).

Efectos cancerígenos: Distintos estudios han sugerido un efecto cancerígeno del MeHg. Actualmente está clasificado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer como cancerígeno del grupo 2B, es decir, existe evidencia limitada en humanos y evidencia insuficiente en animales (International Agency for Research on Cancer, 1993; WHO-UNEP, 2008).

Efectos cardiovasculares: Distintos estudios sugieren que la exposición a MeHg puede afectar al sistema cardiovascular. Tanto la Organización Mundial de la Salud como distintos estudios de revisión concluyen que la evidencia es insuficiente, por lo que se necesita más investigación sobre la materia (Genchi, Sinicropi, Carocci, Lauria, & Catalano, 2017; Gribble, Cheng, Berger, Rosman, & Guallar, 2015; Houston, 2011; Hu, Singh, & Chan, 2018; Karagas et al., 2012; Mozaffarian, 2009; Roman et al., 2011; Stern, 2005; Virtanen, Rissanen, Voutilainen, & Tuomainen, 2007; WHO-UNEP, 2008).

1.1.4.2. Vulnerabilidad de la población infantil.

Existe una preocupación especial por la exposición a mercurio en poblaciones más vulnerables (UNEP, 2019; WHO, 2010; WHO-UNEP, 2008):

- Aquellas personas con una elevada exposición a mercurio, por elevado consumo de pescado, marisco y/o mamíferos marinos contaminados, por vivir en zonas altamente contaminadas o por exposición laboral no controlada.
- Aquellas personas que tienen sistemas más débiles para luchar contra su toxicidad, por encontrarse en desarrollo (fetos, recién nacidos, niños y adolescentes), personas enfermas (con problemas de riñón, hígado, sistema nervioso o pulmón) o personas con dietas inadecuadas (insuficientes en antioxidantes, malnutridas).

Comparativamente los niños consumen más cantidad de alimento por peso corporal que los adultos. También es más probable que los niños tengan exposiciones accidentales (termómetros o lámparas fluorescentes rotas, ingesta de pilas,...). Además, dado que los niños (incluidos adolescentes) no tienen totalmente desarrolladas las vías metabólicas, la excreción del mercurio es menos efectiva (Cohen Hubal et al., 2000; WHO, 2010).

Las exposiciones a mercurio en la población pediátrica pueden tener efectos en salud a corto plazo. Por ejemplo, las exposiciones a vapores de mercurio *in utero* o en etapas tempranas de la infancia pueden producir daños cerebrales y trastornos neurológicos en la descendencia (Nordberg et al., 2015). Se han descrito casos de abortos, muertes neonatales, bajo peso al nacer y daños neurológicos en recién nacidos de mujeres expuestas durante el embarazo. En un meta-análisis realizado en 2007 en población trabajadora china de clínicas dentales se observaron alteraciones reproductivas, muerte fetal, hipertensión durante el embarazo y malformaciones congénitas (Nordberg et al., 2015). La acrodinia infantil es una enfermedad que puede presentarse tras una intoxicación con mercurio elemental o inorgánico, por absorción dérmica o digestiva. Las exposiciones accidentales en niños a cloruro mercúrico también han mostrado efectos cardiovasculares (incrementos en presión arterial y frecuencia cardíaca) (WHO-UNEP, 2008). La vulnerabilidad del feto a las exposiciones prenatales a MeHg se puso de manifiesto en el episodio de envenenamiento masivo en la bahía de Minamata (Japón). Se observaron graves anomalías fetales y neurotoxicidad (microcefalia, ceguera, retraso mental y físico severo,...).

No está tan claro cuáles pueden ser los posibles efectos a largo plazo de exposiciones no muy altas en etapas tempranas de la vida. Está aceptado que la adaptación de la persona al medio ambiente ocurre desde la concepción, y afecta al desarrollo a lo largo de la vida. Existe

evidencia creciente que apoya la hipótesis DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD*). Esta hipótesis propone que las exposiciones ambientales en etapas tempranas del desarrollo (etapa prenatal y niñez), a través de mecanismos epigenéticos, pueden producir efectos adversos en salud a largo plazo, incluso transgeneracionales (Hall, 2014; Haugen, Schug, Collman, & Heindel, 2015).

Karagas y colaboradores (2012) revisaron los efectos en salud de las exposiciones a bajos niveles de MeHg en la salud humana. Definieron “bajo nivel de exposición” como exposiciones prenatales a mercurio inferiores a 20 µg/L en sangre de cordón umbilical y exposiciones postnatales a mercurio inferiores a 4 µg/g de cabello. En resumen, encontraron evidencias de que los bajos niveles de exposición prenatal a MeHg pueden causar efectos neurocognitivos en niños en edades tempranas. No existe, en cambio, evidencia clara sobre los posibles efectos en crecimiento fetal, crecimiento durante la infancia, efectos cardiovasculares y efectos en el sistema inmunitario (Karagas et al., 2012).

1.1.5. El mercurio, contaminante global de especial preocupación en salud pública.

Los efectos del mercurio son conocidos desde la antigüedad. Sin embargo, a raíz de distintos episodios de envenenamiento masivo ocurridos en el siglo XX, la conciencia sobre el riesgo de su exposición ha ido progresivamente en aumento.

La primera evaluación del riesgo por ingesta de mercurio se realizó por el Comité de Expertos de la FAO/OMS en 1972 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1972). En la misma ya se reconocía la problemática de la contaminación del pescado, base de la dieta en algunas poblaciones, así como la bioacumulación en pescados de mayor tamaño.

Con el tiempo, distintos gobiernos e instituciones han desarrollado recomendaciones referentes al consumo de pescado, dirigidas especialmente a la población más vulnerable: mujeres embarazadas y población infantil (Llop, Ibarlucea, Sunyer, & Ballester, 2013).

A nivel global, la acción más importante frente al mercurio es el **Convenio de Minamata sobre el Mercurio** (UNEP, 2013a). Es un tratado mundial para proteger la salud humana y el medio ambiente de los efectos adversos del mercurio. Fue aprobado en 2013 y entró en vigor en 2017. En la actualidad 128 países han firmado el Convenio y 110 países lo han ratificado. En el mismo se establecen medidas específicas para todas las etapas del ciclo de vida del mercurio, desde la extracción hasta el almacenamiento y la gestión de residuos. Sus vínculos

con la Agenda de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas son múltiples (Naciones Unidas, 2015).

El desarrollo legislativo de distintos países ha ido incorporando medidas para la gestión del riesgo de exposición a mercurio, tales como el establecimiento de niveles máximos permitidos en alimentos, en el entorno laboral y en el medio ambiente, la gestión de residuos y la restricción del uso, almacenamiento y comercialización de determinados productos fabricados con compuestos de mercurio.

Los niveles de mercurio en humanos han disminuido en los últimos 50 años (Sharma et al., 2019; UNEP, 2019). Aun así, éstos siguen siendo altos y preocupantes. Los niveles de mercurio en el ecosistema también son preocupantes.

Por el contrario, las emisiones de mercurio todavía no han parado de aumentar. En comparación con la era preindustrial, se estima que la actividad humana ha incrementado los niveles de mercurio en la atmósfera en un 450% sobre los niveles naturales. Este incremento incluye las “reemisiones” de mercurio emitido en el pasado por la actividad humana, principalmente la minería (Outridge et al., 2018; Streets et al., 2017; UNEP, 2019).

La reducción de las emisiones de mercurio y la consecuente disminución de las concentraciones en la atmósfera producirá una reducción, no inmediata, de los niveles de mercurio en el ecosistema y, por tanto, en el ser humano. Ante este lento descenso, será importante mantener en el tiempo y actualizar con las nuevas evidencias científicas las medidas preventivas de la exposición humana (Sunderland & Selin, 2013).

Los esfuerzos por reducir las emisiones antropogénicas de mercurio, unidos a otros factores que pueden modificar la distribución del mercurio, como cambios globales en la actividad humana y en los ecosistemas, esperables por el cambio climático (Eagles-Smith et al., 2018; Obrist et al., 2018; Sundseth, Pacyna, Banel, Pacyna, & Rautio, 2015), alterarán de forma incierta la distribución mundial de mercurio.

La adecuada evaluación y gestión del riesgo para la salud humana requiere del conocimiento amplio del ciclo del mercurio, sus especies, sus mecanismos de acción, los factores que condicionan los niveles de exposición, sus efectos en salud, los grupos vulnerables y los impactos socioeconómicos y en salud de las medidas implantadas.

1.2. La presión arterial en la edad pediátrica.

1.2.1. La presión arterial en el sistema cardiovascular.

La función principal del sistema cardiovascular es abastecer a los tejidos de sangre. El corazón actúa como una bomba que, al contraerse, genera una presión que impulsa la sangre a través de los vasos sanguíneos, los cuales se expanden para alojarla. La sangre llega hasta los tejidos a través de las arterias, sometidas a una presión elevada, y retorna al corazón a través de las venas, vasos de baja presión que contienen el mayor porcentaje del volumen sanguíneo. (Silverthorn, 2019).

El flujo sanguíneo se produce porque las presiones arteriales no son iguales a lo largo de todo el sistema cardiovascular. La presión media es máxima en las arterias y mínima en las venas, y sufre oscilaciones o pulsaciones que reflejan la actividad pulsátil del corazón. La **presión arterial sistólica (PAS)** es la presión arterial más elevada del ciclo cardíaco, medida durante la sístole (contracción ventricular). La **presión arterial diastólica (PAD)** es la presión arterial más baja del ciclo cardíaco, medida durante la diástole (relajación ventricular).

La **regulación de la presión arterial (PA)** es de vital importancia para el ser humano. Comprende distintos sistemas que ofrecen respuestas inmediatas, a medio plazo y a largo plazo (Álvarez Pitti, 2014; Silverthorn, 2019).

a) *Sistemas de regulación inmediata.* El Sistema Nervioso Autónomo, principalmente el Sistema Nervioso Simpático, activa varios mecanismos para el control circulatorio. Estos mecanismos reflejos desencadenan la actuación nerviosa que, ante un descenso de la presión arterial, producen vasoconstricción venosa y arteriolar, aumentan la frecuencia cardíaca y la contractibilidad miocárdica. En caso de un aumento de la presión arterial, la actuación es la opuesta (vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca,...).

b) *Sistemas de regulación a medio plazo.* Tres mecanismos producen respuesta sólo unos minutos después de producirse el cambio de presión.

1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema hormonal regula el balance hidroelectrolítico (balance de sodio y potasio), el volumen plasmático y las resistencias periféricas. Los riñones son órganos clave en este sistema, pues es en ellos donde se secreta la renina, necesaria para activar el sistema.

2. El mecanismo de relajación-contracción de los vasos sanguíneos.

3. El paso de líquidos a través de la pared capilar. Cuando la presión arterial desciende mucho, los fluidos son absorbidos a través de las membranas tisulares a la circulación, incrementando así el volumen intravascular e incrementando la presión arterial.

c) *Sistemas de regulación a largo plazo.* Estos sistemas se basan en el control renal de los fluidos y el balance de sodio. También el sistema nervioso autónomo participa en la regulación a largo plazo.

Algunos estudios han sugerido la existencia de mecanismos regulatorios dependientes de la edad relacionados con la adaptación vascular durante el desarrollo corporal (especialmente importantes en la adolescencia) y el estrés oxidativo durante el envejecimiento (Syme et al., 2019), aunque otros ofrecen resultados contradictorios (Flynn, Ingelfinger, & Redwine, 2018).

1.2.2. Definición de la hipertensión arterial pediátrica.

En adultos, la definición de **hipertensión** se basa en la morbilidad y mortalidad asociada a determinados niveles de presión arterial (Whelton et al., 2018; Williams et al., 2018). Aunque en las últimas décadas se ha avanzado mucho, todavía no se dispone de estudios prospectivos amplios que puedan establecer una relación entre la presión arterial en la infancia y eventos cardiovasculares producidos en la edad adulta (Flynn et al., 2018). Por ello, la definición de **hipertensión arterial en la infancia** se sigue basando en la distribución normal de valores de presión arterial en niños sanos (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016).

En 1977 el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de **Estados Unidos** publicó la primera guía para el control de la hipertensión en población pediátrica (Blumenthal et al., 1977). El objetivo de la guía fue estandarizar el método de medida y disponer de unas tablas de referencia para el diagnóstico de la hipertensión arterial.

En **Europa** la primera guía para el manejo de la hipertensión arterial centrada específicamente en población infantil se publicó en 2009 (Lurbe et al., 2009). Dada la ausencia de población más representativa, en dicha guía se propuso la utilización de las tablas de referencia de población estadounidense descritas anteriormente.

Durante la infancia la presión arterial aumenta con la edad y el tamaño corporal, por lo que no es posible establecer un único valor de corte para definir la hipertensión arterial (Grajda et al., 2017). En 2016 la **Sociedad Europea de Hipertensión** (SEH) y en 2017 la **Academia**

Americana de Pediatría (AAP) actualizaron sus respectivas guías para el manejo de la presión arterial alta en niños y adolescentes (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016). En ambas guías, la **hipertensión arterial en la infancia** se define como una presión arterial superior al percentil 95 correspondiente a su **sexo, edad y talla**, según sus respectivas tablas de referencia. Además de esta definición, otros criterios son definitorios de hipertensión arterial (*Tabla 2*).

Ambas guías coinciden en muchos aspectos, pero tienen **diferencias metodológicas importantes** (Brady, Stefani-Glücksberg, & Simonetti, 2018; Lurbe i Ferrer, 2018). En primer lugar, la **edad a partir de la cual se aplican criterios diagnósticos de adulto** es diferente (16 años en la guía europea y 13 años en la guía estadounidense). Por otra parte, también difieren en la construcción de los percentiles de presión arterial. Si bien ambas guías construyen sus **valores de referencia** en base a la misma fuente de información (National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents, 1996), la AAP ha descartado los datos correspondientes al 21% de los niños con sobrepeso u obesidad y la SEH continúa utilizando la totalidad de los datos disponibles. En consecuencia, los valores umbrales de diagnóstico de hipertensión arterial pediátrica son actualmente más bajos en la guía estadounidense que en la europea.

Estas diferencias de criterio no son exclusivas para población pediátrica (Gidding et al., 2019; Whelton et al., 2018; Williams et al., 2018). También para población adulta la última guía estadounidense, publicada en 2017, modificó los criterios de normalidad en la presión arterial, en base a los resultados del estudio SPRINT (SPRINT Research Group et al., 2015). El criterio diagnóstico de hipertensión arterial en población estadounidense ha disminuido de 140/90 mm Hg a 130/80 mm Hg, mientras que en población europea se mantiene el criterio establecido previamente (140/90 mm Hg). Este cambio de criterio producirá, por tanto, un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial y presión arterial elevada en población estadounidense, tanto adulta como pediátrica (Jackson, 2018).

Tabla 2. Definición de hipertensión arterial en la infancia.

		Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) (Lurbe et al., 2016)	Academia Americana de Pediatría (AAP) (Flynn et al., 2017)	Valores umbrales para diagnosticar HTA *		Clasificación de la presión arterial
Clasificación de presión arterial		0-15 años	16-17 años	1-13 años **	13-17 años	
Normal		<percentil 90	<130/85 mm Hg	<percentil 90	<120/<80 mm Hg	Normal
Normal-alta		Percentil ≥ 90 y < 95	130-139/85-89 mm Hg	Percentil ≥ 90 y ≤ 95 , o 120/80 a percentil ≤ 95 (el menor)	120-129/<80 mm Hg	Elevada
HTA estadio 1		Percentil ≥ 95 y \leq (percentil 99 + 5 mm Hg)	140-159/90-99 mm Hg	Percentil ≥ 95 y $<$ (percentil 95 + 12 mm Hg), o 130-139/80-89 mm Hg (el menor)	130-139/80-89 mm Hg	HTA estadio 1
HTA estadio 2		$>$ (percentil 99+5 mm Hg)	160-169/100-109 mm Hg	Percentil ≥ 95 + 12 mm Hg, o $\geq 140/90$ mm Hg (el menor)	$\geq 140/90$ mm Hg	HTA estadio 2
HTA aislada		PAS \geq percentil 95 y PAD $<$ percentil 90	$\geq 140/<90$ mm Hg	nd	nd	nd

HTA: hipertensión arterial. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; nd: no definida.

* La presión arterial se indica como PAS/PAD. Percentil de PAS y/o PAD en función del sexo, edad y talla.

** Para neonatos y bebés (0-1 año), la guía AAP remite a otras tablas de referencia (Dionne, Abitbol, & Flynn, 2012).

1.2.3. Población de referencia para la presión arterial en la edad pediátrica.

Cuando en 1977 el NHLBI de Estados Unidos elaboró la **primera guía** para el control de la hipertensión en población pediátrica (Blumenthal et al., 1977) utilizó una distribución de presión arterial basada en tres estudios transversales realizados en Muscatine (Iowa), Rochester (Minnesota) y Miami (Florida). La población era de 9.283 niños de 5 a 18 años de edad y 306 niños de 2 a 5 años de edad. Los datos de presión arterial se representaron como percentiles por edad y sexo, similares a los percentiles de crecimiento de talla y peso utilizados comúnmente en pediatría. Se utilizó la primera medida de presión arterial de cada participante, con independencia de que tuvieran mediciones adicionales.

En su momento, estas distribuciones constituyeron un avance importante en la comprensión de la presión arterial pediátrica, pues mostraban un incremento progresivo de la presión arterial con la edad, concurrente con el aumento de talla y peso del niño.

En esta primera guía se estableció la definición de hipertensión arterial pediátrica como una presión arterial superior al percentil 95 de la presión arterial correspondiente a su edad y sexo. Se observó que los percentiles 95 de presión arterial sistólica y diastólica en niños de 13 años (no en niñas) alcanzaban el valor de 140 y 90 mm Hg respectivamente. Estos eran los criterios diagnósticos de hipertensión arterial en los adultos.

Distintos estudios aportaron más datos para la actualización de esta guía, publicándose la **nueva guía actualizada en 1987** (National Heart, Lung and Blood Institute, 1987). Las nuevas distribuciones de presión arterial se construyeron con los datos de más de 60.000 niños representativos de diferentes orígenes raciales y grupos étnicos (*Tabla 3*). En esta guía se incluyeron curvas de presión arterial por edad, acompañadas de información sobre talla y peso.

Tabla 3. Fuentes de datos para la segunda guía sobre el control de la hipertensión en población pediátrica (1987).

Estudio	Rango de edad (años)	N
Muscatine (Iowa)	5–19	4.208
Universidad de Carolina del Sur (Columbia)	4–20	6.657
Universidad de Houston (Texas)	3–17	2.922
Bogalusa (Luisiana)	1–20	16.442
Encuesta de salud NHANES II (1976-1980)	6–20	4.563
Universidad de Texas (Dallas)	13–19	24.792
Universidad de Pittsburgh (Pensilvania)	Recién nacidos - 5	1.554
Providence (Rhode Island)	Recién nacidos - 3	3.487
Brompton (Inglaterra)	Recién nacidos - 3	7.804

Fuente: adaptado de Flynn et al., 2018.

En general, los valores de presión arterial en la guía de 1987 fueron ligeramente inferiores a los utilizados en la guía de 1977. De nuevo se observó el incremento de presión arterial con la edad y diferencias por sexo en la adolescencia. Se mantuvo la definición de hipertensión arterial pediátrica, aunque se incluyó la matización “significativa” si la presión arterial se encontraba entre los percentiles 95 y 99 correspondientes al sexo y edad y “severa” si se encontraba por encima del percentil 99 correspondiente.

La encuesta de salud NHANES III (1988-1994) aportó más datos relativos a la presión arterial pediátrica. En esas fechas empezaron a publicarse algunos estudios que relacionaban la presión arterial pediátrica con la presión arterial en adultos jóvenes (Lauer & Clarke, 1989). Se reanalizaron los datos y se obtuvieron resultados consistentes con la anterior guía de 1987. Esta **tercera guía se publicó en 1996** (National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents, 1996). El análisis de los datos mostró que la talla, el peso y la edad eran los mayores determinantes de la presión arterial en la infancia y adolescencia. Así pues, en esta guía aumentó la presentación de datos al ofrecer tablas de presión arterial sistólica y diastólica (percentiles 90 y 95) según la edad (1-17 años) y el percentil de talla (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95) calculado según las curvas de crecimiento del CDC. No se modificó la definición de hipertensión arterial, si bien se añadió el concepto de “presión arterial normal-alta” cuando se encontraba en un percentil 90-95. Desde 1996 las sucesivas guías han utilizado el sonido de Korotkoff K5 para definir la presión arterial diastólica. En las guías anteriores se utilizaba el sonido K4 para niños y el sonido K5 para adolescentes (Moser, Giles, Falkner, Schwartz, & Townsend, 2005).

Los datos de presión arterial se reexaminaron para la **cuarta guía publicada en 2004** (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). En la misma se tabuló la presión arterial sistólica y diastólica (percentiles 50, 90, 95 y 99) según el sexo, la edad y el percentil de talla (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95) calculado según las curvas de crecimiento del CDC. La definición de hipertensión arterial pediátrica no se modificó respecto a guías anteriores. Se renombró el concepto de “presión arterial normal-alta”, cambiándolo por “prehipertensión” y se definieron los estadios de hipertensión 1 (percentil 95-99) y 2 (percentil >99). Se redefinió “prehipertensión” para adolescentes de más de 12 años para adaptarlo a la definición de prehipertensión en adultos.

En **2017** se publicó la **quinta y vigente guía** estadounidense para el manejo de la presión arterial elevada en niños y adolescentes (Flynn et al., 2017). Tras una exhaustiva revisión sistemática (Baker-Smith et al., 2018) se incorporaron a la misma las últimas evidencias en la

materia, no sin controversia, por sus diferencias con las guías anteriores y con la guía europea (Lurbe et al., 2016). En primer lugar, debido a la fuerte asociación entre el sobrepeso y la obesidad con la presión arterial pediátrica, se decidió trabajar con tablas basadas exclusivamente en población con normopeso (índice de masa corporal inferior al percentil 85). Los valores de presión arterial son ligeramente inferiores a los incluidos en la anterior guía de 2004. Las nuevas tablas siguen mostrando la presión arterial sistólica y diastólica según el sexo, la edad y la talla. Para facilitar la identificación de valores anormales de presión arterial pediátrica, la guía facilita adicionalmente una tabla simplificada según sexo y edad, en base a la cual se puede decidir si procede realizar más mediciones. Por otra parte, en esta guía las definiciones de prehipertensión e hipertensión se modificaron para adolescentes a partir de 13 años, para adaptarlas a las definiciones en población adulta (130/80 mm Hg) (Falkner, 2017). Se siguen utilizando las primeras medidas, auscultatorias de presión arterial de cada participante.

En cuanto a **Europa**, la guía para el manejo de la presión arterial elevada en niños y adolescentes publicada en 2009 fue **actualizada en 2016** (Lurbe et al., 2016). En la guía vigente de 2016 se siguen utilizando la totalidad de los datos de población estadounidense que se utilizó en la guía estadounidense de 1996.

1.2.4. Medición de la presión arterial en la edad pediátrica.

La presión arterial se caracteriza por su variabilidad natural en el tiempo, a corto plazo (minutos) así como a lo largo del día, la semana y el año (James, 2013; Juhanoja, 2018). Por ello, para el diagnóstico de hipertensión arterial, las guías estadounidense y europea, entre otras (Nerenberg et al., 2018; O'Brien et al., 1990), recomiendan la realización de mediciones repetidas de presión arterial.

Existen varios métodos no invasivos para medir la presión arterial: la medición en consulta, la monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA) y la automedida domiciliar de la presión arterial (AMPA).

La medición en consulta con dispositivos oscilométricos es cada vez más común, en detrimento del uso de esfigmomanómetros (Chioleri, Bovet, & Paradis, 2013; Flynn, 2013; O'Brien, Stergiou, & Turner, 2018), debido a las restricciones en la comercialización y uso de dispositivos de medición con mercurio (UNEP, 2013a), así como a las limitaciones de los esfigmomanómetros aneroides (Badnjevic, Cifrek, Magjarevic, & DZemic, 2018).

Muchos factores pueden afectar a la fiabilidad de la medición, relacionados con el equipo de medición, la persona a la cual se mide la presión arterial, la persona que realiza la medición y el entorno en que se realiza la medición, entre otros (Kallioinen, Hill, Horswill, Ward, & Watson, 2017). La metodología de la medida de presión arterial en consulta, tanto en población infantil como en población adulta, sigue siendo un tema controvertido entre los expertos (Burkard et al., 2018; Duncombe, Voss, & Harris, 2017a, 2017b; O'Brien et al., 2018; Stergiou, Boubouchairopoulou, & Kollias, 2017; Stergiou, Kollias, Boubouchairopoulou, Ntineri, & O'Brien, 2017; Tobe & Izzo, 2016).

El momento y la forma en que se realiza la medición de la presión arterial influyen de manera importante en los resultados de la medición. Por ejemplo, la hora de medición, en relación a la actividad que se ha realizado previamente (ej. comer o dormir) (James, 2013; Parati, Ochoa, Lombardi, & Bilo, 2013), la temperatura ambiente o estacionalidad de la medición (Floras, 2013; Li et al., 2016; Modesti, 2013), la postura durante la medición (Beevers, Lip, & O'Brien, 2001; Cushman, Cooper, Horne, & Meydrech, 1990; Eşer, Khorshid, Güneş, & Demir, 2007; Lacruz et al., 2017; Ogedegbe & Pickering, 2010; Pickering et al., 2005; Ringrose, Wong, Yousefi, & Padwal, 2017), la talla del manguito (Arafat & Mattoo, 1999; Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2009), la distensión vesical (Fagius & Karhuvaara, 1989) o la conversación (Le Pailleur et al., 1998).

Para la medición de la presión arterial, tanto la oscilometría como la auscultación son aceptadas actualmente, aunque si se encuentran valores anormalmente altos, éstos deberán ser confirmados por auscultación (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016). El método tradicional no invasivo ampliamente utilizado es la auscultación de los ruidos de Korotkoff (K1 para la PAS y K5 para la PAD). La técnica oscilométrica calcula la presión arterial a partir de oscilaciones de la presión arterial. Mediante un algoritmo, propio de cada fabricante, se estiman los valores de PAS y de PAD a partir de la medición del punto de máxima oscilación (Alpert, 2017; Badnjevic et al., 2018; Pickering, 2002). Distintos grupos de población (niños, ancianos, mujeres embarazadas,...) muestran curvas de oscilación diferentes, por lo que es importante la validación de los dispositivos mediante procedimientos recomendados, por uno o varios protocolos de validación específicos para dicho grupo de población (O'Brien & Stergiou, 2017).

Por su importancia, tanto la guía europea (Lurbe et al., 2016) como la guía estadounidense (Flynn et al., 2017) incluyen un apartado específico sobre la **forma de medir la presión arterial**. La guía estadounidense, además, remite al lector a unas recomendaciones más detalladas de la Asociación Americana del Corazón para la medición de la presión arterial en humanos

(Muntner et al., 2019) y a un video de la Asociación Americana de Pediatría alojado en YouTube (<http://youtu.be/JLzkNBpqwi0>). Las recomendaciones de ambas guías para la medición en consulta se resumen en la *Tabla 4*.

Uno de los aspectos a considerar en la medición de presión arterial es la utilización de métodos de auscultación u oscilometría. Un aspecto limitante en las mediciones de presión arterial en la infancia es la todavía baja disponibilidad de dispositivos oscilométricos validados para su utilización en población pediátrica (O'Brien & Stergiou, 2017; Stergiou, Boubouchairopoulou, et al., 2017). Se pueden consultar distintos listados de dispositivos validados a través de páginas web, como www.dableducational.org o www.medaval.org (Campbell et al., 2016; Cohen et al., 2019; Dieterle, 2012; O'Brien, Waeber, Parati, Staessen, & Myers, 2001; Stergiou, Boubouchairopoulou, et al., 2017).

Tabla 4. Recomendaciones para la medición en consulta de la presión arterial en edad pediátrica.

Recomendación	Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) (Lurbe et al., 2016)	Academia Americana de Pediatría (AAP) (Flynn et al., 2017)
Técnica	<p>Dispositivo de medición / técnica de medición</p> <p>Circunstancias a evitar</p>	<p>Esfigomanómetro / Auscultación** (sonidos de Korotkoff, PAS (fase I) y PAD (fase V))</p> <p><i>Acceptable:</i> monitor oscilométrico validado para población pediátrica *</p> <p>Ni paciente ni persona que realiza la medición deben hablar durante la medición</p>
Paciente	<p>Postura durante la medición</p> <p>Brazo en el que medir</p>	<p>Sentado durante 3-5 minutos previos a la medición, con espalda apoyada y pies en el suelo. Sala tranquila.</p> <p>Brazo derecho, colocado a la altura del corazón, apoyado y por encima del manguito</p> <p>Manguito de talla adecuada</p> <p>Longitud: 80-100% de la circunferencia del brazo</p> <p>Ancho: mínimo 40% de la circunferencia del brazo</p>
Condiciones de medición	<p>Manguito</p> <p>Número de medidas (intervalo entre medidas)</p> <p>Resultado de la medición (cálculo de la presión arterial)</p>	<p>Circunferencia medida en el punto medio del brazo (punto medio entre el acromion del omoplato y el olecranon del codo, con el hombro en posición neutral y el codo flexionado 90 grados)</p> <p>Si la medición inicial es elevada (>percentil 90), realizar 2 mediciones adicionales</p> <p>Hacer la media de las mediciones realizadas</p>

* Procedimiento de validación recomendado por la Sociedad Británica de Hipertensión (O'Brien et al., 1990), la Asociación Americana para el Avance de la Instrumentación Médica (ANSI/AAMI, 1993) o el protocolo internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión (O'Brien et al., 2010).

** Si se mide por auscultación: la campana del estetoscopio se debe colocar en la fosa antecubital sobre la arteria braquial y la parte inferior del manguito debe estar 2-3 cm por encima de la fosa antecubital. El manguito debe inflarse 20-30 mm Hg por encima de la desaparición del pulso radial. Debe evitarse el sobreinflado. El manguito debe desinflarse a una velocidad de 2-3 mmHg por segundo. El primer ruido (fase I Korotkoff) y el último (fase V Korotkoff) se deben tomar como presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, respectivamente. Si los sonidos de Korotkoff son audibles a 0 mm Hg, el punto en el cual el sonido fue amortiguado (fase V Korotkoff) deben ser considerados la presión arterial diastólica, o repetir la medición aplicando menor presión sobre la arterial braquial. La medición debe leerse en una escala de 2 mm Hg.

1.2.5. Factores relacionados con la presión arterial pediátrica.

La presión arterial está determinada por complejas interacciones entre las exposiciones ambientales a lo largo de la vida, los factores genéticos y epigenéticos (Flynn et al., 2018; Friso, Carvajal, Fardella, & Olivieri, 2015; Stoll, Wang, & Qiu, 2018). En población pediátrica, la mayor parte de los casos se corresponden a hipertensión primaria, no secundaria a alguna enfermedad (renal, cardiovascular o endocrina) (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016).

En los últimos años se han logrado considerables avances en la identificación de factores asociados con la presión arterial en la infancia, y se ha puesto de manifiesto que es necesaria una aproximación amplia que incluya aspectos genéticos, epigenéticos y ambientales (Arif, Sadayappan, Becker, Martin, & Urbina, 2019; Friso et al., 2015; G. Hao, Youssef, Davis, & Su, 2018; Liang, 2018; Martin & Fry, 2018; Stoll et al., 2018; Urdinguio et al., 2016). Entre estos, posiblemente los factores ambientales son los más interesantes para la salud pública por la posibilidad de intervención poblacional a lo largo de la vida.

La presión arterial aumenta con la edad y el crecimiento corporal, con distribuciones diferentes por sexo, especialmente a partir de la adolescencia (Flynn et al., 2018). La asociación del sobrepeso y obesidad con la presión arterial elevada en niños ha sido consistentemente demostrada en distintos estudios (Friedemann et al., 2012; Hansen, Gunn, & Kaelber, 2007; Herouvi, Karanasios, Karayianni, & Karavanaki, 2013; McNiece, Poffenbarger, et al., 2007; Ogden, Flegal, Carroll, & Johnson, 2002). Otros factores antropométricos como el peso al nacer, la ganancia de peso y la prematuridad son determinantes de la presión arterial del niño o adolescente y su importancia relativa parece depender de la edad (de Jong, Monuteaux, van Elburg, Gillman, & Belfort, 2012; Lurbe et al., 2018; Lurbe, Garcia-Vicent, Torro, Aguilar, & Redon, 2014; Perng et al., 2016; Ramirez-Silva et al., 2018). Distintos estudios han puesto de manifiesto la importancia de la programación fetal y perinatal en la presión arterial (Horikoshi et al., 2016; Warrington et al., 2019).

La hipertensión es un rasgo mayoritariamente poligénico. Se han identificado centenas de variantes genéticas que explican cierta variabilidad de la presión arterial (Evangelou et al., 2018). Estos genes se relacionan con la presión arterial a través de los distintos sistemas fisiológicos que intervienen en su regulación. Existe una extensa evidencia sobre la heredabilidad de la presión arterial (Evangelou et al., 2018; Flynn et al., 2018). Un 15-40% de la PAS y un 15-30% de la PAD medidas en consulta pueden ser explicadas por variantes genéticas (Lurbe et al., 2016).

Distintos estudios sugieren la relación de la presión arterial con factores ambientales como la contaminación atmosférica por partículas, óxidos de nitrógeno y óxidos de azufre (Bilenko et al., 2015; Brook, 2007; Dong et al., 2015; Giorgini et al., 2016; van Rossem et al., 2015; Yang et al., 2018), la exposición a bifenilos policlorados (Everett, Mainous, Frithsen, Player, & Matheson, 2008; Goncharov, Pavuk, Foushee, Carpenter, & Anniston Environmental Health Reseach Consortium, 2011; H. A. Lee, Park, Hong, Ha, & Park, 2016; Valera et al., 2013), la exposición a arsénico (Hawkesworth et al., 2013), la exposición a plomo (Farzan et al., 2018; Zhang et al., 2012), la exposición a mezclas de metales (Lee et al., 2016; Wildemann, Siciliano, & Weber, 2016), el hábito tabáquico de la madre durante la gestación (Brion, Leary, Lawlor, Smith, & Ness, 2008; H. Zhang et al., 2019) y la exposición pasiva a tabaco (Simonetti et al., 2011; Zhang et al., 2019).

En relación a los factores sociodemográficos y estilos de vida, se ha encontrado relación con la ingesta de sal (Leyvraz et al., 2018), el consumo de pescado y la ingesta de ácidos grasos omega 3 y selenio (Del Brutto et al., 2016; Mozaffarian et al., 2011; Rayman, 2000; Xun et al., 2011), la lactancia materna (Martin et al., 2004; Nobre & Lessa, 2016; Wong et al., 2018), la actividad física (Andersen, Riddoch, Kriemler, Hills, & Hills, 2011; Avila-Palencia et al., 2019; Cesa et al., 2014), el tiempo de pantalla (Barker et al., 2018; Cassidy-Bushrow, Johnson, Peters, Burmeister, & Joseph, 2015; Martinez-Gomez, Tucker, Heelan, Welk, & Eisenmann, 2009; Staiano, Harrington, Broyles, Gupta, & Katzmarzyk, 2013), el tiempo de sueño (Au, Ho, Wing, Lam, & Li, 2014; Sparano et al., 2019), el origen racial (Cheung et al., 2017; Hoffman, Reynolds, & Hardy, 2017; Kit et al., 2015; Rosner, Cook, Portman, Daniels, & Falkner, 2009), las condiciones socioeconómicas (Kaczmarek, Stawińska-Witoszyńska, Krzyżaniak, Krzywińska-Wiewiorowska, & Siwińska, 2015; Martinovic et al., 2014; Shi, de Groh, & Morrison, 2012; van den Berg, van Eijsden, Galindo-Garre, Vrijkotte, & Gemke, 2013) y las situaciones de adversidad (abusos, violencia, divorcio entre los padres,...) (Nichols, Rice, & Howell, 2011; Reid et al., 2018; Smarius, Strieder, Doreleijers, Vrijkotte, & de Rooij, 2018; Stein et al., 2010).

También la presión arterial en la infancia ha sido relacionada con características maternas previas o acontecidas durante la gestación, como la diabetes materna durante la gestación (Aceti et al., 2012; Falkner, 2019a, 2019b; Tam et al., 2017), la hipertensión o preeclampsia durante la gestación (Chan, Pudwell, & Smith, 2019; Geelhoed et al., 2010; Vatten et al., 2003), la edad materna (Brion et al., 2008), el índice de masa corporal materno previo a la concepción (Derraik, Ayyavoo, Hofman, Biggs, & Cutfield, 2015; Falkner, 2019a) e incluso el peso al nacer de la madre (Barker, 2000).

1.2.6. Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial pediátrica.

La definición de hipertensión arterial en población pediátrica se basa en la superación del percentil 95 de una distribución normal de valores de presión arterial de población pediátrica sana. Por lo tanto, la prevalencia esperable en dicha población sería del 5%. Sin embargo, los estudios realizados raramente obtienen esta cifra.

Las diferencias en la **prevalencia** real respecto a la esperada provienen, al menos en parte, de las diferencias entre las poblaciones estudiadas y la población de referencia. Recordemos que las tablas de percentiles de presión arterial ampliamente utilizadas como referencia a nivel internacional se basan en datos de población estadounidense obtenidos hace más de 20 años (National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents, 1996). Por otra parte, tal y como se ha descrito anteriormente, la hipertensión arterial no tiene una definición homogénea en distintas regiones del mundo.

El infradiagnóstico de la presión arterial elevada e hipertensión en la población pediátrica, así como la escasa adhesión a las recomendaciones sobre la metodología de medición, están ampliamente reconocidas, incluso en las propias guías de referencia (Brady, Solomon, Neu, Siberry, & Parekh, 2010; Dionne, 2017; Falkner, Lurbe, & Schaefer, 2010; Flynn et al., 2017; Hansen et al., 2007; Levy, Gerber, Wu, & Mann, 2016; Rinke et al., 2018). Las estimaciones de prevalencia son, pues, difíciles.

En la actual guía europea y actual guía estadounidense se estima una prevalencia de hipertensión en niños de un 3,5% en la población estadounidense, entre 2,2 y 4,9% en países centroeuropeos y 9-13% en el sur y oeste europeo. La importancia del índice de masa corporal para la edad como factor determinante de la presión arterial aumenta con la edad del niño. Tanto en Europa como en Estados Unidos se han descrito prevalencias mayores en niños con sobrepeso u obesidad que en niños con normopeso (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016). Se han informado prevalencias entre el 27-47% en niños entre 6-18 años con sobrepeso u obesidad, dependiendo de los criterios de referencia (Flechtner-Mors et al., 2015).

La información sobre la **incidencia** de la hipertensión arterial también es escasa. En la práctica clínica no es habitual que se siga la recomendación de medir rutinariamente la presión arterial a partir de los 3 años de edad y suele identificarse como hipertensión secundaria a alguna enfermedad. En un estudio con base poblacional escolar llevado a cabo con adolescentes estadounidenses de 10-19 años, la progresión de “normotensión” a “hipertensión” fue de 4 casos por cada mil personas y año y la progresión de “presión arterial

elevada” a “hipertensión” fue 1,1 casos por cada mil personas y año (Redwine, Acosta, Poffenbarger, Portman, & Samuels, 2012). En un estudio español en el que se siguió durante 36 meses a niños y adolescentes normotensos entre 6 y 18 años la tasa incidencia de hipertensión fue de 6 casos por cada mil personas y año (Lurbe et al., 2013).

1.2.7. Tendencia en la presión arterial pediátrica.

Un estudio realizado en 2013 evaluó la **tendencia en la presión arterial en la infancia en población estadounidense**, en base a los datos de las sucesivas encuestas nacionales de salud (NHANES), en el periodo **1988-2008** (Rosner, Cook, Daniels, & Falkner, 2013). La población era representativa de la población pediátrica de los Estados Unidos. La metodología de medición de la presión arterial estaba adaptada a las vigentes guías estadounidenses de manejo de la presión arterial pediátrica y se disponía de datos relativos a factores de riesgo que pudieran influir en la presión arterial (dieta, antropometría,...). Entre NHANES III (1988-1994) y NHANES 1999-2008 se encontró un **aumento en la prevalencia** de presión arterial elevada (15,8% a 19,2% en niños y 8,2 a 12,6% en niñas). El índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y la ingesta de sodio se asociaron independientemente con la presión arterial elevada. Tras ajustar por edad, sexo, origen racial, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura e ingesta de sodio, el Odds Ratio de presión arterial elevada en NHANES 1999-2008 frente a NHANES III fue 1,27 (IC95% 0,98-1,64, p-valor 0,069).

En 2017 Roulet y colaboradores realizaron una revisión sistemática de estudios que evaluaban la **tendencia mundial en la presión arterial pediátrica** (Roulet et al., 2017). De forma sorprendente encontraron que, pese a que casi todos los estudios encontraron un aumento del sobrepeso y la obesidad, la presión arterial, a nivel global, seguía una **tendencia descendente** entre 1963 y 2012. En 13 estudios la tendencia fue negativa, en 4 positiva y en 1 de ellos no encontraron cambios. Esta revisión tiene limitaciones importantes, reconocidas por los autores. En primer lugar, la falta de representatividad de la población. En segundo lugar, la heterogeneidad en las metodologías de medición, en algunos de los estudios no descrita o de baja calidad. Por último, no se disponía de información relativa a otras variables que pudieran influir en la presión arterial (dieta, actividad física, peso al nacer,...). Los autores sugirieron la posibilidad de que existiesen otros factores no controlados que mitigasen el efecto del sobrepeso y obesidad en la presión arterial.

1.2.8. Relevancia de la presión arterial alta en salud pública.

1.2.8.1. Significado de la hipertensión arterial pediátrica.

Existe evidencia consistente de que la presión arterial elevada en la etapa pediátrica es un fuerte predictor de hipertensión en la etapa adulta (“tracking”). Un niño con hipertensión se convertirá con mayor probabilidad en un adulto con hipertensión. Este aumento de probabilidad es aún más fuerte en presencia de determinados factores como un nivel socioeconómico bajo, la hipertensión familiar, el sobrepeso u obesidad, el bajo consumo de vegetales y el consumo elevado de alcohol (Beckett, Rosner, Roche, & Guo, 1992; Chen & Wang, 2008; Katz et al., 1980; Kelly et al., 2015; Leyvraz et al., 2018; Shear, Burke, Freedman, & Berenson, 1986).

No se dispone de estudios de cohortes suficientemente extensos que asocien directamente la presión arterial elevada en la infancia con la morbilidad cardiovascular en la etapa adulta (Baker-Smith et al., 2018; Chiolero et al., 2013; Lurbe et al., 2016). Sin embargo, en población infantil se han identificado marcadores intermedios de enfermedad en el sistema cardiovascular, renal y nervioso como hipertrofia del ventrículo izquierdo (Brady, Fivush, Flynn, & Parekh, 2008; McNiece, Gupta-Malhotra, et al., 2007; Urbina et al., 1995), engrosamiento íntima-media carotídeo (Sorof, Alexandrov, Cardwell, & Portman, 2003; Stabouli et al., 2005), menor grosor de las arteriolas de la retina (Gopinath et al., 2010; Murgan et al., 2013), microalbuminuria (Assadi, 2007; Hanevold, Pollock, & Harshfield, 2008; Hoq, Chen, Srinivasan, & Berenson, 2002) y peor desarrollo cognitivo (Lande et al., 2017).

Estos estudios subrayan la importancia de la identificación e intervención en edades tempranas.

1.2.8.2. La presión arterial como factor de riesgo cardiovascular.

Las **enfermedades cardiovasculares** son la principal causa de muerte a nivel mundial. Se estima que en 2017 causaron 17,8 millones de muertes (32% de las muertes anuales) (GBD Collaborative Network, 2019) y 366 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (15% de los AVAD totales) (GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators, 2018).

En población infantil, hasta 14 años, se estima que en 2017 las enfermedades cardiovasculares causaron casi 46.000 muertes (0,75% del total de muertes en esa edad) y 4,4 millones de AVAD (0,70% de los AVAD totales en esa edad) (GBD Collaborative Network, 2019).

La **presión arterial sistólica elevada** es el principal factor de riesgo de enfermedad y muerte por cualquier causa. En 2017, causó 10,4 millones de muertes y 218 millones de AVAD (GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018) (*Figura 4*).

Es el principal factor de riesgo de enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular (2013 Peters). Además, no controlada, causa insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, daño vascular en la retina y discapacidad visual (Campbell et al., 2016; Lewington et al., 2002; WHO, 2013a).

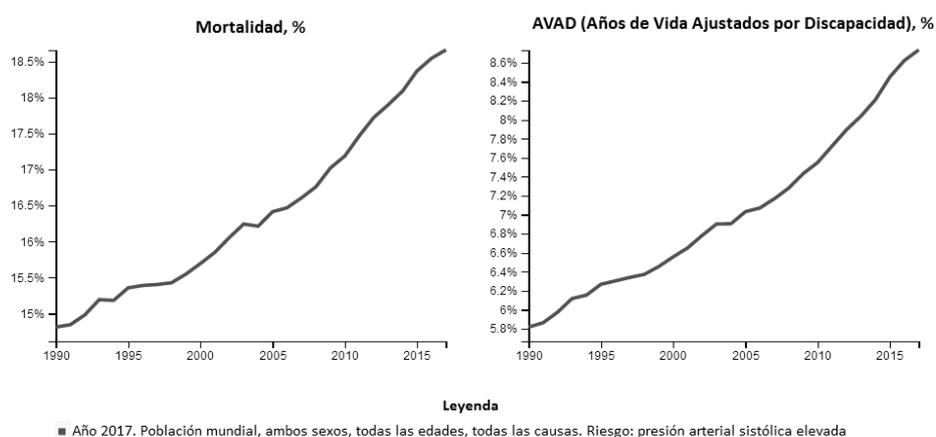


Figura 4. Evolución del porcentaje de mortalidad y de años de vida ajustados por discapacidad por todas las causas atribuidos a presión arterial sistólica elevada, en población general. Adaptado de: GBD Collaborative Network, 2019.

En población adulta, se ha observado un aumento de la prevalencia de presión arterial elevada entre 1975 y 2015 como resultado neto entre el crecimiento y envejecimiento de la población y la tendencia descendente en la prevalencia estandarizada por edad (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2017). En 2015, la prevalencia estandarizada por edad de la presión arterial elevada ($PAS \geq 140$ o $PAD \geq 90$ mmHg) en población adulta de 18 años o más fue del 22,1% (GHO, 2016).

En población infantil de 10-14 años, la presión arterial elevada ocupó el puesto número 11 en los factores de riesgo de mortalidad entre 1990 y 2013 (Mokdad et al., 2016). En 2017 ocupó el puesto número 12 en los factores de riesgo de mortalidad en población hasta 14 años (GBD Collaborative Network, 2019). No es de extrañar, pues el riesgo de enfermar y/o morir por una enfermedad asociada a valores de presión arterial elevada se acumula con la edad y

no se suele manifestar en edades tan tempranas. Distintos factores a lo largo de la vida, en todas sus etapas (prenatal, niñez, adolescencia y adulta), influenciarán el riesgo de enfermar y morir en la etapa adulta (Aboderin, I. et al., 2002).

Se estima que el envejecimiento de la población mundial y otros factores de riesgo asociados a la presión arterial elevada, como dietas no saludables, consumo de alcohol, sedentarismo, sobrepeso y estrés crónico, harán aumentar la prevalencia de la presión arterial alta (GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators, 2018; WHO, 2013a).

Afortunadamente, la mayoría de las enfermedades cardiovasculares son prevenibles mediante intervenciones poblacionales dirigidas a los factores de riesgo asociados a ellas, como la presión arterial (Benziger, Roth, & Moran, 2016; Eoin O'Brien & Stergiou, 2017; WHO, 2013a). Distintas estrategias han sido impulsadas a nivel mundial para intentar controlar estas enfermedades y mejorar la salud de la población mundial (Naciones Unidas, 2011, 2015; NCD Countdown 2030 collaborators, 2018; OMS, 2017; WHO, 2013b).

1.3. La relación entre mercurio y presión arterial.

1.3.1. Evidencia experimental.

La investigación en modelos animales sobre los posibles efectos del mercurio en la presión arterial muestra resultados más consistentes respecto a las exposiciones a MeHg y más heterogéneos en relación al mercurio inorgánico.

En ratas Wistar macho se han encontrado asociaciones directas significativas con la PAS en exposiciones crónicas (60-100 días) a dosis bajas de MeHg, administrado oralmente o por sonda nasogástrica (Grotto, de Castro, Barcelos, Garcia, & Barbosa, 2009; Wakita, 1987).

La ingestión de HgCl_2 a través del agua de bebida (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 350 días) ocasionó un incremento de la presión arterial en ratas Sprague-Dawley. En otro experimento, tras la ingestión de mayor dosis durante menor tiempo (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 180 días) también se observó un aumento de la presión arterial en ratas Wistar macho (Carmignani & Boscolo, 1984; Carmignani et al., 1992).

Se observó un aumento de la PAS a los 60 días de administrar inyecciones intramusculares de HgCl_2 en ratas Wistar macho (dosis diarias de 0,07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal) (Rizzetti et al., 2017). En cambio, tras una inyección intravenosa lenta de 2 mg/kg de peso corporal en conejos blancos New Zealand macho se observó un descenso en la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Otros estudios no encontraron efectos en la presión arterial de ratas Wistar macho tras 30 días de exposición a dosis de HgCl_2 similares a las anteriores (dosis diarias de $0,07 \mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal). Sin embargo, encontraron otros efectos cardiovasculares como alteración de la contractibilidad cardíaca y reducción de la reactividad vascular (Azevedo et al., 2016; Furieri et al., 2011; Simões et al., 2016).

La exposición aguda a dosis altas de HgCl_2 por inyección intravenosa ($5\text{-}50 \text{ mg}/\text{kg}$ peso corporal) ocasionó la muerte en la mayor parte de ratas Wistar hembra (Massaroni et al., 1995).

Wildemann y colaboradores estudiaron el efecto de las mezclas de distintas especies de mercurio y de plomo en la presión arterial. Observaron que la exposición a MeHg a través del agua de bebida durante 4 semanas aumentaba la PAS de ratas Wistar macho. La exposición a HgCl_2 , en cambio, no alteró la presión arterial significativamente, al igual que la exposición a plomo. Al exponer las ratas a distintas mezclas de MeHg, HgCl_2 y plomo desapareció la asociación que se había encontrado entre MeHg y PA. Los autores sugirieron un posible efecto antagónico entre el MeHg y la mezcla de mercurio inorgánico y plomo (Wildemann, Mirhosseini, Siciliano, & Weber, 2015; Wildemann et al., 2016; Wildemann, Weber, & Siciliano, 2015).

1.3.2. Evidencia en población adulta.

Hu y colaboradores publicaron recientemente un metaanálisis de 29 estudios sobre la exposición postnatal a mercurio y sus efectos en la presión arterial en población adulta (Hu et al., 2018).

Se encontró una asociación significativa positiva entre exposición a mercurio e hipertensión. El odds ratio (OR) combinado para hipertensión -comparando los expuestos a niveles más altos de mercurio frente a los niveles más bajos- fue de $1,24$ (IC95% $1,00\text{-}1,52$).

El OR combinado fue $1,35$ (IC95% $0,99\text{-}1,83$) en poblaciones con niveles de mercurio superiores a $2 \mu\text{g}/\text{g}$ de cabello, en comparación con el OR combinado de $1,12$ (IC95% $0,82\text{-}1,52$) en poblaciones con niveles de mercurio inferiores a $2 \mu\text{g}/\text{g}$ de cabello. Se identificó una relación dosis-respuesta entre la exposición a mercurio y la OR de hipertensión no lineal, con un punto de inflexión alrededor de $3 \mu\text{g}/\text{g}$ de cabello.

No se dispone en la actualidad de estudios de cohorte suficientemente extensos que hayan evaluado la exposición prenatal a mercurio y su relación con la presión arterial en la edad adulta.

1.3.3. Evidencia en población infantil.

Diversos estudios han evaluado la posible asociación entre la exposición a mercurio y presión arterial en población infantil. Brevemente, el primer estudio que encontró una asociación fue el realizado en la cohorte de Islas Feroe en 1999 (Sørensen, Murata, Budtz-Jørgensen, Weihe, & Grandjean, 1999). Este estudio alertó a la comunidad científica sobre los posibles efectos de las exposiciones prenatales a mercurio en la presión arterial de niños, al encontrar una asociación positiva en niños de 7 años. Sin embargo, esta asociación desapareció al reevaluarse unos años más tarde en niños de 14 años (Grandjean, Murata, Budtz-Jørgensen & Weihe, 2004). Otros estudios de investigación han evaluado esta relación con posterioridad aunque los resultados muestran una alta heterogeneidad. La revisión sistemática del estado del arte sobre la relación entre mercurio y presión arterial en población infantil es objeto de esta investigación, por lo que se desarrollará más adelante.

1.4. El Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA).

El Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) es un estudio de cohortes multicéntrico de base poblacional que se constituyó en 2003, enmarcado en las prioridades de investigación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002) y de la Unión Europea (Estrategia Europea de Medio Ambiente y Salud, SCALE) (Comisión de las Comunidades Europeas, 2003) en materia de promoción y protección de la salud de los niños frente a las amenazas ambientales (Ramón et al., 2005).

Los objetivos principales del Proyecto INMA son:

- Describir los niveles de exposición prenatal individual a contaminantes ambientales y las dosis internas de estos contaminantes durante la etapa fetal, el nacimiento, la infancia y la adolescencia en el Estado español.
- Evaluar el impacto de las exposiciones prenatales y postnatales a diferentes contaminantes en el crecimiento, la salud y el desarrollo de los niños, desde la etapa prenatal y a lo largo de la vida.

- Evaluar cómo los factores genéticos y nutricionales pueden modificar los efectos de los contaminantes ambientales en el desarrollo y crecimiento infantil.

El Proyecto INMA está constituido por un total de 7 cohortes. Las 3 primeras cohortes (Granada, Menorca y Ribera d'Ebre) se constituyeron previamente a la red. Las 4 cohortes nuevas (Valencia, Sabadell, Asturias y Gipuzkoa) se crearon entre 2003 y 2008 en base a la experiencia de las anteriores (*Figura 5*).



Figura 5. Localización de las áreas de estudio del Proyecto INMA.

Fuente: <http://www.proyectoinma.org/proyecto-inma/diseño-del-estudio/>

La población en estudio del Proyecto INMA son las mujeres embarazadas y su descendencia que viven en las áreas de estudio (Granada, Menorca, Ribera d'Ebre, Valencia, Sabadell, Asturias y Gipuzkoa). Un total de 3757 mujeres fueron reclutadas durante el embarazo, excepto en Ribera d'Ebre y en Granada que fueron reclutadas en el momento del parto en el hospital. En la cohorte de Menorca, se reclutaron cuando acudían a la visita prenatal en alguno de los centros sanitarios de la isla (públicos o privados). En las cuatro cohortes nuevas, el reclutamiento tuvo lugar durante la primera visita prenatal en el hospital público de referencia o en el centro de salud de la zona.

Se propuso la participación a aquellas mujeres que cumplían los criterios de inclusión del estudio: 1) Tener al menos 16 años cumplidos; 2) Estar en la semana 10-13 de gestación; 3) Embarazo no gemelar ni producto de reproducción asistida; 4) Intención de continuar el seguimiento y dar a luz en el centro de referencia; 5) No tener ningún impedimento para la comunicación y 6) No padecer enfermedad crónica previa al embarazo. El estudio fue aprobado por el Comité ético de los hospitales involucrados en el estudio. Las mujeres participantes recibieron información del estudio por escrito y de forma oral, y una vez informadas dieron su consentimiento por escrito. Dicho consentimiento se ha solicitado a lo

largo del seguimiento incluyendo el de ambos padres en el momento del nacimiento para la evaluación y seguimiento de los niños en el estudio.

Las mujeres fueron seguidas en distintos momentos a lo largo de su embarazo y cuando dieron a luz. Se comenzó el seguimiento de sus hijos desde el nacimiento hasta la actualidad, momento en que los niños tienen entre 11 y 16 años en las cohortes nuevas y entre 16 y 20 en las antiguas. A lo largo del estudio se ha recogido información de los distintos factores de exposición/susceptibilidad (Figura 6) así como de los efectos estudiados (Figura 7).

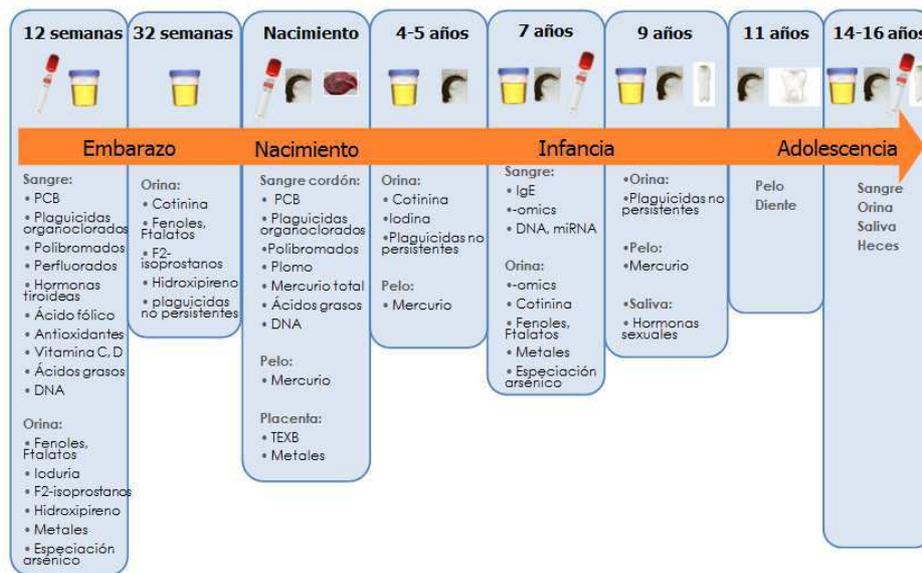


Figura 6. Biomarcadores en el Proyecto INMA.



Figura 7. Medidas de efecto en el Proyecto INMA.

El Proyecto multicéntrico INMA ha sido el primer estudio prospectivo de base individual en España que incluye la evaluación de exposición a diversos contaminantes ambientales, tóxicos y salud infantil desde el embarazo. Ha utilizado una metodología común, para seguir longitudinalmente a un número aproximado de 4000 pares mujeres-niños que dispone de mediciones ambientales así como de dosis interna de los contaminantes más prevalentes y de nutrientes relevantes. Prueba de su relevancia y del impulso que ha supuesto en la investigación epidemiológica ambiental nacional son los 482 artículos publicados desde su creación (hasta julio de 2019).

El estudio dispone de una página web (www.proyectoinma.org) que supone una herramienta elemental para la divulgación científica, la comunicación de resultados y la interacción con las familias que participan en el proyecto. Además, en la misma están disponibles todos los instrumentos científicos generados en el proyecto, como los protocolos, cuestionarios etc., así como documentos más divulgativos, boletines, encuentros con las familias, etc.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Hipótesis 1. La exposición prenatal a mercurio está relacionada con un aumento de la presión arterial en preescolares a los 4 años de edad.

Hipótesis 2. La exposición postnatal a mercurio en niños está relacionada con un aumento de la presión arterial en preescolares a los 4 años de edad.

Hipótesis 3. El consumo de pescado (materno durante la gestación y por parte del niño) y la exposición prenatal a bifenilos policlorados actúan como confusores en la relación entre mercurio y presión arterial en preescolares de 4 años.

Hipótesis 4. El efecto del mercurio en la presión arterial de preescolares de 4 años es diferente según el sexo, el consumo de pescado (materno durante la gestación y por parte del niño) y la exposición prenatal a bifenilos policlorados.

Hipótesis 5. La exposición a mercurio y la presión arterial en preescolares de 4 años se relacionan de forma no lineal.

2.2. Objetivos

Objetivo general

Evaluar la relación entre exposición pre y postnatal a mercurio y la presión arterial en preescolares de 4 años del Proyecto INMA, participantes en las cohortes de Asturias, Sabadell y Valencia.

Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica en relación a la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica.
2. Describir los niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años de edad en los niños y niñas participantes en este estudio.
3. Describir los factores relacionados con los niveles de mercurio al nacimiento y a los 4 años en los niños y niñas participantes en este estudio.
4. Examinar los niveles de presión arterial a los 4 años de edad en los niños y niñas participantes en este estudio.

5. Describir los factores relacionados con la presión arterial en los niños y niñas participantes en este estudio.
6. Analizar la relación entre mercurio prenatal y presión arterial en niños y niñas de 4 años participantes de este estudio.
7. Analizar la relación entre mercurio postnatal y presión arterial en niños y niñas de 4 años participantes de este estudio.
8. Evaluar la confusión por consumo de pescado materno durante la gestación, consumo de pescado por parte del niño y exposición prenatal a bifenilos policlorados en la relación entre mercurio y presión arterial a los 4 años.
9. Evaluar la modificación de efecto del mercurio en la presión arterial a los 4 años producida por sexo, consumo materno de pescado durante la gestación, consumo de pescado por parte del niño y nivel de exposición a bifenilos policlorados durante la gestación.
10. Evaluar la forma de la relación entre mercurio y presión arterial a los 4 años.

3. METODOLOGÍA

3.1. Revisión sistemática sobre la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica.

Una revisión sistemática es una investigación científica en la que la unidad de análisis son estudios originales, permitiendo sintetizar sus resultados de forma cualitativa. Un metaanálisis es una revisión sistemática cuantitativa que usa métodos estadísticos para combinar los resultados de varios estudios originales primarios. Existen normas para su elaboración y recomendaciones para la forma de presentación de sus resultados, de acuerdo a criterios de calidad desarrollados por grupos internacionales de expertos, como la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Urrútia & Bonfill, 2010) y la guía MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A proposal for reporting) (Stroup et al., 2000).

En el diseño y elaboración de esta revisión sistemática se tuvo en consideración la lista de comprobación de la Declaración PRISMA y la guía MOOSE previamente citadas.

3.1.1. Pregunta de búsqueda.

Se realizó una revisión sistemática para identificar los estudios epidemiológicos existentes en los que se evaluaba la posible asociación entre exposiciones crónicas a mercurio y presión arterial en la edad pediátrica (desde el nacimiento hasta los 18 años).

3.1.2. Estrategia de búsqueda.

3.1.2.1. Criterios de inclusión en la revisión sistemática

Se incluyeron en la revisión sistemática aquellas publicaciones que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Investigaciones originales de estudios observacionales llevados a cabo con poblaciones humanas.
- 2) Publicaciones escritas en idiomas inglés, francés o español.
- 3) Artículos publicados hasta el 31 de enero de 2019.
- 4) Exposición crónica a mercurio.

Según la ATSDR (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades), se consideró “exposición crónica” a mercurio el contacto con mercurio que ocurre por un largo periodo de tiempo (más de un año) en contra de la “exposición aguda” (aquella que ocurre a lo largo de un tiempo corto, generalmente minutos u horas) o “exposición de duración intermedia” (más de 14 días y menos de 1 año).

- 5) Efecto en salud: niveles de presión arterial (sistólica y/o diastólica) o hipertensión.
- 6) Población en estudio: personas en la niñez y/o adolescencia (desde el nacimiento hasta los 18 años de edad).
- 7) En caso de estudios cuya población en estudio combinaba población pediátrica y población adulta, se requirió que éstos cuantificasen y mostrasen los resultados separadamente para ambas poblaciones.

3.1.2.2. Fuentes de información.

La búsqueda se realizó en las **bases de datos electrónicas** PubMed, Embase, Scopus, Web of Science (WOS), Lilacs e Índice Médico Español (IME). La selección de las bases de datos se realizó intentando maximizar la cobertura geográfica y temporal de la búsqueda.

Se buscaron también **tesis doctorales** en el repositorio OATD (Open Access Theses and Dissertations, disponible en www.oatd.org). Esta fuente reúne publicaciones de alrededor de 1100 facultades, universidades e institutos de investigación a nivel mundial y más de 4 millones de tesis doctorales y disertaciones.

3.1.2.3. Proceso de búsqueda.

En la estrategia de **búsqueda en las bases de datos electrónicas** se usaron combinaciones de términos libres y controlados (tesauros), así como truncamientos y operadores booleanos. El proceso se llevó a cabo en dos fases:

- **Búsqueda inicial:** Se realizó una búsqueda inicial mediante la combinación de palabras clave y tesauros: “mercury”, “mercury compounds”, “organomercury compounds”, “blood pressure”, “hypertension”, “vascular diseases”, “autonomic nervous system”. La selección de estos términos se realizó en base a conocimientos previos.

Esta búsqueda inicial resultó poco específica por varios motivos: en primer lugar, por la particularidad de que el término “mercurio” forma parte de la unidad de medida de la presión arterial (“milímetros de mercurio”), por lo que muchos resultados se referían exclusivamente a la validación de dispositivos de medición de la presión arterial. Por otra parte, también se

obtuvieron numerosos resultados sobre el efecto de exposiciones agudas o accidentales a mercurio en la presión arterial.

- **Búsqueda definitiva:** Con la finalidad de mejorar la especificidad de la búsqueda, sin perder sensibilidad, se rediseñó la sintaxis de búsqueda utilizando el operador booleano NOT. Se eliminó de la búsqueda inicial aquellas publicaciones que incluían el tesoro “acrodynia” o los términos en el título “acrodynia”, “poisoning”, “intoxication” y/o “validation”. Para la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Lilacs e IME se utilizaron palabras en idioma castellano. Esta búsqueda se realizó el 7 de diciembre de 2017. Las cadenas de búsqueda utilizadas definitivamente en esta revisión sistemática se incluyen en el **Anexo II**.

La búsqueda definitiva se repitió el 3 de febrero de 2019 en PubMed, utilizando las mismas cadenas de búsqueda, con el objetivo de identificar posibles nuevas publicaciones. Se limitó adicionalmente a artículos publicados entre el 1 de diciembre de 2017 y el 31 de enero de 2019.

Por otra parte, para la **búsqueda de tesis doctorales** se utilizó la siguiente cadena de búsqueda: (mercury OR methylmercury) AND ("blood pressure" OR hypertension OR cardiovascular). Esta búsqueda se realizó también el 7 de diciembre de 2017.

3.1.2.4. Selección de estudios.

Se revisó el título y resumen de todos los **artículos** resultantes de la búsqueda bibliográfica y se excluyeron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos. Para los artículos restantes, se recuperó el texto completo a través de los enlaces en las propias bases de datos, la biblioteca universitaria y, en un caso, solicitando copia por correo electrónico a su primera autora. Se leyó el contenido completo de estos artículos y se descartaron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Para aquellos artículos considerados relevantes para inclusión en esta revisión sistemática se revisaron las listas de referencias bibliográficas y los artículos resultantes de la función “Times cited” en Web Of Science. Se revisaron adicionalmente las listas de referencias bibliográficas de los artículos de revisión identificados en la búsqueda bibliográfica.

La **selección de tesis doctorales** se realizó siguiendo el mismo proceso. Tras la lectura del título y resumen y exclusión de aquellas que no cumplían los criterios de inclusión, se buscó el cumplimiento de estos criterios en aquellas tesis doctorales sobre las que se tenía dudas acerca de su inclusión.

3.1.3. Extracción de datos de las publicaciones

Se revisó sistemáticamente el texto completo de los artículos incluidos. Para la extracción de los datos se siguieron los criterios sugeridos por la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (Vandenbroucke et al., 2014; von Elm et al., 2007). Para cada artículo relevante se identificaron y tabularon los siguientes datos:

- Título, autoría, año de publicación, revista de publicación, palabras clave.
- Diseño del estudio, localización, periodos relevantes (reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos), participantes (tamaño del estudio, sexo y edad, fuentes), criterios de elegibilidad, variables de estudio (exposición, respuesta y variables de ajuste), fuentes de datos o metodología de medición de las variables exposición y del efecto, medidas tomadas para evitar sesgos (ej. cómo se realizaron los emparejamientos de casos y controles).
- Métodos estadísticos.
- Principales resultados (descriptiva de la exposición, descriptiva de la variable respuesta y estimadores de la asociación ajustados por covariables). Si los estudios ofrecían resultados para más de un modelo multivariante, se tabuló el modelo ajustado por más covariables.
- Fortalezas y debilidades del estudio.
- Financiación y conflictos de interés.

Las dudas se resolvieron por acuerdo entre la doctoranda y los directores de tesis.

3.1.4. Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos originales

Tanto la lista guía de comprobación de revisiones sistemáticas y meta-análisis (declaración PRISMA) como la guía de publicación de meta-análisis de estudios observacionales (MOOSE) recomiendan comprobar, entre otros ítems, el riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos en la revisión o meta-análisis (Moher et al., 2015; Stroup et al., 2000).

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en Epidemiología ambiental se ajustan, de forma generalizada, a las recomendaciones de las citadas guías. Sin embargo, la conformidad con los distintos ítems o recomendaciones de estas guías es desigual. En concreto, parece que la evaluación del riesgo de sesgo es uno de los aspectos en los que existe menor conformidad con las guías (Sheehan & Lam, 2015). Los autores de esta meta-revisión sugirieron la conveniencia del desarrollo de una declaración de consenso o pautas de publicación para revisiones y meta-análisis de estudios de investigación en Epidemiología

ambiental, bien difundida y adoptada por las revistas científicas como guía para autores y revisores por pares. Sin embargo, esta herramienta todavía no está disponible.

Siguiendo las recomendaciones de las guías PRISMA y MOOSE, se decidió realizar una evaluación del riesgo de sesgo en los estudios primarios recuperados y contenidos en esta revisión sistemática. Para la selección de una herramienta adecuada, se revisaron instrumentos previamente utilizados.

En una revisión sistemática de herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad y susceptibilidad a sesgos en estudios observacionales en Epidemiología (Sanderson, Tatt, & Higgins, 2007) se identificaron 86 herramientas diferentes. Estas herramientas incluían distintos ítems para medir la calidad de los estudios, a través de escalas de evaluación o listas de verificación. Mientras que en las escalas se otorgaba una puntuación a estos ítems, la cual era combinada para obtener una puntuación resumen, en las listas de verificación se formulaban interrogantes específicos. La distribución de ítems o dominios de evaluación y su ponderación en la puntuación final de la calidad o riesgo de sesgo del artículo fueron variables e inconsistentes. Los autores de esta revisión concluyeron que es necesario el desarrollo de herramientas de evaluación rigurosas, basadas en la evidencia, válidas, fiables y fáciles de usar.

Una revisión sistemática posterior identificó 14 escalas y 11 listas de verificación utilizadas en distintos diseños de investigación en área de la salud (Cascaes da Silva et al., 2013). Las escalas y listas diferían entre sí en cuanto al número de ítems, propiedades psicométricas de validez y fiabilidad (no relatadas en algunos casos) y márgenes de puntuación.

Se revisaron herramientas utilizadas por otros autores en revisiones sistemáticas de estudios observacionales, como la Escala New-Castle Ottawa (Wells, G.A. et al., 2004), así como algunos instrumentos diseñados específicamente para determinadas revisiones sistemáticas (McDonald et al., 2009). También se revisó otro tipo de herramientas, diseñadas para la evaluación de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas de estudios de intervención, como la herramienta AMSTAR (Faggion, 2015; Shea et al., 2007) y las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (Higgins JPT & Green S, 2011).

Finalmente se decidió la construcción y utilización de un instrumento *ad hoc*, adaptado a nuestro estudio de revisión para la evaluación del riesgo de sesgo en los artículos originales incluidos en esta revisión sistemática (**Anexo III**). Los criterios de evaluación incluyeron seis ítems o tipos de sesgos:

1) **Sesgo de selección:** hace referencia a las diferencias sistemáticas en las características de la población en estudio, en relación a la población no participante en el estudio,

introducidas durante la selección de la población. Cualquier factor que influya sobre la posibilidad de participar en el estudio de las personas seleccionadas, relacionado con la exposición o con el efecto en salud en estudio, podría producir un sesgo de selección.

2) **Sesgo en la evaluación de la exposición a mercurio:** sesgo de información que se refiere a los errores no aleatorios que se introducen durante la medición de la exposición crónica a mercurio (como la utilización incorrecta de biomarcadores de exposición o la evaluación posterior a la medida del efecto en salud).

3) **Sesgo en la medición de la presión arterial:** sesgo de información que se refiere a los errores no aleatorios que se introducen durante la medición de la presión arterial (utilización de dispositivos de medición validados, protocolos de medición adecuados).

4) **Sesgo de ajuste por confusores:** hace referencia a la acción de una o varias variables, no controladas adecuadamente en la fase de diseño o de análisis, que podrían confundir los resultados del estudio de asociación entre la exposición y el efecto en salud. Es fuente de posible sesgo de confusión cualquier variable asociada con la exposición que, además, esté causalmente asociada con el efecto en salud y que se distribuya diferencialmente entre los grupos que se comparan.

5) **Sesgo en los métodos estadísticos:** se refiere a la correcta selección y utilización de los métodos para el análisis estadístico de los datos.

6) **Sesgo de seguimiento:** se trata de un *sesgo de selección durante el seguimiento* de la población en estudio. Se refiere a las diferencias, a lo largo de todo el seguimiento, en las características de la población participante en estudio y la población que abandona el estudio. Cuando la permanencia o abandono en el estudio está determinada por el efecto en salud y es de diferente magnitud para los grupos expuesto y no expuesto, existe la posibilidad de una permanencia diferencial. El sesgo de selección durante el seguimiento se podría producir en estudios de cohorte, pero no en estudios transversales ni casos y controles en los que no existe seguimiento.

Para la comparación de distintos estudios en cuanto al sesgo de seguimiento, necesitaríamos conocer, para cada uno de estos estudios, información sobre el número de participantes y población no seguida en los mismos momentos del estudio (por ejemplo, al año, a los dos años,... del inicio del seguimiento de la cohorte). Por otra parte, para poder valorar si la permanencia o pérdida de seguimiento pudiera ser diferencial respecto a distintas

características de interés sería necesario disponer de datos, a lo largo del tiempo de seguimiento, sobre las características de su población participante y de su población no seguida.

Por ello, cada criterio de evaluación, excepto el seguimiento, se pudo clasificar de acuerdo al riesgo de sesgo: mínimo, bajo, moderado o alto. En la construcción de las categorías del riesgo de sesgo (mínimo, bajo, moderado o alto) se tuvieron en cuenta distintos criterios. Para los sesgos de selección y métodos estadísticos se tuvieron en cuenta criterios epidemiológicos y estadísticos. En los sesgos de evaluación de la exposición a mercurio, evaluación de la medición de la presión arterial y posibles confusores de la asociación, se tuvieron en consideración los conocimientos previos actuales sobre estas materias.

3.1.5. Análisis estadístico

Pese a la concepción inicial de este estudio como metaanálisis, la heterogeneidad de los estudios relevantes en cuanto a su diseño, evaluación de la exposición a mercurio, medición de la presión arterial, así como limitaciones metodológicas, no permitió realizar un resumen cuantitativo de los resultados.

3.2. Exposición a mercurio y presión arterial a los 4 años en el Proyecto INMA.

3.2.1. Población en estudio.

La población en estudio fueron 1295 niños y niñas de 4 años pertenecientes a las cohortes de Valencia, Asturias y Sabadell del estudio Proyecto INMA.

Entre noviembre de 2003 y julio de 2007, en las cohortes de Valencia, Asturias y Sabadell, se reclutaron 2006 mujeres gestantes durante su primera visita prenatal (primer trimestre de embarazo) al centro sanitario de referencia. Los criterios de inclusión de las madres gestantes de estas tres áreas del estudio INMA fueron los siguientes:

1. Ser residente en las áreas de estudio INMA de Valencia, Asturias o Sabadell.
2. Tener al menos 16 años cumplidos.
3. No formar parte de programas de reproducción asistida.
4. Estar en la semana 10-13 de gestación.
5. Embarazo no gemelar.
6. Intención de dar a luz en el centro de referencia.
7. No tener ningún impedimento para la comunicación.

Tras el parto, aceptaron continuar en el estudio un total de 1905 mujeres (95%) con sus hijos e hijas recién nacidos. Participaron en la visita de los 4 años (realizada entre noviembre de 2008 y junio de 2012) 1514 niños y niñas, esto es, un 79% de los reclutados al nacimiento. Las madres, padres y/o tutores legales participantes recibieron información oral y escrita sobre el proyecto y firmaron un consentimiento informado en todas las fases de las visitas (en la etapa prenatal, al nacimiento y en la visita de 4 años). El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los hospitales o instituciones correspondientes (Hospital la Fe, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques y Universidad de Oviedo).

Se seleccionaron para este estudio aquellos niños y niñas de 4 años que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1- Disponer de algún dato sobre nivel de mercurio, al nacimiento y/o a los 4 años.
- 2- Disponer de al menos una medición válida de presión arterial a los 4 años de edad.

De los 1514 niños y niñas que participaron en la visita de 4 años, a 1425 (94%) se les realizó al menos una medición válida de presión arterial a los 4 años. De éstos, se seleccionaron aquellos 1295 (91%) niños y niñas que además tenían alguna medición del nivel de mercurio (en sangre de cordón al nacimiento y/o en cabello a los 4 años) (*Figura 8*). Se excluyeron del estudio 219 niños y niñas que participaron en la visita de 4 años pero:

- 1- No tenían medición de mercurio prenatal o postnatal, aunque sí de presión arterial (N=130).

- 2- No tenían medición de presión arterial, aunque sí de mercurio prenatal o postnatal (N=80).
- 3- No tenían medición de mercurio prenatal o postnatal ni de presión arterial (N=9).

Se incluyó en este estudio un 85,5% de los niños y niñas elegibles.

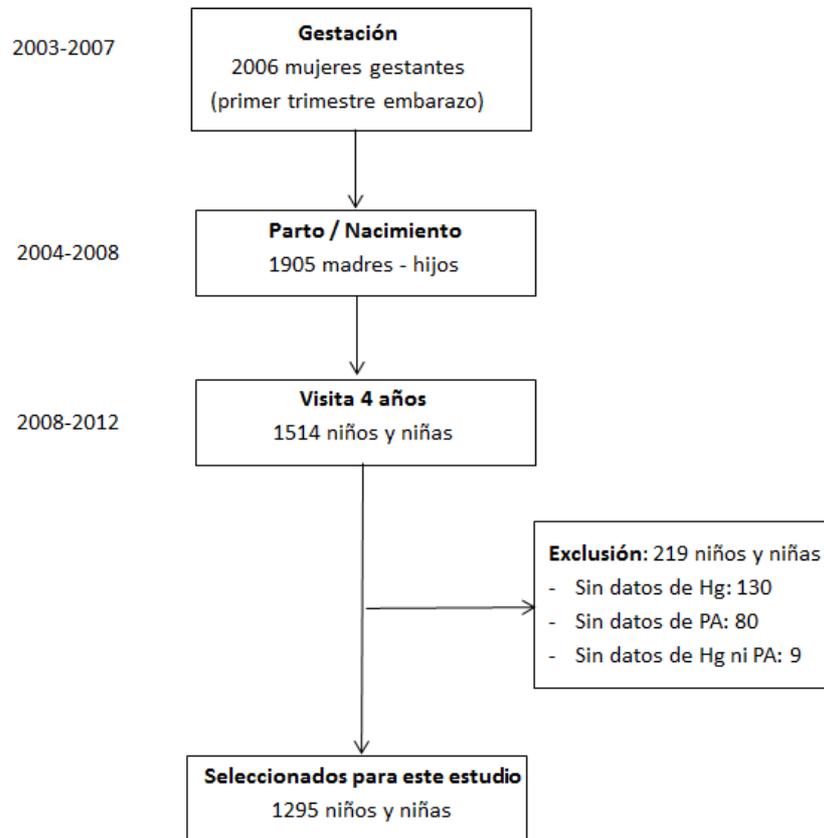


Figura 8. Diagrama de selección de participantes en el estudio.

3.2.2. Determinación de mercurio.

El nivel de **mercurio al nacimiento** se obtuvo a partir de muestras de sangre de cordón umbilical en las tres cohortes. La concentración de mercurio total en sangre de cordón umbilical se consideró indicador de la exposición prenatal.

El nivel de **mercurio a los 4 años de edad** se analizó en muestras de cabello recogidas durante la visita de los 4 años de edad en las cohortes de Valencia y Sabadell. La concentración de mercurio total en cabello se consideró indicador de la exposición postnatal.

Se recogieron muestras de sangre total del cordón umbilical mediante venopunción de los vasos sanguíneos antes de la expulsión de la placenta. Las muestras fueron procesadas, separadas en alícuotas de 1 mL y congeladas a -80°C hasta su análisis. Las muestras de cabello

se recogieron con tijeras de punta redondeada lo más próximo posible a la raíz y de la zona occipital de la cabeza. Se introdujeron en bolsas de plástico de cierre hermético que se almacenaron a temperatura ambiente en lugar cerrado hasta su análisis. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Salud Pública de Álava (LSPPV), País Vasco.

Ambos tipos de muestras se analizaron en dos analizadores de mercurio diferentes (AMA 254 Leco Corporation y DMA-80 Milestone). Las muestras de sangre se pesaron en un bote y se analizaron directamente en el equipo AMA 254 por combustión catalítica, amalgamación de oro, desorción térmica y espectrometría de absorción atómica. Las muestras de cabello se enjuagaron con 10 ml de Triton X-100 al 1% (Panreac) antes de realizar el mismo procedimiento utilizado con las muestras de sangre (en este caso, se utilizaron los analizadores AMA 254 y DMA-80). En ambos casos, se realizaron análisis replicados para cada muestra. Los límites de cuantificación (LOQ) fueron de 2,0 µg/L para la sangre y de 0,01 µg/g para el cabello. A los niveles por debajo del LOQ se les imputó el valor de $LOQ/\sqrt{2}$. Ninguna medida de mercurio en el cabello estuvo por debajo del LOQ.

Los lotes de muestras de sangre total se controlaron internamente con materiales de referencia Seronorm (Niveles 2 y 3; SERO AS, Billingstad, Noruega). Los lotes de muestras de cabello se controlaron con los materiales de referencia IAEA-086 (Agencia Internacional de Energía Atómica, Austria) y NCS ZC 81002b (Instituto NCS, Beijing, China). Además, la precisión del método también se verificó externamente mediante la participación en diferentes ejercicios interlaboratorios organizados por el Departamento de Salud del Estado de Nueva York en el Centro Wadsworth (Programa Trace elements in blood blood PT) y el Centro de toxicología de Quebec (Quebec). En todos los casos se obtuvieron resultados satisfactorios.

3.2.3. Medición de presión arterial a los 4 años.

3.2.3.1. Equipos de medida de la presión arterial.

En las tres cohortes se utilizaron monitores de presión arterial automáticos cuyo método de medición era oscilométrico. En cada medición el monitor ofrece dos medidas apareadas, una de PAS y una de PAD.

En la **cohorte de Valencia** la medición de la presión arterial se realizó con un monitor de presión arterial digital automático de brazo OMRON M4-I (modelo internacional HEM-752-E) (OMRON Healthcare Co., Ltd. Kyoto, Japan). El método de medición del citado equipo es oscilométrico, con un rango de medición de 0 a 280 mmHg. El hinchado es automático mediante bomba eléctrica y sistema de control Fuzzy Logic (sistema "IntelliSense") y el

deshinchado se realiza mediante válvula automática de descenso de aire. El equipo tiene una precisión de ± 3 mmHg. El dispositivo está validado clínicamente según el Protocolo Internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión y los criterios sugeridos por la British Hypertension Society para su utilización en niños y adolescentes (Stergiou, Yiannes, & Rarra, 2006).

En la **cohorte de Sabadell** la medición de la presión arterial se realizó con un monitor automático de brazo OMRON 705CP-II (HEM-759-E), equivalente al utilizado en la cohorte de Valencia (OMRON Healthcare Co., Ltd. Kyoto, Japan), según la declaración del fabricante de equivalencia sustancial de modelos con el mismo algoritmo. La precisión de la medida es de ± 3 mmHg y su rango de medición de 0 a 299 mmHg. El proceso de hinchado y deshinchado es el mismo que en el monitor OMRON M4-I, descrito anteriormente. El dispositivo está validado clínicamente de acuerdo al protocolo internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión para su utilización en niños y adolescentes (Stergiou et al., 2006). Se utilizaron manguitos adaptados en talla para niños.

En la **cohorte de Asturias** la medición de la presión arterial se realizó con un monitor de presión arterial de muñeca OMRON R2 (HEM-6113-E) (OMRON Healthcare Co., Ltd. Kyoto, Japan). El equipo tiene un rango de medición es de 0 a 299 mmHg y una precisión de ± 3 mmHg. El inflado es automático mediante bomba y el desinflado rápido automático. No se dispone de datos de validación respecto a protocolos internacionales para su uso en población infantil, aunque sí en población general adulta (Topouchian et al., 2011).

3.2.3.2. Protocolos de medición de la presión arterial.

La medición de presión arterial en niños y niñas de 4 años se realizó de acuerdo a distintos protocolos previamente establecidos en cada cohorte.

En la **cohorte de Valencia** el protocolo de medición fue el siguiente: “Antes de realizar la medición, asegurar un reposo de al menos 5 minutos del niño o niña, preferiblemente en posición sentada y explicándole la técnica que se va a realizar. Proceder a su medida con el esfigmomanómetro semiautomático OMRON M4-I, que notifica de manera automática la tensión sistólica y diastólica, con un manguito adaptado a las dimensiones del brazo. Tras dejar pasar un mínimo de 30 segundos desde la primera medición, hacer una segunda medición. Si las tomas difieren en más de un 5-10% tomar una tercera medición”. Para la recogida de datos se utilizó una plantilla en la que se podían anotar un máximo de tres mediciones, así como posibles observaciones de la medida.

En la **cohorte de Sabadell**, antes de realizar la medición se colocó a cada niño sentado, con la espalda apoyada y con el brazo relajado y apoyado en una mesa. Se solicitó que no se movieran durante la medición, pudiendo cogerles de la mano si fuera necesario para estar relajados y tranquilos. La medición de presión arterial se registró en una plantilla diseñada al efecto.

En la **cohorte de Asturias**, después de al menos 5 minutos de reposo, sobre el brazo derecho, sin ropa que lo comprima y apoyado en la mesa con la palma hacia arriba durante la medición, se tomó una única medición de presión arterial. Durante la medición se mantuvo el dispositivo a la altura del corazón del niño o niña. La medida de presión arterial mostrada en la pantalla del dispositivo se anotó en una plantilla diseñada al efecto.

En las tres cohortes se consideró **medición válida** aquella para la que el monitor de PA ofreció unos valores de PAS y de PAD. Se consideró **medición no válida** (valor perdido) aquella para la que el monitor de PA, aun habiendo realizado los procesos de hinchado y deshinchado del manguito, dio error de lectura.

En las cohortes de Asturias y Sabadell se registró en la plantilla de toma de datos la primera medición válida de presión arterial de cada niño o niña. No se registraron las mediciones no válidas que hubieran podido realizarse con anterioridad a la obtención de esta primera medición válida. En cambio, en la cohorte de Valencia se registraron tanto las mediciones válidas como las mediciones no válidas (errores de lectura), hasta un máximo de tres mediciones, conservando en la plantilla de toma de datos (y en la base de datos) el orden en la medición efectuada.

Así pues, para la cohorte de Valencia se conoce el orden o posición (primera, segunda o tercera) que ocupa la primera medición válida (si hubo errores de lectura previos). Esta información, en cambio, no está disponible para las cohortes de Asturias y Sabadell.

Para este estudio se utilizó como **dato de presión arterial** la primera medición válida de presión arterial de cada cohorte.

3.2.4. Covariables.

Para la realización de este estudio se consideró de interés utilizar las covariables que se describen a continuación.

3.2.4.1. Biomarcadores de exposición.

- **Concentración de bifenilos policlorados (PCBs) durante la gestación, ajustada por lípidos.** Concentración de PCB138, PCB153 y PCB180 medida en sangre de la madre gestante en la semana 12 de embarazo, ajustada por lípidos. Durante la visita del primer trimestre de gestación se realizó una extracción de sangre a las madres gestantes. Después de centrifugada la muestra, se extrajo suero en un tubo que fue congelado en posición vertical hasta su análisis en el centro receptor.

Las concentraciones de PCB138, PCB153 y PCB180 se determinaron en muestras de suero tomadas en el primer trimestre del embarazo (Goñi, López, Etxeandia, Millán, & Amiano, 2007; Vizcaino et al., 2011). Las concentraciones de PCBs se determinaron mediante cromatografía de gases con detección de captura de electrones y confirmación mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en modo de ionización química de iones negativos. Las muestras de Valencia y Asturias se analizaron en el Departamento de Química Ambiental, Instituto de Evaluación Ambiental e Investigación del Agua del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en Barcelona (España). Las muestras de Sabadell se analizaron en el Laboratorio de Salud Pública del País Vasco. Ambos laboratorios cumplían con el Programa de Monitorización y Evaluación del Ártico para contaminantes orgánicos persistentes en suero humano (Centro de Toxicología, Instituto Nacional de Salud Pública de Quebec). Los límites de detección (LOD) de los PCBs analizados en Valencia y Asturias se situaron entre 0,015 a 0,048 µg/L y en Sabadell fue de 0,071 µg/L. Con el objetivo de obtener niveles comparables, todos los niveles de Valencia y Asturias por debajo de 0,071 µg/L se consideraron como no detectados. Se asignó un valor de LOD/2 a las muestras con niveles no detectables. Se calcularon los niveles de PCB total mediante la suma de los tres congéneres (138, 153 y 180). El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por medios enzimáticos. Se calcularon las concentraciones séricas totales de lípidos.

3.2.4.2. Datos obtenidos a través de registros de historia clínica.

- **Sexo.** Sexo del niño o niña. Dato recogido al nacimiento de la historia clínica de la madre y del recién nacido.

- **Semanas de gestación al nacimiento.** Duración de la gestación (en semanas) desde la fecha de última regla (FUR) hasta la fecha de parto. Dato recogido de la historia clínica de la madre y del recién nacido.

- **Peso al nacer.** Dato recogido de la historia clínica de la madre y del recién nacido en el caso que fuera ingresado en Unidad Neonatal. El personal sanitario responsable de realizar las mediciones fue entrenado previamente en el protocolo de medición. Para este estudio el peso se clasificó en tres categorías: <2500 gramos, 2500-4000 gramos y >4000 gramos.

Se construyeron las siguientes variables a partir de los datos recogidos directamente de los registros asistenciales:

- **Estacionalidad del nacimiento.** Trabajadores de campo del proyecto recogieron la fecha de nacimiento del recién nacido de la historia clínica de la madre y del recién nacido. Esta fecha fue clasificada en las estaciones del año (primavera, verano, otoño, invierno) de acuerdo a la agenda astronómica del Observatorio Astronómico Nacional (Instituto Geográfico Nacional, 2016).

- **Nacimiento pretérmino.** Se consideró “nacimiento pretérmino” todo aquel parto ocurrido antes de la semana 37 de gestación, contada desde el primer día de la última menstruación. Dato recogido de la historia clínica de la madre y del recién nacido.

3.2.4.3. Datos obtenidos a través de cuestionarios administrados por el Proyecto INMA.

- **Edad materna preconcepcional.** Edad (años) de la mujer gestante en la fecha de última regla (FUR). Dato obtenido en la visita del primer trimestre de gestación.

- **Tabaco en el tercer trimestre de gestación.** Se consideró si la madre fumó (sí/no) durante el tercer trimestre de gestación. Dato autodeclarado obtenido en la visita del tercer trimestre de gestación.

Se construyeron o categorizaron las siguientes variables a partir de los cuestionarios:

- **Índice de Masa Corporal (IMC) materno previo a la concepción.** Se calculó el IMC de cada madre dividiendo su peso (en kilogramos) entre el cuadrado de su altura (en metros cuadrados). Posteriormente este IMC se clasificó en Bajo Peso (IMC inferior a 18,5), Normal (IMC igual o superior a 18,5 pero inferior a 25), Sobrepeso (IMC igual o superior a 25 pero menor que 30) y Obesidad (IMC superior a 30), según criterios de la OMS para la población adulta (WHO, 2019). Los datos de peso y talla previos al embarazo fueron los declarados por la madre en la visita del primer trimestre de gestación.

- **Edad.** Edad (años) del niño o niña en la fecha de visita de los 4 años. Se calculó como la diferencia entre la fecha de visita a los 4 años y la fecha de nacimiento del niño o niña.

- **Clase social.** La clase social se definió de acuerdo al empleo de mayor cualificación durante la gestación, del padre o de la madre, clasificado según la adaptación española Clasificación Nacional de Ocupaciones CNO-94 del Código Internacional de Clasificación de Ocupaciones ISCO88 (Domingo-Salvany, Regidor, Alonso, & Álvarez-Dardet, 2000). Se clasificó la clase social en cinco categorías, siendo la clase I la que incluía los empleos más cualificados y la clase V los empleos sin cualificación, del siguiente modo:

- Clase I: personal directivo y técnico superior (directivos de la Administración pública y de empresas de 10 o más asalariados. Profesiones asociadas a titulaciones de segundo y tercer ciclo universitario).

- Clase II: Ocupaciones intermedias y gerentes comerciales (directivos de empresas con menos de 10 asalariados. Profesiones asociadas a una titulación de primer ciclo universitario. Técnicos. Artistas y deportistas).

- Clase III: trabajadores no manuales cualificados (empleados de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y financiera. Trabajadores de los servicios personales y de seguridad. Trabajadores por cuenta propia. Supervisores de trabajadores manuales).

- Clase IV: Trabajadores manuales cualificados o semicualificados.

- Clase V: Trabajadores manuales no cualificados.

Para este estudio se reclasificó la variable en tres categorías (clase social I+II, III, IV+V). La información laboral detallada de padre y madre se obtuvo en las visitas del primer y tercer trimestre de gestación.

- **Nivel de estudios materno.** Máximo nivel de estudios alcanzado por la mujer gestante. Se clasificó en tres categorías: hasta Primaria o Educación Secundaria Obligatoria (ESO), estudios secundarios, estudios universitarios. Fue un dato obtenido en la visita del primer trimestre de gestación.

- **País de origen.** País de nacimiento de la madre. Dato obtenido a través de pregunta abierta en cuestionario de visita del primer trimestre de gestación. Para este estudio se clasificaron las respuestas en dos categorías: España y fuera de España.

- **Domicilio durante la gestación.** Tipo de zona de residencia de la madre durante la gestación. El municipio de residencia de las madres fue clasificado en urbano, metropolitano, semiurbano o rural según la densidad de población y usos de suelo. Se definieron las siguientes categorías: urbano (zonas de la ciudad de Valencia incluidas en el estudio), metropolitano (poblaciones próximas a la ciudad de Valencia dentro del área definida por la carretera de circunvalación), semiurbano (poblaciones en las que la agricultura y cierta actividad industrial se combinan con áreas residenciales) y rural (poblaciones con baja densidad de población).

- **Trabajo durante la gestación.** Se consideró que una madre trabajó durante la gestación si, en cualquier momento durante la misma, realizó actividad laboral remunerada por cuenta propia o ajena. Dato obtenido en la visita del tercer trimestre de gestación.

- **Presión arterial alta durante la gestación.** Presión arterial alta declarada por la madre en la visita de seguimiento del primer y/o del tercer trimestre de gestación en referencia a cualquier momento durante el embarazo.

- **Diabetes durante la gestación.** Diabetes declarada por la madre en la visita de seguimiento del tercer trimestre de gestación en referencia a cualquier momento durante el embarazo. Se consideró que una mujer había tenido diabetes durante la gestación en caso de diabetes mellitus diagnosticada previamente o diabetes gestacional.

- **Consumo de pescado durante la gestación.** Cantidad de pescado que la mujer gestante consumió en promedio durante la gestación.

En las visitas del primer trimestre y del tercer trimestre de gestación se administró un Cuestionario de Frecuencia Alimentaria (CFA), semi-cuantitativo de 101 ítems, con el objetivo de evaluar la ingesta diaria habitual de los principales grupos de alimentos y nutrientes entre las mujeres gestantes durante los meses de embarazo. Este cuestionario fue validado en la cohorte INMA de Valencia (Vioque et al., 2013).

Se preguntaba con qué frecuencia, de término medio, consumían cada alimento específico y el tamaño de la porción durante los 3 meses previos a la entrevista, estando embarazada. El cuestionario tenía nueve posibles respuestas, entre “nunca o menos de 1 vez al mes” y “6 o más veces al día” (**Anexo IV**).

Se preguntó la frecuencia de consumo de 11 ítems en relación al pescado:

1. Pescado frito variado (1 plato mediano o ración)
2. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 plato o ración)
3. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito (plato o ración)

4. Otros pescados azules: caballa, sardinas, boquerón/anchoas, salmón
5. Una lata pequeña de conserva de atún o bonito en aceite
6. Una lata pequeña de conserva de sardinas o caballa en aceite
7. Pescados en salazón y/o ahumados: anchoas, bacalao, salmón (media ración, 50g)
8. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)
9. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración o plato, 100 g)
10. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración 100 g)
11. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritas (una)

El consumo total de pescado se estimó a partir de la suma de los ítems anteriores. El consumo de pescado se ajustó por la ingesta calórica total de cada persona mediante el método residual, donde los residuos se calcularon a partir de una regresión lineal con el logaritmo natural del nutriente como la variable dependiente y el logaritmo natural de la ingesta total de energía como la variable independiente (método de los residuos de Willett) (Willett, Howe, & Kushi, 1997).

- **Consumo de pescado azul pequeño y mediano durante la gestación.** Cantidad de pescado azul pequeño y mediano (fresco o congelado), ajustada por ingesta calórica total de cada persona, que la mujer gestante consumió en promedio durante la gestación, como: boquerón o anchoa, sardina, caballa, salmón.

- **Consumo de pescado azul grande durante la gestación.** Cantidad de pescado azul grande (fresco o congelado) que la mujer gestante consumió en promedio durante la gestación, ajustada por ingesta calórica total de cada persona, como: emperador o pez espada, atún, bonito, conservas de atún en aceite o al natural.

- **Consumo de pescado azul durante la gestación.** Es la suma de las cantidades de pescado azul pequeño, mediano y grande descritas anteriormente.

- **Paridad.** Número de recién nacidos vivos (≥ 22 semanas de gestación) con anterioridad al actual embarazo. Se indica paridad=0 cuando es el primer hijo o hija, paridad=1 cuando es el segundo y paridad ≥ 2 si es el tercer hijo o posterior. Dato recogido a través de cuestionario en la visita del primer trimestre de gestación.

- **Duración de la lactancia materna.** Periodo de tiempo dentro del primer año de vida del recién nacido (0, 0-16, 16-24, >24 semanas), en el que fue alimentado con leche materna, de forma exclusiva o mixta (ingestión de otros alimentos o bebidas, incluida la leche no humana). Dato recogido en la visita de 1 año mediante cuestionario.

- **Exposición pasiva a tabaco en casa.** Se consideró que un niño o niña estaba expuesto al humo ambiental de tabaco en casa cuando el padre y/o la madre (tutor/es), que convivían con el niño, fumaban en casa en presencia del niño o niña (excluyendo terrazas, patios interiores, jardines y demás lugares de la casa al aire libre). Dato recogido mediante cuestionario en la visita de los 4 años.

- **Domicilio a los 4 años.** Tipo de zona de residencia del niño o niña a los 4 años de edad, según cuestionario administrado en la visita de los 4 años. El municipio de residencia fue clasificado en urbano, metropolitano, semiurbano o rural según la densidad de población y usos de suelo. Se definieron las siguientes categorías: urbano (zonas de la ciudad de Valencia incluidas en el estudio), metropolitano (poblaciones próximas a la ciudad de Valencia dentro del área definida por la carretera de circunvalación), semiurbano (poblaciones en las que la agricultura y cierta actividad industrial se combinan con áreas residenciales) y rural (poblaciones con baja densidad de población).

- **Situación laboral de la madre (que convive).** En el cuestionario administrado en la visita de los 4 años se preguntó a la madre acerca de su situación laboral actual, con 7 posibles respuestas. Para este estudio las 7 posibles respuestas fueron agrupadas en dos categorías: trabaja (trabajadora por cuenta ajena o propia, o en situación de baja laboral) o no trabaja (parada, estudiante, ama de casa u otras situaciones).

- **Situación laboral del padre (que convive).** A través del cuestionario administrado en la visita de los 4 años se obtuvo información acerca de la situación laboral actual del padre, con 7 posibles respuestas. Para este estudio las 7 posibles respuestas fueron agrupadas en dos categorías: trabaja (trabajador por cuenta ajena o propia, o en situación de baja laboral) o no trabaja (parado, estudiante, ama de casa u otras situaciones).

- **Estacionalidad de toma de muestra de cabello.** Se recogió la fecha de la visita de los 4 años en la que se realizó la toma de muestras de cabello en niños y niñas. Esta fecha fue clasificada en las estaciones del año (primavera, verano, otoño, invierno) de acuerdo a la agenda astronómica del Observatorio Astronómico Nacional (Instituto Geográfico Nacional, 2016).

- **Estacionalidad de medición de la presión arterial.** Se recogió la fecha de la visita de los 4 años en la que se realizaron las mediciones de la presión arterial en niños y niñas. Esta fecha fue clasificada en las estaciones del año (primavera, verano, otoño, invierno) de acuerdo a la agenda astronómica del Observatorio Astronómico Nacional (Instituto Geográfico Nacional, 2016).

- **Consumo de pescado por parte del niño.** Raciones de pescado consumidas por el niño o niña, en promedio, durante el año previo a la visita.

En la visita de los 4 años se administró un Cuestionario de Frecuencia Alimentaria (CFA), semi-cuantitativo de 105 ítems, con el objetivo de evaluar la ingesta diaria habitual de los principales grupos de alimentos y nutrientes entre los niños. Este cuestionario fue validado para su utilización en niños y niñas de 4-5 años de la cohorte de Valencia. En el mismo se ajustó el tamaño de las raciones a la población infantil (Vioque et al., 2016) (**Anexo V**).

Nutricionistas del proyecto administraron el cuestionario CFA de 105 ítems a las madres o cuidadores principales de los niños y niñas, con el cual se preguntaba con qué frecuencia, de término medio, consumían cada alimento específico y el tamaño de la porción durante el año previo a la entrevista. El cuestionario tenía nueve posibles respuestas, entre “nunca o menos de 1 vez al mes” y “6 o más veces al día”.

Se preguntó la frecuencia de consumo de 10 ítems en relación al pescado:

1. Derivados de pescado fritos: delicias, barritas, muslitos de mar (surimi) (dos unidades)
2. Pescado BLANCO frito o rebozado (1 plato mediano o ración)
3. Pescado BLANCO plancha o hervido: merluza, lenguado, dorada (ración pequeña)
4. Emperador o pez de espada (filete o ración pequeña)
5. Pescado AZUL grande (otros): atún, bonito, salmón (ración pequeña)
6. Pescado AZUL pequeño: boquerón o anchoa, sardinas, caballa (ración pequeña)
7. Conservas en aceite de atún, bonito, sardina o caballa (media lata pequeña)
8. Almejas, mejillones, berberechos y similares (1/2 lata pequeña o ½ ración pequeña)
9. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1/2 ración pequeña)
10. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1/2 ración pequeña)

El consumo total de pescado se estimó a partir de las preguntas anteriores. Las respuestas de cada participante se convirtieron en una ingesta media semanal para cada ítem con la que se calculó el consumo total de pescado. El consumo se ajustó a la ingesta calórica total de cada persona utilizando para ello el método de los residuos de Willett (Willett et al., 1997).

- **Consumo de pescado azul grande y mediano del niño.** Raciones de pescado azul grande y mediano (fresco o congelado) consumidas por el niño o niña, en promedio, durante el año previo a la visita de los 4 años, incluyendo pescado azul como: emperador o pez espada, atún, bonito, conservas de atún en aceite o al natural, salmón.

En este CFA de 105 ítems para la valoración de la dieta del niño o niña, el consumo de salmón se incluyó en el ítem “5. *Pescado AZUL grande*”. Sin embargo, en el CFA de 101 ítems administrado durante la gestación, el consumo de salmón se incluyó en el ítem “4. *Otros pescados azules*”.

- **Consumo de pescado azul pequeño del niño.** Raciones de pescado azul pequeño (fresco o congelado) consumidas por el niño o niña, en promedio, durante el año previo a la visita de los 4 años, incluyendo pescado azul como: boquerón o anchoa, sardina, caballa.

- **Consumo de pescado azul del niño.** Es la suma de las cantidades de pescado azul pequeño, mediano y grande descritas anteriormente.

- **Ingesta de sodio.** Ingesta media diaria total (g/día), durante el último año previo a la visita de los 4 años, de sodio, ajustada por calorías. Se estimó a través del CFA 105 ítems con el mismo procedimiento que el descrito para Ingesta de ácidos grasos poliinsaturados.

- **Tiempo de sueño del niño.** Horas de sueño durante la semana, incluyendo la noche y siestas. Variable armonizada a partir de cuestionarios administrados en las cohortes en la visita de los 4 años.

- **Tiempo de pantalla.** Tiempo (horas) que el niño pasa mirando televisión y videos (ordenador, videojuegos) durante la semana. Variable armonizada a partir de cuestionarios administrados en las cohortes en la visita de los 4 años.

- **Actividades sedentarias.** Tiempo (horas) dedicado por el niño a actividades sedentarias durante la semana, que incluye leer, hacer deberes, dibujar, puzles, etc. y excluye mirar la televisión/videos. Variable armonizada a partir de cuestionarios administrados en las cohortes en la visita de los 4 años.

- **Inactividad.** Suma de las horas a la semana que el niño o niña duerme, mira la televisión/videos y realiza actividades sedentarias. Variable armonizada a partir de cuestionarios administrados en las cohortes en la visita de los 4 años.

- **Actividad física extraescolar.** Horas a la semana que el niño o niña realiza actividades físicas o deportes fuera del horario escolar. Excluye Wii y desplazamiento al colegio. Variable armonizada a partir de cuestionarios administrados en las cohortes en la visita de los 4 años.

- **Actividad física según los padres.** Valoración subjetiva de la actividad física de los niños por sus padres (sedentario, poco activo, moderadamente activo, bastante activo, muy activo). Variable armonizada a partir de cuestionarios administrados en las cohortes en la visita

de los 4 años. Para este estudio la variable se recategorizó en 3 grupos: sedentario/poco activo, moderadamente activo, bastante activo/muy activo.

3.2.4.4. Datos obtenidos en exploración física a los 4 años.

- **Talla.** Altura (centímetros) del niño o niña medida durante la exploración antropométrica realizada en la visita de los 4 años mediante estadímetro.
- **Peso.** Peso (kilogramos) medido durante la exploración antropométrica realizada en la visita de los 4 años mediante impedanciómetro.

A partir de los datos de exploración física se construyeron las siguientes variables:

- **Z score del peso a los 4 años.** Z-score de peso a los 4 años basado en los estándares de crecimiento postnatal propuestos por la OMS (OMS, 2019).
- **Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad.** Índice antropométrico que se calcula dividiendo el peso del niño o niña (kilogramos) entre el cuadrado de su talla (metros²).
- **Z score del IMC para la edad a los 4 años.** Z-score de índice de masa corporal para la edad basado en los estándares de crecimiento postnatal propuestos por la OMS (OMS, 2019). El z-score fue clasificado en 3 categorías considerando puntos de corte en 1 y 2 desviaciones típicas por encima de la media (se consideró normal si z-score ≤ 1 , sobrepeso si z-score >1 y ≤ 2 , obesidad si z-score >2).

3.2.5. Análisis estadístico.

3.2.5.1. Construcción y depuración de la base de datos.

La primera fase del análisis consistió en la construcción y depuración de la base de datos específica para este estudio. Las variables que, en base a la literatura científica consultada, eran de interés para este estudio se obtuvieron de las bases de datos de cada cohorte participante. Posteriormente se construyeron otras variables necesarias, a partir de las variables disponibles: presión arterial sistólica y diastólica, exposición pasiva a tabaco, estacionalidad del nacimiento, estacionalidad de la toma de muestras de cabello a los 4 años, estacionalidad de la medición de la presión arterial, embarazo con diabetes, presión arterial alta durante la gestación, situación laboral del padre y de la madre.

Se revisaron los datos de presión arterial a los 4 años en la cohorte de Valencia. Se comprobaron, con las hojas de toma de datos, los datos sospechosos de ser erróneos

correspondientes a 126 participantes. Fueron causas de sospecha: 1) ser alto o bajo en comparación con la medición en la misma posición (1ª, 2ª o 3ª) del resto de participantes, 2) ser excesivamente alto o bajo en comparación al resto de mediciones para dicho participante, o 3) tener una diferencia muy grande o pequeña entre PAS y PAD del mismo participante y en la misma posición (1ª, 2ª o 3ª). Para estos 126 participantes se comprobó, con los cuestionarios de visita, la posible existencia de alguna enfermedad diagnosticada (renal, endocrina o cardiovascular) así como la toma de medicación, las cuales pudieran afectar a la medición de la presión arterial, sin encontrarse ningún caso.

En total, se identificaron y depuraron errores de transcripción en 6 de los 1514 participantes (0,4% de los datos de la base) y en la base de datos original. Se alertó de la modificación al resto de cohortes participantes en el Proyecto INMA (*Tabla 5*).

Tabla 5. Depuración de errores en base de datos.

Error identificado	N	Corrección del error
PAS < PAD	1	Los valores de PAS/PAD de esta medida se establecieron como “perdidos”
Error de lectura del número en la hoja de toma de datos	1	Corrección en la base de datos
Error en posición de las medidas	3	Corrección en la base de datos
Medida de PAS/PAD anormalmente baja (30/21 mmHg)	1	Se comparó con los valores de referencia de la guía europea para manejo de la hipertensión arterial en niños, descartándose que fueran valores biológicamente normales. Los valores de PAS/PAD de esta medida se establecieron como “perdidos”

A continuación se clasificaron los 1514 casos con visita a los 4 años en “seleccionado” o “excluido” de acuerdo a los criterios de inclusión previamente descritos. Para los 1295 participantes seleccionados se examinó estadísticamente la presencia de posibles outliers o valores anómalos en las variables de exposición (mercurio prenatal y mercurio postnatal) y respuesta (PAS/PAD), sin encontrar ningún dato anómalo.

3.2.5.2. Descriptiva de la población participante en el estudio.

En primer lugar se exploró la disponibilidad de datos de mercurio prenatal y postnatal, así como PAS y PAD, según cohorte. Se realizó una descriptiva de la población en estudio según sus características sociodemográficas y ambientales. Se estudió la normalidad de las distribuciones de todas las variables cuantitativas mediante histogramas, diagramas de cajas y el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables con distribución normal se calculó la media

aritmética y su desviación típica. Para las variables con distribución no normal se calculó la media geométrica y su desviación típica geométrica. Para la comparación de medias por sexo (nivel de significación $\alpha=0,05$) se aplicó el test t de Student a variables normales y al logaritmo de variables log-normales y el test U-Mann Whitney a variables no normalizables. Para la comparación de medias de mercurio y presión arterial por cohorte se aplicó test ANOVA al logaritmo de las variables log-normales y la corrección por Bonferroni (nivel de significación $\alpha=0,05/3$). Para las variables categóricas se calculó el tamaño y porcentaje de muestra en cada categoría de cada variable.

Para la cohorte INMA de Valencia se describió la PAS y la PAD según el número y posición de las medidas. Se analizó la participación de las distintas medidas de PAS y de PAD (primera, segunda y tercera posición) en las variables respuesta PAS y PAD. Se evaluó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la primera, segunda y tercera medidas de PAS y de PAD, mediante test de Friedmann y test de Rangos de Wilcoxon.

3.2.5.3. Comparación de la población participante con la población excluida del estudio.

Se compararon las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población participante y de la población excluida del estudio. Como población excluida en este estudio se consideró a aquellos participantes de la visita de 4 años que no tuvieron medida de presión arterial y/o mercurio prenatal o postnatal (*Figura 8*). Para la comparación de medias en variables cuantitativas se aplicó el test t de Student a variables normales y al logaritmo de variables log-normales y test U-Mann Whitney a variables no normalizables. En variables categóricas se aplicó test Chi-cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher. En todos los test se consideró significativo un p-valor $< 0,05$.

3.2.5.4. Correlaciones.

Se estudió la correlación entre diversas variables mediante rangos de Spearman para evaluar la relación entre las mismas. Se estudió la correlación entre los biomarcadores de exposición: mercurio prenatal, mercurio postnatal y PCBs durante la gestación. Se estudió la correlación entre los biomarcadores de exposición y el consumo de pescado, materno y del niño, medido en raciones semanales: pescado total y pescado azul (grande, mediano y pequeño). También se estudió la correlación entre las medidas de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica.

3.2.5.5. Análisis bivariante, ajustado por cohorte.

Las variables mercurio prenatal, mercurio postnatal, PAS y PAD se transformaron logarítmicamente debido a su distribución sesgada. Se construyeron modelos de regresión lineal para examinar la relación entre mercurio prenatal y postnatal y las características de las madres gestantes, de los padres y de su descendencia. En todos los modelos bivariantes se incluyó adicionalmente la variable “cohorte”. Para cada covariable, se calculó el porcentaje de cambio en el coeficiente de regresión de mercurio (y su IC95%) producido por el aumento en una unidad de dicha covariable (cuantitativa) o en referencia a una de las categorías de las covariables categóricas. En las variables categóricas se calculó la distribución (N y porcentaje) de la población en cada categoría de las covariables y se aplicó un test ANOVA para la comparación de grupos. Se consideró significativo un p-valor < 0,05.

3.2.5.6. Modelos basales de PAS y de PAD.

Con el fin de conocer los factores asociados con la PAS y con la PAD, se construyeron los modelos de regresión lineal múltiple que mejor predecían la PAS y la PAD.

Para la construcción de estos modelos se seleccionaron aquellas covariables asociadas con la variable respuesta (PAS o PAD) con un p-valor < 0,2 en el análisis bivariante. De éstas, algunas fueron forzadas a permanecer en los modelos y otras fueron excluidas, por los motivos que a continuación se indican.

La edad, el sexo y la talla son características del niño utilizadas para construir las tablas de referencia de presión arterial por la guía europea (Lurbe et al., 2016) y por la guía estadounidense (Flynn et al., 2017) para el manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. Por ello, estas variables fueron forzadas, cuando no se asociaron, en los modelos basales de PAS y de PAD. También se forzó la variable cohorte por ser un estudio multicéntrico. La variable IMC para la edad se forzó por la fuerte evidencia bibliográfica (Friedemann et al., 2012) de que la obesidad es un factor determinante de la presión arterial en la edad pediátrica.

Se excluyeron de los modelos las variables: exposición prenatal a PCBs (se introdujo en los modelos posteriormente para comprobar su posible efecto confusor), peso al nacer (por la posibilidad de actuar como intermediaria en la asociación) y peso a los 4 años (para evitar problemas de colinealidad con IMC para la edad y la talla).

En los modelos se utilizaron las variables respuesta en forma logarítmica para aproximar normalidad. Se siguió un procedimiento automático hacia atrás con un p-valor de eliminación de 0,10. Se consideró la existencia de una asociación estadísticamente significativa si el p-valor era inferior a 0,05 y marginalmente significativa si el p-valor se encontraba entre 0,05 y 0,10.

3.2.5.7. Análisis multivariante. Confusión.

Para cada una de las 6 relaciones estudiadas, se construyó un modelo de regresión lineal múltiple. Para ello se incorporó la variable o variables de exposición correspondientes (en forma logarítmica) a los modelos basales de PAS y de PAD. A estos modelos se les nombró como modelo 1 (evaluación de una única exposición, mercurio prenatal o mercurio postnatal) o modelo 5 (evaluación simultánea de la exposición prenatal y postnatal). Estos fueron los modelos de referencia para el análisis de confusión posterior.

- Hg prenatal – PAS (modelo 1)
- Hg prenatal – PAD (modelo 1)
- Hg postnatal – PAS (modelo 1)
- Hg postnatal – PAD (modelo 1)
- Hg prenatal y postnatal – PAS (modelo 5)
- Hg prenatal y postnatal – PAD (modelo 5)

Para cada relación estudiada se comprobó de forma sucesiva el posible efecto confusor de las variables: consumo de pescado total, consumo de pescado azul (grande, mediano y pequeño) y exposición prenatal a PCBs. Por la mejor correlación entre el consumo de pescado y el nivel de mercurio, en los modelos con Hg prenatal se utilizó el consumo materno de pescado (total, azul grande y azul pequeño y mediano), mientras que en los modelos con Hg postnatal se utilizó el consumo de pescado (total, azul grande y mediano y azul pequeño) por parte del niño. En los modelos con Hg prenatal y postnatal se comprobó el posible efecto confusor del consumo materno de pescado.

En los modelos ajustados simultáneamente por pescado azul y exposición prenatal a PCBs (modelos 4 y modelos 8), para evaluar el posible efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs en cada relación estudiada, adicionalmente se construyó una regresión lineal múltiple, incluyendo el consumo de pescado azul, para aquella subpoblación con datos de PCBs.

Se consideró que una variable podría actuar como confusora de la asociación si modificaba en un 10% o más el coeficiente de regresión de la variable exposición (Hg prenatal o postnatal) en el nuevo modelo respecto al modelo de referencia.

3.2.5.8. Interacción o modificación de efecto.

Se analizó la posible interacción en la relación entre mercurio y presión arterial de las variables: sexo, consumo de pescado total (materno y del niño/a), consumo de pescado azul (materno y del niño/a) y exposición prenatal a PCBs.

Por la diferente correlación entre los niveles de mercurio (prenatal y postnatal) y el consumo de pescado (materno y del niño) en los modelos de exposición prenatal se evaluó la posible interacción del consumo materno de pescado y en los modelos de exposición postnatal se analizó la posible interacción por el consumo pescado por el niño.

Se construyeron los modelos de interacción añadiendo el término de interacción a cada uno de los modelos y se evaluó la significación de este término. Se consideró significativo un p-valor inferior a 0,05.

3.2.5.9. Evaluación de la forma de la relación.

Se evaluó, de forma gráfica y mediante el criterio de información de Akaike (menor AIC), la forma de la relación entre mercurio y presión arterial en los modelos ajustados por consumo de pescado azul (consumo materno en modelos de exposición prenatal y consumo por el niño en los modelos de exposición postnatal). Para cada relación estudiada, se construyó el modelo lineal y modelos no lineales (modelos aditivos generalizados, GAM, con uno y dos nodos internos). Se evaluó la mejora del modelo lineal frente al modelo no lineal con menor AIC mediante el test F de ANOVA, considerándose significativo un p-valor < 0,05.

3.2.5.10. Validez de los modelos de regresión lineal.

Se evaluó la validez de los modelos de regresión lineal estudiando gráficamente la normalidad y la homocedasticidad de los residuos.

3.2.5.11. Análisis de sensibilidad.

Con la finalidad de mejorar la calidad de las variables respuesta, se restringió la población en estudio a aquella para la cual se disponía de mediciones repetidas de PAS y de PAD. La

muestra se redujo al 11,7% de los datos (N=116) disponibles en los análisis principales. Los datos procedían en este análisis de la cohorte de Valencia por ser la única que realizó mediciones repetidas.

En primer lugar, con la finalidad de explorar en qué medida el cambio en el tamaño muestral podría afectar a los resultados de la asociación, se repitieron los análisis principales en esta subpoblación, sin modificar la definición de las variables resultado (es decir, utilizando las primeras medidas válidas de PAS y de PAD). Se construyeron los modelos de regresión lineal multivariante y se evaluó la confusión y forma de la relación.

Con posterioridad, se redefinieron las variables resultado PAS y PAD como la media de la segunda y tercera medidas válidas de presión arterial, de acuerdo a los criterios establecidos en las actuales guías europea y estadounidense de manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016). Se construyeron nuevamente los modelos de regresión lineal multivariante y se evaluó la confusión y forma de la relación.

3.2.5.12. Software empleado.

Para el análisis estadístico se utilizaron diversos programas informáticos: SPSS versión 24 para Windows (SPP Inc. Chicago), Stata versión 13 (SataCorp LP, College Station, Texas); R version 3.6.0 y RStudio version 1.1.463 para Windows (RStudio, Inc.).

4. RESULTADOS

4.1. Revisión sistemática de la posible asociación entre la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en edad pediátrica.

4.1.1. Resultados de la búsqueda

En la búsqueda realizada en 2017 (artículos publicados hasta 30 de noviembre de 2017) se identificaron 1033 artículos en las bases de datos electrónicas y 66 tesis y disertaciones en el repositorio OATD (*Figura 9*). De los 1033 artículos recuperados, sólo 17 cumplieron los criterios de inclusión en base a la lectura de su título y resumen. Tras la lectura del texto completo de estos 17 artículos, 2 artículos fueron excluidos porque la presión arterial no era una de sus variables respuesta. Siete artículos fueron excluidos porque, aunque estudiaron la posible asociación entre una exposición crónica a mercurio y presión arterial, su población en estudio incluía niños y adultos y los resultados no se mostraban separadamente. Un total de 8 artículos fueron considerados relevantes para esta revisión sistemática.

Para estos 8 artículos se revisó su lista de referencias bibliográficas y los artículos que los habían citado (función “Times cited” de Web of Science). Se revisaron también las listas de referencias de aquellas revisiones sistemáticas que fueron recuperadas en la búsqueda, todas ellas realizadas con población general (de cualquier edad) o exclusivamente población adulta. No se encontraron artículos relevantes adicionales que cumplieren los criterios de inclusión.

Por otra parte, se leyó el título y resumen de las 66 tesis identificadas. En seis de ellas no se estudiaba población humana, 2 estaban escritas en idioma diferente al inglés, francés o castellano y 56 no evaluaban la posible asociación entre exposición a mercurio y presión arterial, por lo que fueron excluidas. Tras leer los apartados “Study population” y “Results” de la disertación escrita por Mozhgon Rajaei en 2015 (Rajaei, 2015), ésta fue excluida por involucrar únicamente población adulta. Por este mismo motivo, tras la lectura de su apartado “Study design and sample”, se excluyó la tesis escrita por Trine Louise Larsen en 2017 (Larsen, 2017).

Adicionalmente, en la búsqueda realizada en febrero de 2019 (artículos publicados hasta 31 de enero de 2019) se identificó 1 nuevo artículo que cumplía todos los criterios de inclusión de esta revisión sistemática, excepto la edad que lo cumplía parcialmente. Considerando que el

criterio de inclusión relativo a la edad era de 0 a 18 años, y que el nuevo estudio identificado abarcaba el rango 12-19 años, se consideró de interés incluirlo en esta tesis.

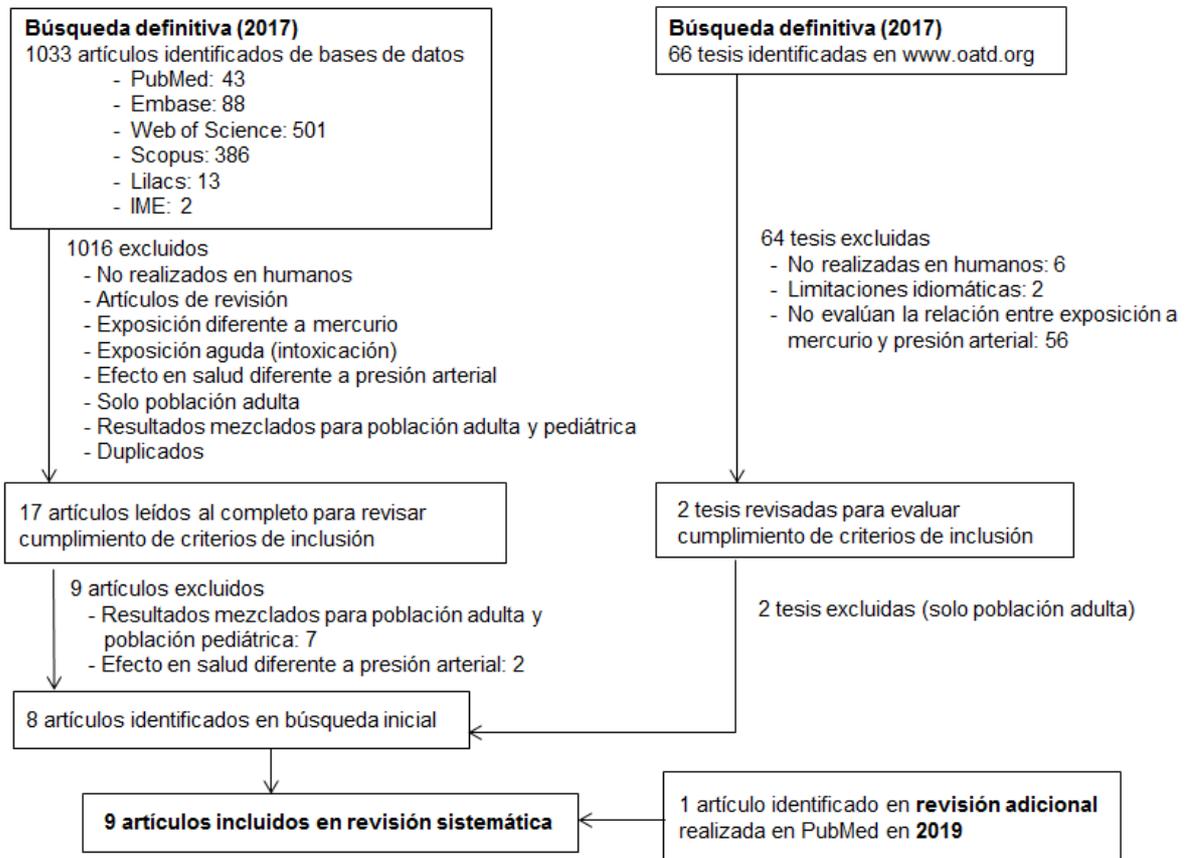


Figura 9. Búsqueda y selección de artículos y tesis para la revisión sistemática de la exposición crónica a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.

4.1.2. Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos originales

La evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos en esta revisión sistemática se resume en la *Tabla 6*. En la mayoría de los artículos el riesgo fue calificado como mínimo, excepto en uno de los estudios en el cual se identificaron algunas limitaciones en la evaluación de la exposición y el análisis estadístico (Poursafa et al., 2014).

Tabla 6. Riesgo de sesgo de los artículos originales identificados en la revisión sistemática sobre exposición crónica a mercurio y presión arterial en la edad pediátrica.

Referencia	Diseño del estudio (cohorte)	Riesgo de sesgo				
		Selección	Exposición a mercurio	Medición presión arterial	Confusión	Análisis
Sørensen et al. (1999)	Cohorte (Islas Feroe)	Mínimo	Mínimo	Bajo	Bajo	Mínimo
Grandjean et al. (2004)	Cohorte (Islas Feroe)	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Bajo	Mínimo
Thurston et al. (2007)	Cohorte (Islas Seychelles)	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Moderado	Mínimo
Valera et al. (2011)	Transversal	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo
Valera et al. (2012)	Cohorte (Inuit)	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo
Kalish et al. (2014)	Cohorte (Project Viva)	Mínimo	Mínimo	Moderado	Mínimo	Mínimo
Poursafa et al. (2014)	Casos-controles	Mínimo	Alto	Moderado	Moderado	Alto
Gregory et al. (2016)	Cohorte (ALSPAC)	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Alto	Bajo
Zhang et al. (2018)	Transversal (NHANES 2011-12)	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Alto	Mínimo

De acuerdo a la evaluación realizada, el estudio con mayor riesgo de sesgo fue el publicado por Poursafa y colaboradores en 2014 (Poursafa et al., 2014). Según se describió en el mismo, se llevó a cabo un diseño de casos y controles sobre una población escolar iraní. La exposición a mercurio fue evaluada con posterioridad a la medición de la presión arterial. Por otra parte, la selección del biomarcador (mercurio en suero sanguíneo) no fue la más apropiada para la evaluación de la exposición crónica a mercurio (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011; Ruggieri, Majorani, Domanico, & Alimonti, 2017). En este estudio de Poursafa y colaboradores de 2014, además, se identificaron las siguientes inexactitudes y errores en el análisis estadístico:

- *Definición de caso y ajuste multivariante.*

El “Síndrome metabólico” (caso) se definió como la presencia de al menos tres de los cinco siguientes factores de riesgo cardiometabólicos: circunferencia de la cintura superior al percentil 90 para la edad y sexo; presión arterial sistólica y/o diastólica superior al percentil 90 para la edad, sexo y talla; colesterol HDL \leq 40 mg/dL; triglicéridos \geq 110 mg/dL; glucemia en ayunas \geq 100 mg/dL.

En los análisis de regresión realizados para evaluar la asociación entre metales pesados (Hg y Pb) y los factores de riesgo cardiometabólico se ajustó por edad, género, índice de masa corporal y circunferencia de la cintura. Teniendo en cuenta la definición de caso, estos análisis de regresión no deberían haberse ajustado por la variable “circunferencia de la cintura” dado que fue una de las variables definitorias de caso.

- *Errores en la Tabla 1 del artículo original.*

- Falta información en la tabla sobre la edad media de los controles y de la población total, que se explica parcialmente en el texto (se dan valores para los controles, pero no para población total).

- Error en los niveles de mercurio en casos (0,17 µg/L), controles (0,10 µg/L) y/o población total (0,10 µg/L).

- Error en los valores de la variable “circunferencia de la cintura” en casos (82,95 cm), controles (63,29 cm) y/o población total (0,48 cm).

- *Errores en la Tabla 2 y en la Tabla 3 del artículo original.* La categorización de los niveles de mercurio en cuartiles (Q1: $\leq 0,50$ µg/L; Q2: 0,60-0,70 µg/L; Q3: 0,80-0,90 µg/L; Q4: $\geq 1,00$ µg/L) no es compatible con los niveles de mercurio expuestos en la *Tabla 1 del artículo original* (0,17 µg/L en casos, 0,10 µg/L en controles y 0,10 µg/L en población total). Además, los cuartiles no cubren todo el rango de exposición (existencia de niveles de exposición no categorizados, por ejemplo, 0,70-0,80 µg/L).

En cuanto al riesgo de sesgo de seguimiento, en los 5 estudios de cohortes incluidos en esta revisión el seguimiento fue diferente (*Figura 10*). Dada la falta de información en los artículos originales, no fue posible comparar el riesgo de sesgo de los distintos estudios por posibles pérdidas diferenciales de seguimiento en estas cohortes.

En la cohorte de las islas Feroe, Sørensen et al. (1999) examinaron a los 7 años al 89,7% de los participantes incluidos en el nacimiento. A los 14 años, el 85,9% de los participantes iniciales fueron examinados por Grandjean et al. (2004).

En la cohorte de las islas Seychelles, el 83,4% de los participantes iniciales fue examinado a los 12 años y el 72,9% a los 15 años (Thurston et al., 2007).

En la cohorte inuit de Nunavik, Valera et al. (2012) examinaron el 49,5% de los participantes iniciales.

En la cohorte estadounidense Project Viva, Kalish et al. (2014) examinaron el 48,4% de los nacidos vivos a los 3 años y el 40,6% a los 8 años de edad.

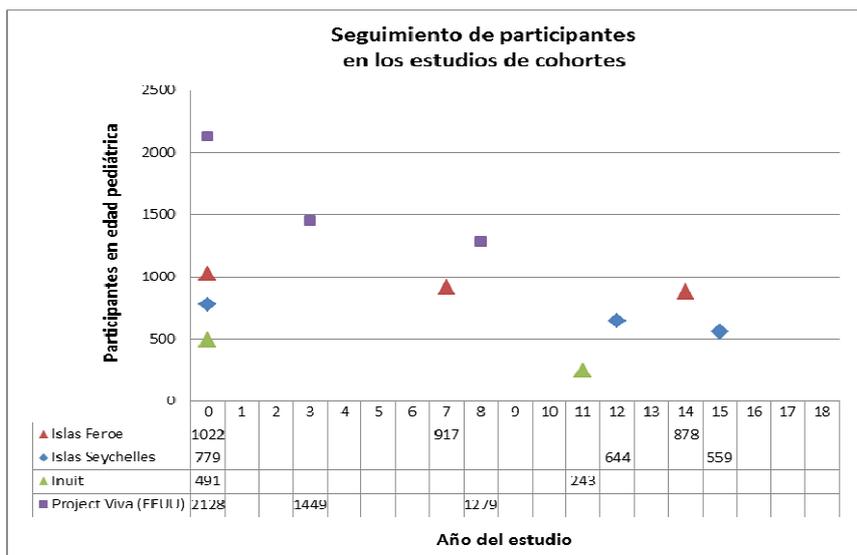


Figura 10. Seguimiento de participantes en los estudios de cohortes incluidos en la revisión sistemática.

La cohorte británica ALSPAC es una cohorte abierta que inicialmente reclutó 14541 mujeres gestantes. Las características sociodemográficas de las 4484 mujeres gestantes a las que se tomaron muestras de mercurio prenatal fueron comparables a las del resto de mujeres de la cohorte ALSPAC, excepto mayor edad y mayor nivel educativo. Se dispuso de datos de mercurio prenatal y presión arterial de 2207 niños y niñas a los 7 años de edad, de 2125 niños y niñas a los 9 años, de 1950 niños y niñas a los 11 años, de 1540 niños y niñas a los 13 años, de 1494 niños y niñas a los 15 años y de 1268 niños y niñas a los 17 años de edad (Gregory, Iles-Caven, Hibbeln, Taylor, & Golding, 2016).

4.1.3. Análisis descriptivo de los estudios incluidos

4.1.3.1. Fecha, localización, diseño y población en estudio.

Se identificaron 9 artículos relevantes, publicados entre 1999 y 2018, correspondientes a 8 estudios observacionales (Figura 11):

- **Cohorte de las islas Feroe** (Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999).
- **Cohorte de las islas Seychelles (Seychelles Child Development Study)** (Thurston et al., 2007).
- **Estudio transversal en 4 islas de Polinesia francesa** (Valera, Dewailly, Poirier, Council, & Suhas, 2011). Realizado a partir de la encuesta de salud "Dietary and epidemiologic transition in French Polynesia", realizada en 2007.

- **Cohorte de niños Inuit** de la región ártica **Nunavik**, en Québec, Canadá (Valera et al., 2012).
- **Cohorte Project Viva**, en Massachussets (EEUU) (Kalish et al., 2014).
- **Estudio de casos-controles en 27 condados provinciales de Irán** (Poursafa et al., 2014). Subestudio de la tercera encuesta nacional de base escolar titulada “Childhood and Adolescence Surveillance and Prevention of Adult Non-communicable disease” (estudio CASPIAN-III).
- **Cohorte ALSPAC (Avon Longitudinary Study of Parents and Children)** en Reino Unido (Gregory et al., 2016).
- **Estudio transversal en población adolescente de Estados Unidos**. Realizado a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), 2011-2012 (Zhang et al., 2018).

Todos los estudios de cohortes fueron cohortes de nacimiento y su población participante tenía entre 3 y 17 años en el momento del estudio. Los participantes de los estudios transversales (Valera et al., 2011; Zhang et al., 2018) y del estudio de casos y controles (Poursafa et al., 2014) fueron adolescentes con edades medias de 14-19 años. Las características de los estudios identificados se resumen en la *Tabla 7*.

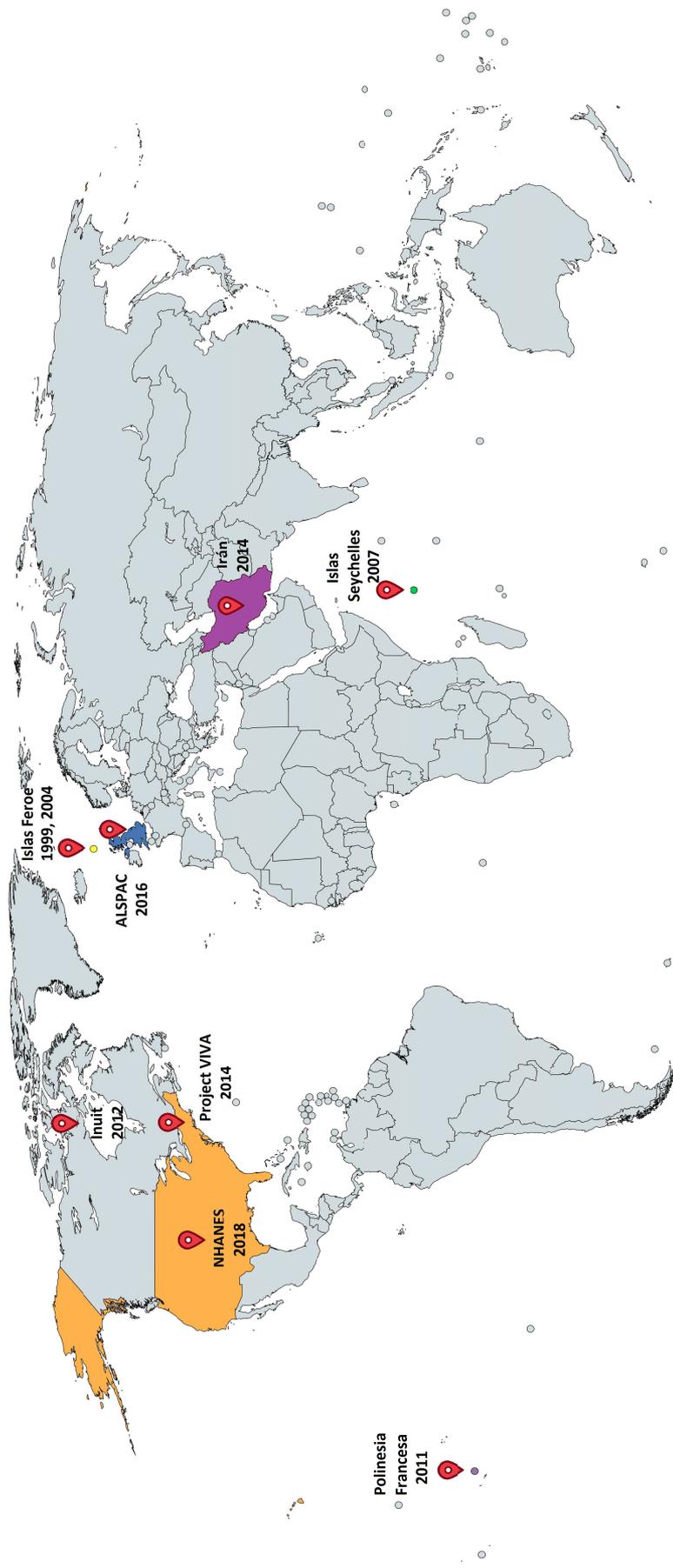


Figura 11. Localización de estudios incluidos en esta revisión sistemática de exposición crónica a mercurio y presión arterial en niños en edad pediátrica. Cohorte de las islas Feroe (Grandjean et al., 1992); Seychelles Child Development Study (SCDS) (Philip W. Davidson et al., 2008; Myers et al., 2003); Estudio transversal, datos de la Encuesta de salud "Dietary and epidemiologic transition in French Polynesia" (Valera et al., 2011); Cohorte de niños Inuit de Nunavik (Muckle, Ayotte, E, Jacobson, & Jacobson, 2001); Cohorte Project Viva (Oken et al., 2015); estudio de casos y controles en Irán, subestudio de CASPIAN-III (Kelishadi et al., 2012); Cohorte ALSPAC (Boyd et al., 2013; Golding, Pembrey, Jones, & ALSPAC Study Team, 2001); Estudio transversal, datos de la encuesta de salud NHANES 2011-2012 (Zhang et al., 2018).

Tabla 7. Análisis descriptivo de los estudios sobre exposición crónica a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.

Referencia	Localización (cohortes)	Periodo de estudio	Diseño	Criterios de inclusión	Tamaño muestral	Edad, en años, al medir presión arterial ^a	Covariables consideradas ^b
Sørensen et al. (1999)	Islas Feroe (cohortes de las islas Feroe)	1986-1994	Cohorte	Parto único	917	6,9 (0,3)	1, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15 21, 24, 25, 26, 27 40, 41, 42, 43, 44, 46
Grandjean et al. (2004)	Islas Feroe (cohortes de las islas Feroe)	1986-2001	Cohorte	Parto único	878	13,8 (0,3)	1, 3, 4, 5 20, 21, 24, 26, 27 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 51
Thurston et al. (2007)	Islas Seychelles (cohortes SCDS, Seychelles Child Development Study)	1989-2004	Cohorte	Par madre-hijo sin problemas médicos que puedan afectar seriamente el desarrollo	644	Chicos: 12,7 (rango 11,7-13,4) Chicas: 12,6 (rango 11,6-13,4)	1 24, 27 41, 42, 43, 44
Valera et al. (2011)	Polinesia Francesa	2007	Transversal	Adolescentes nacidos en islas Australes que viven en Papeete (Tahiti) o en las islas Australes, incluidos estudiantes de dos institutos o de la escuela secundaria	101	14,2 (1,5)	27 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60
Valera et al. (2012)	Nunavik, Canadá (cohortes Nunavik)	1993-2010	Cohorte	Mujeres embarazadas que fueron a dar a luz y todos los recién nacidos de dos centros de salud	226	11,3 (0,6)	1, 3, 4 20, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 41, 42, 43, 44

4. RESULTADOS

Referencia	Localización (cohorte)	Periodo de estudio	Diseño	Criterios de inclusión	Tamaño muestral	Edad, en años, al medir presión arterial ^a	Covariables consideradas ^b
Kalish et al. (2014)	Massachusetts, EEUU (cohorte Project Viva)	1999-2008	Cohorte	Mujeres embarazadas con visita prenatal inicial antes de la semana 22 de gestación, parto único, sin previsión de mudarse fuera del área de estudio para dar a luz y que pueden completar formularios en inglés	1031	3,3 (0,3)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 18, 19 21, 22, 23, 24, 26, 27 40, 41, 42, 43, 44, 52
Poursafa et al. (2014)	Iran	2009-2010	Casos-controles	Estudiantes sin historia clínica de enfermedades crónicas o agudas ni uso de medicamentos	320	15,0 (2,6)	27 41, 44, 45, 46
Gregory et al. (2016)	Reino Unido (cohorte ALSPAC)	1991-2008	Cohorte	Pares madre-hijo residentes en Avon	1268-2207	7, 9, 11, 13, 15, 17	3, 4, 5, 8, 16, 17, 18 26, 27 40
Zhang et al. (2018)	Estados Unidos (NHANES)	2011-2012	Transversal	Adolescentes de ambos sexos, no gestantes	1095	12-19	27 41, 42, 43, 44 62, 63, 64, 65, 66

^a Media (desviación estándar) o indicación.

^b Covariables consideradas: **Características maternas/paternas:** 1: Hipertensión materna o historia familiar de hipertensión; 2: PAS en tercer trimestre de embarazo; 3: Consumo de alcohol durante embarazo; 4: Consumo de tabaco durante embarazo; 5: Edad materna; 6: Raza/Etnia materna; 7: Raza/Etnia paterna; 8: Nivel educativo materno; 9: Estado civil; 10: Peso previo al embarazo; 11: Índice de masa corporal previo al embarazo; 12: Trabajo materno no cualificado; 13: Trabajo paterno no cualificado; 14: Padre desempleado; 15: Cuidados diarios; 16: Factores sociales (adversidad familiar, titularidad de la vivienda, hacinamiento en la vivienda, eventos estresantes en primera mitad del embarazo); 17: Selenio en sangre materna durante embarazo; 18: Consumo de pescado durante el embarazo (CFA); 19: DHA+EPA durante el embarazo (CFA). **Características del niño al nacimiento:** 20: Metilmercurio (sangre de cordón); 21: Edad gestacional; 22: z score de crecimiento fetal; 23: talla al nacimiento; 24: peso al nacimiento; 25: peso de la placenta; 26: paridad; 27: sexo; 28: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 totales (sangre de cordón); 29: DHA (sangre de cordón); 30: EPA (sangre de cordón); 31: selenio (sangre de cordón); 32: plomo (sangre de cordón); 33: PCB153 (sangre de cordón); **Características del niño al medir la presión arterial:** 40: duración de la lactancia materna; 41: Edad al medir la presión arterial; 42: peso del niño; 43: talla del niño; 44: Índice de masa corporal para la edad; 45: Circunferencia de la cintura; 46: residencia del niño; 47: actividad física; 48: Consumo de tabaco adolescente; 49: Consumo de alcohol adolescente; 50: Tratamiento

anti-hipertensivo; 51: trabajador de campo (medición de la presión arterial); 52: condiciones de medición de la presión arterial; 53: glucosa en ayunas (sangre del niño); 54: insulina en ayunas (sangre del niño); 55: triglicéridos (sangre del niño); 56: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (sangre del niño); 57: DHA (sangre del niño); 58: EPA (sangre del niño); 59: selenio (sangre del niño); 60: plomo (sangre del niño); 61: PCB153 (sangre del niño); 62: raza/etnia del niño; 63: razón ingresos familiares/pobreza (PIR); 64: cotinina (suero); 65: colesterol (sangre); 66: tiempo de pantalla (televisión, videojuegos, ordenador).

4.1.3.2. Medición de la presión arterial.

En 7 de los 8 estudios se midió la presión arterial en consulta, excepto en la cohorte de las islas Seychelles en la que se extrajeron los datos de presión arterial de una base de datos pública (Thurston et al., 2007). La presión arterial se midió de acuerdo a diferentes guías y protocolos de medición. Las condiciones de medición no fueron totalmente descritas en los artículos (*Tabla 8*).

La presión arterial se trató como una variable cuantitativa en todos los estudios. Todos ellos publicaron datos de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en milímetros de mercurio. Sólo la cohorte estadounidense Project Viva (Kalish et al., 2014) publicó los niveles de presión arterial sistólica, pero no presión arterial diastólica.

En la cohorte de las islas Feroe y la cohorte de niños Inuit de Nunavik, así como en el estudio transversal realizado en la Polinesia Francesa y en la encuesta nacional de salud NHANES, se utilizó la auscultación como técnica de medición (Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999; Valera et al., 2011, 2012; Zhang et al., 2018). En cambio, en la cohorte de las islas Seychelles, en la cohorte estadounidense Project Viva y en la cohorte británica ALSPAC se utilizó una técnica oscilométrica (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Thurston et al., 2007). En el estudio de casos y controles realizado en población escolar iraní no se identificó el dispositivo ni la técnica de medición utilizada (Poursafa et al., 2014).

En referencia a la localización del manguito, en la cohorte de las islas Feroe se utilizó el brazo izquierdo (Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999), en la cohorte de las islas Seychelles y en la encuesta de salud NHANES se utilizó el brazo derecho (Thurston et al., 2007; Zhang et al., 2018), en la cohorte estadounidense Project Viva se midió en un brazo pero no identificó cuál (Kalish et al., 2014) y en el resto de estudios no se describió su localización.

El número de medidas realizadas varió entre 1 y 5. La utilización de medidas repetidas para el cálculo de niveles de presión arterial media fue también heterogénea entre los distintos estudios.

Tabla 8. Condiciones de medición de presión arterial descritas en estudios identificados que evaluaban la exposición a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.

Referencia	Sujeto (previo a la medición)			Dispositivo		Condiciones de medición				Resultado de medición		
	Relajación física y mental	Circunstancias a evitar	Método (operación)	Tipo / Modelo	Hora de medición	Actividad del niño	Posición	Localización del manguito	Ambiente (lugar, temperatura,...)	Trabajador de campo	Número mediciones (intervalo entre ellas)	Resultado de medición
Sørensen et al. (1999)	Condiciones estandarizadas (relajación en una silla)	ND	Auscultación (manual)	Esfigmoma nómetro	Cada día: 4 por la mañana, 4 por la tarde	ND	Sentada	Cobertura 1/2-2/3 de parte superior del brazo izquierdo	ND	Profesional sanitario	1	--
Grandjean et al. (2004)	Niño relajado en una silla	ND	Auscultación (manual)	ND	ND	ND	Sentada	Cobertura 1/2-2/3 de parte superior de brazo izquierdo	ND	Dos pediatras	3 (ND)	Media de 3
Thurston et al. (2007)	Reposo unos minutos sentado con su brazo apoyado en una mesa	ND	Oscilometría (automática)	Omron, HEM 711 AC	ND	ND	Sentada	Manguito pediátrico, normal o grande (brazo derecho)	Exámenes de salud escolares rutinarios	Personal de enfermería entrenado	2 (≥ 1 min)	Media de 2
Valera et al. (2011)	Reposo durante 5 minutos	No comer o fumar en los últimos 30 minutos	Auscultación	Esfigmoma nómetro de mercurio, estetoscopio de 15 pulgadas	ND	ND	ND	Manguito de tamaño adaptado al brazo del sujeto (ND)	ND	ND	3 (ND)	Media de últimas 2
Valera et al. (2012)	Posición sentada durante 5 minutos	No comer o fumar en los últimos 30 minutos	Auscultación	Esfigmoma nómetro de mercurio	ND	ND	Sentada	Manguito de tamaño adaptado (ND)	ND	ND	3 (ND)	Medias de últimas 2

4. RESULTADOS

Referencia	Sujeto (previo a la medición)		Dispositivo			Condiciones de medición				Resultado de medición		
	Relajación física y mental	Circun- stancias a evitar	Método (opera- ción)	Tipo / Modelo	Hora de medición	Actividad del niño	Posición	Localización del manguito	Ambiente (lugar, tempera- tura,...)		Trabajad or de campo	Número mediciones (intervalo entre ellas)
Kalish et al. (2014)	ND	ND	Oscilo- metría (automá- tica)	Monitor Dinamap Pro 100 o Pro 200 (Critikon Inc.)	ND	3 años: dormir, despierto quieto, despierto activo, llorando	Sentado, semi- inclinado o de pie	Niño, adulto pequeño, adulto, adulto grande (brazo)	ND	Asistentes de investiga- ción entrena- dos	Hasta 5 medidas (1 min)	Uso de datos para el cálculo de la media de PAS/PAD
Poursafa et al. (2014)	ND	ND	ND	Instrumentos calibrados	ND	8 años: dormir, quieto, caminand o, moviénd ose	ND	ND (ND)	ND	Profesio- nales sanita- rios entrena- dos	ND	ND
Gregory et al. (2016)	Atmósfera relajante (13 años), condiciones de ayuno (15 años), ND (7, 9, 11, 17 años)	ND	Oscilo- metría (automá- tica)	Monitor Dinamap 9301 Vital Signs	Mañana o tarde	Silencio, hablando o moviénd ose	ND	ND	Clínica	ND	2 (ND)	Media de 2

Referencia	Sujeto (previo a la medición)			Dispositivo			Condiciones de medición				Resultado de medición	
	Relajación física y mental	Circun- tancias a evitar	Método (opera- ción)	Tipo / Modelo	Hora de medición	Actividad del niño	Posición	Localización del manguito	Ambiente (lugar, tempera- tura,...)	Trabaja- dor de campo		Número mediciones (intervalo entre ellas)
Zhang et al. (2018)	Reposo durante 5 minutos, explicación previa de la técnica	No hablar, no ropa oprimida en brazo, no cambiar de postura (pies en suelo, espalda recta y apoyada, brazo apoyado, piernas sin cruzar)	Ausculta- ción	Esfigno- manóme- tro de mercurio y estetosco- pio Littmann Cardiology III	ND	ND	Sentada	Niño, adulto, adulto grande, muslo (brazo derecho)	Unidad móvil para los exámenes	Personal certifica- do en progra- ma de entrena- miento	3 (ND)	Media de últimas 2 (si solo hay 2 medidas, la última)

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ND: no descrito.

4.1.3.3. Evaluación de la exposición a mercurio.

Se evaluó la **exposición prenatal** a mercurio en la cohorte de las islas Feroe a los 7 años, en la cohorte de las islas Seychelles, en la cohorte británica ALSPAC y en la cohorte estadounidense Project Viva (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007). La **exposición postnatal** a mercurio se evaluó en los estudios realizados en Polinesia Francesa, en población escolar iraní y en población estadounidense (NHANES) (Poursafa et al., 2014; Valera et al., 2011; Zhang et al., 2018). En la cohorte de las islas Feroe a los 14 años y en la cohorte de niños Inuit se evaluaron simultáneamente **ambas exposiciones** a mercurio, prenatal y postnatal (Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2012).

Las **matrices utilizadas para evaluar la exposición a mercurio** se muestran en la *Tabla 9*. En todos los estudios se determinó mercurio total en sus respectivas matrices mediante diferentes métodos analíticos.

Tabla 9. Matrices utilizadas para la evaluación de la exposición a mercurio en estudios incluidos en esta revisión sistemática.

Estudio	Referencia	Matrices utilizadas en la evaluación EXPOSICIÓN A MERCURIO					
		PRENATAL			POSTNATAL		
		cabello materno	sangre cordón	sangre materna (gestación)	cabello niño	sangre niño	suero sangre niño
Cohorte de las Islas Feroe	Sorensen et al. 1999	X	X				
Cohorte de las Islas Feroe	Grandjean et al. 2004		X		X		
Cohorte SCDS Islas Seychelles	Thurston et al. 2007	X					
Transversal Polinesia Francesa	Valera et al. 2011					X	
Cohorte Inuit (Nunavik)	Valera et al. 2012		X		X	X	
Cohorte Project Viva (USA)	Kalish et al. 2014			X			
Casos-contrroles Irán	Poursafa et al. 2014						X
Cohorte ALSPAC (Reino Unido)	Gregory et al. 2016			X			
Transversal USA (NHANES)	Zhang et al. 2018					X	

Para la evaluación de la **exposición prenatal a mercurio**, en la cohorte de las islas Feroe, en su análisis de la asociación a los 7 años, se utilizó sangre de cordón y cabello materno al parto, y exclusivamente sangre de cordón cuando volvieron a estudiarla a la edad de 14 años (Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999). También se utilizó sangre de cordón en la cohorte de niños Inuit en Nunavik (Valera et al., 2012) y cabello materno en islas Seychelles (Thurston et al., 2007). En cambio, en la cohorte estadounidense Project Viva utilizaron eritrocitos en sangre materna durante el embarazo (Kalish et al., 2014), mientras que en la cohorte británica ALSPAC utilizaron sangre materna durante el embarazo (Gregory et al., 2016).

La **exposición postnatal a mercurio** se evaluó utilizando cabello del niño (Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2012), sangre del niño (Gregory et al., 2016; Valera et al., 2011, 2012; Zhang et al., 2018) o suero de sangre del niño (Poursafa et al., 2014).

En dos de estos ocho estudios (en las cohortes de las islas Feroe y niños Inuit de Nunavik) se utilizaron dos biomarcadores de exposición prenatal o postnatal (Sørensen et al., 1999; Valera et al., 2012).

En cuanto a los **niveles medios de mercurio**, la utilización de distintas matrices biológicas para la evaluación del nivel de mercurio, tanto prenatal como postnatal, dificulta la comparabilidad entre estudios. A pesar de que la utilización de factores de conversión entre matrices conlleva errores inherentes a los mismos (Liberda, EN et al., 2014; WHO, 2010), se consideró de interés realizar dicha conversión. Los valores calculados mediante conversión deben ser interpretados con extrema cautela, y sólo responden al intento de aproximación a un rango o intervalo de exposición, no a un valor equivalente real.

Para la conversión, como matrices de referencia se utilizaron la sangre de cordón umbilical en los estudios que evaluaron la exposición prenatal y la sangre del niño en estudios que evaluaron la exposición postnatal.

Previamente a realizar la conversión, se tuvo en cuenta que:

- El Comité de Expertos de la OMS propuso un factor de conversión (ratio cabello:sangre de 250) que relaciona las concentraciones de mercurio total en cabello y el nivel equivalente en sangre (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004).
- Diversos estudios indican la alta correlación entre el nivel de mercurio en sangre materna durante la gestación y el nivel de mercurio en sangre de cordón (Morrissette et al., 2004; M. Vahter et al., 2000). La transferencia placentaria de mercurio al feto es conocida a

través de distintos estudios en animales y humanos, así como la variabilidad individual en la relación entre las concentraciones de mercurio en sangre materna y en sangre de cordón (Sakamoto et al., 2004). Un reciente meta-análisis concluyó que el feto está expuesto a cerca del doble de metilmercurio (1,89 veces más) y a cantidades similares de mercurio inorgánico que la madre gestante (Ou et al., 2014).

- La sangre está compuesta por una parte líquida, el plasma, en la que se encuentran las células sanguíneas. El plasma sanguíneo está compuesto principalmente por agua y diversas sustancias en solución y suspensión. En condiciones normales, las proteínas del plasma constituyen 7-9% del plasma (6-8 g/100 mL), destacando las albúminas, globulinas y factores de coagulación. Por otra parte, existen tres tipos de células sanguíneas: células rojas, hematíes o eritrocitos; células blancas y plaquetas. La práctica totalidad del peso de las células sanguíneas es debida a los eritrocitos (Reiriz Palacios, 2008).

Teniendo en consideración los puntos anteriores, y con el objetivo último de realizar una comparación aproximada entre los niveles de exposición a mercurio en los distintos estudios, se realizaron las siguientes conversiones:

- En el estudio de las islas Feroe a los 14 años (Grandjean et al., 2004), en su evaluación postnatal, se aplicó el factor de conversión propuesto por el Comité de Expertos de la OMS (ratio cabello:sangre de 250).

- En el estudio de las islas Seychelles (Thurston et al., 2007) se aplicó el factor de conversión propuesto por el Comité de Expertos de la OMS (ratio cabello:sangre 250) y además se asumió que la concentración de mercurio en la sangre de cordón umbilical era el doble que en la sangre materna durante la gestación. Así pues, los 6,5-7 $\mu\text{g/g}$ en cabello materno durante la gestación tendrían un nivel equivalente en sangre de cordón umbilical de 32,5-35 $\mu\text{g/L}$.

- En el estudio realizado en la cohorte británica ALSPAC (Gregory et al., 2016) la matriz utilizada fue sangre materna durante la gestación. Podríamos suponer que la exposición prenatal del niño podría llegar a ser el doble que la medida en la madre gestante.

- Para la conversión del nivel de mercurio en los estudios realizados en población adolescente iraní y en población estadounidense (Kalish et al., 2014; Poursafa et al., 2014) se realizaron las siguientes asunciones previas, según la composición sanguínea en población adulta (Reiriz Palacios, 2008):

- 100 mL sangre contienen 55 mL de plasma y 45 mL de células sanguíneas.
- 100 mL plasma contienen 93 g de suero (100 g plasma – 7 g proteínas).
- Prácticamente el 100% del peso de las células sanguíneas corresponde a los eritrocitos.

En estos dos estudios se espera una infraestimación de los niveles de exposición, por diferentes motivos. En la cohorte estadounidense Project Viva los niveles de mercurio se midieron en mujeres embarazadas, cuyo volumen sanguíneo es mayor que en población adulta general y por tanto la concentración de mercurio sería mayor a la calculada (Ouzounian & Elkayam, 2012). Por su parte, en el estudio de casos y controles iraní se midió el nivel de mercurio en suero sanguíneo, sin embargo se sabe que el metilmercurio se acumula preferentemente en eritrocitos y no en suero sanguíneo y que las matrices de preferencia para las formas inorgánicas de mercurio es la orina (Nordberg et al., 2015).

- En el estudio de población adolescente iraní (Poursafa et al., 2014) se realizaron los siguientes cálculos: si 100 mL de sangre contienen 55 mL de plasma, 100 mL de plasma están contenidos en 182 mL de sangre. En estos 182 mL de sangre (100 mL de plasma) hay 93 gramos de suero. En 1 L de sangre habría, por tanto, 511 gramos de suero. Por su parte, 1 L (asumimos 1 Kg) de suero estaría contenido en 1,957 L de sangre. Dado que en el artículo original se describe que los casos tenían una concentración de mercurio de 0,17 µg/L de suero, entonces en 1 L de sangre habría 0,09 µg de Hg. Así pues podríamos estimar que el promedio de la concentración equivalente de mercurio en sangre en los casos del estudio iraní sería 0,09 µg/L.

- Para el cálculo del nivel equivalente de mercurio en la cohorte estadounidense Project Viva (Kalish et al., 2014) se consideró que 100 mL de sangre contienen 45 g de eritrocitos. De este modo, el nivel equivalente promedio de mercurio en sangre de cordón en este estudio sería 1,8 µg/L.

Los promedios de los niveles de mercurio, una vez realizadas las conversiones entre matrices descritas anteriormente, se resumen en la *Tabla 10* y en la *Figura 12*. Se marcan con asterisco (*) los niveles calculados o estimados aplicando factores de conversión, por lo que deben ser interpretados con cautela. Los niveles en **negrita**, sin asterisco, son los descritos en los artículos originales.

Tabla 10. Niveles de mercurio en los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

Estudio	Referencia	EXPOSICIÓN PRENATAL			EXPOSICIÓN POSTNATAL			Edad (años)
		Nivel de exposición a Hg			Nivel de exposición a Hg			
		cabello materno (µg/g)	sangre cordón (µg/L)	sangre materna (gestación) (µg/L)	cabello o niño (µg/g)	sangre niño (µg/L)	suero sangre niño (µg/L)	
Cohorte de las Islas Feroe	Sorensen et al. 1999	5,65	31,77					
Cohorte de las Islas Feroe	Grandjean et al. 2004		22,6		0,96	3,84*	14	
Cohorte SCDS Islas Seychelles	Thurston et al. 2007	6,5-7,0	32,5-35*					
Transversal Polinesia Francesa	Valera et al. 2011					8,1	14	
Cohorte Inuit (Nunavik, Canadá)	Valera et al. 2012		21,46		1,32	4,48	11	
Cohorte Project Viva (EEUU)	Kalish et al. 2014		1,8*	4,0 ng/g eritrocitos				
Casos-contrroles Irán	Poursafa et al. 2014					0,09*	0,17	15
Cohorte ALSPAC (Reino Unido, UK)	Gregory et al. 2016		3,72*	1,86 µg/L				
Transversal EEUU (NHANES 2011-12)	Zhang et al. 2018					0,67-0,90	12-19	

Los niveles marcados con asterisco (*) son valores *calculados* mediante factores de conversión. Los niveles en negrita y sin asterisco con los descritos en la publicación original.

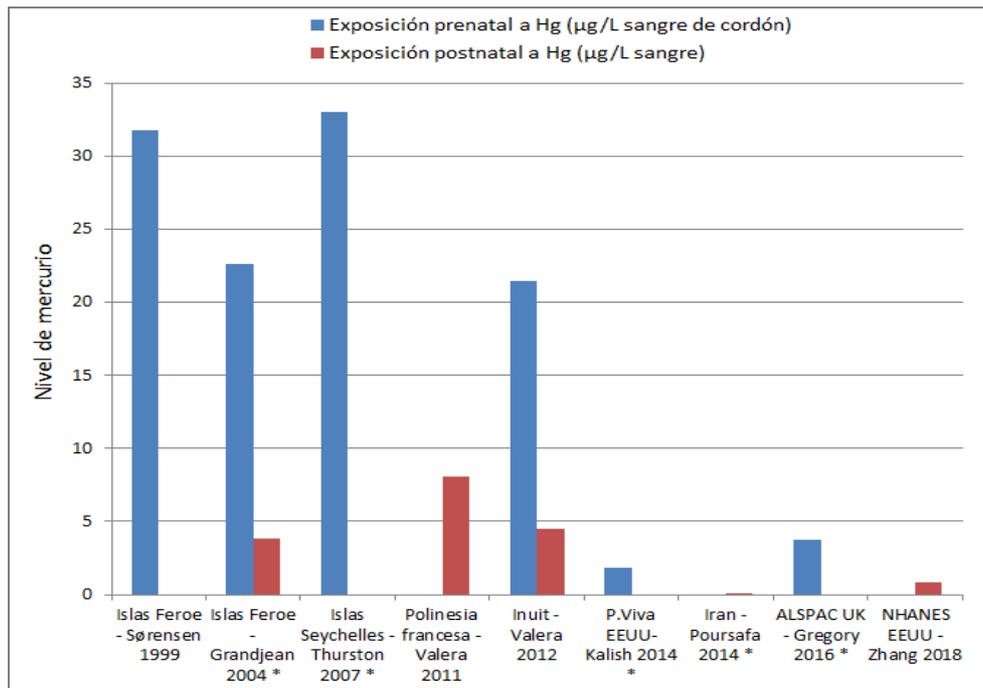


Figura 12. Niveles de exposición prenatal y/o postnatal en estudios que evaluaron la exposición crónica a mercurio y la presión arterial en niños y adolescentes. Los niveles de mercurio en estudios marcados con asterisco (*) son niveles estimados mediante factores de conversión entre matrices. Los niveles en estudios sin asterisco son los descritos en la publicación original.

Considerando todo lo anterior, y en conclusión, identificamos en esta revisión sistemática **poblaciones con mayores niveles de exposición prenatal a mercurio** (islas Seychelles, islas Feroe y población inuit), en torno a 20-35 µg/L, y **poblaciones con menor nivel de exposición prenatal** (cohorte estadounidense Project Viva y británica ALSPAC), en torno a 2-4 µg/L.

En cuanto a la **exposición postnatal a mercurio**, la **población más expuesta** sería la de Polinesia francesa, seguida por la población inuit y la cohorte de las islas Feroe a los 14 años. En el estudio transversal estadounidense (Zhang et al., 2018) la exposición fue menor a las anteriores. El estudio con adolescentes iraníes mostró **niveles de exposición postnatal muy inferiores** a las anteriores poblaciones descritas.

4.1.3.4. *Covariables de ajuste.*

En cada artículo se consideraron diferentes variables de ajuste, relacionadas con características maternas y paternas durante la gestación, características del niño o niña al nacimiento y características del niño o niña a los 4 años. Esta información se mostró en la Tabla 7.

Todos los estudios, excepto en la cohorte británica ALSPAC (Gregory et al., 2016), ajustaron la asociación estudiada por variables antropométricas del niño a los 4 años (sexo, edad, peso o índice de masa corporal para la edad y talla). En el estudio transversal con población estadounidense (Zhang et al., 2018) ajustaron por edad, sexo y circunferencia de la cintura, pero no por talla.

En todos los estudios de cohortes, excepto en la cohorte británica ALSPAC (Gregory et al., 2016), ajustaron por historia familiar de hipertensión (Grandjean et al., 2004; Kalish et al., 2014) o hipertensión materna durante el embarazo (Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007; Valera et al., 2012). En el estudio transversal en Polinesia Francesa (Valera et al., 2011), en el estudio transversal con adolescentes estadounidenses (Zhang et al., 2018) y en el estudio de casos y controles realizado con población iraní (Poursafa et al., 2014) no ajustaron por esta variable.

Se ajustó por características sociodemográficas de los padres durante el embarazo (exposiciones prenatales a alcohol o tabaco, edad materna, etnia, nivel educativo,...) en la cohorte de las islas Feroe, cohorte Inuit en Canadá, cohorte estadounidense y cohorte británica (Grandjean et al., 2004; Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Sørensen et al., 1999; Valera et al., 2012). En la cohorte de las islas Feroe a los 14 años (Grandjean et al., 2004) y en el estudio realizado en niños de 14 años en la Polinesia Francesa (Valera et al., 2011) también ajustaron la asociación por el consumo adolescente de alcohol y tabaco. En el estudio de adolescentes estadounidenses (Zhang et al., 2018) ajustaron por origen racial y razón ingresos familiares/pobreza (PIR).

Tanto en el estudio realizado en la Polinesia Francesa como en la cohorte inuit (Valera et al., 2011, 2012) los autores consideraron posibles confusores de la asociación entre el mercurio y la presión arterial a algunos factores dietéticos y metabólicos, como los niveles de ácidos grasos poliinsaturados y de selenio (medidos en sangre). En estos dos estudios se consideraron además otros posibles contaminantes ambientales como bifenilos policlorados (PCBs) y plomo. En el estudio realizado en adolescentes estadounidenses se consideró confusor el nivel de cotinina en sangre (Zhang et al., 2018). La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados fue también una variable confusora utilizada en la cohorte estadounidense (Kalish et al., 2014), junto con el consumo de pescado. Se utilizó igualmente el consumo de pescado como variable confusora en la cohorte británica ALSPAC (Gregory et al., 2016).

En el estudio realizado en adolescentes estadounidenses (Zhang et al., 2018) consideraron como confusor la actividad física.

En cuanto a las condiciones en las que se efectuó la medición de presión arterial a los niños y/o adolescentes, Grandjean et al. (2004) ajustaron por trabajador de campo. Según describen Kalish et al. (2014) en su estudio, la asociación se ajustó por algunas condiciones de medición (actividad del niño durante la medición, tamaño del manguito, brazo utilizado, posición y número de medida). El resto de estudios no reportaron si en sus análisis ajustaron por alguna condición de medición de la presión arterial.

4.1.3.5. Exposición crónica a mercurio y presión arterial.

Los principales resultados de los estudios incluidos en esta revisión sistemática se resumen en la *Tabla 11* para la exposición prenatal y en la *Tabla 12* para la exposición postnatal a mercurio.

Cinco estudios (6 artículos) evaluaron la relación entre **exposición prenatal** a mercurio y presión arterial en niños o adolescentes (*Tabla 11*):

- En la cohorte de las islas Feroe se encontró una asociación directa significativa entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial a los 7 años, con un efecto más fuerte en niños con bajo peso al nacer (Sørensen et al., 1999). En cambio, esta asociación no se encontró a los 14 años (Grandjean et al., 2004).
- En la cohorte de las islas Seychelles, Thurston et al. (2007) encontraron una asociación directa significativa entre exposición prenatal a mercurio y la presión arterial diastólica en niños, pero no en niñas, a los 15 años de edad. Sin embargo, esta asociación no fue significativa a los 12 años.
- En la cohorte de niños Inuit de 11 años de Nunavik, Valera et al. (2012) encontraron una relación directa entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial sistólica y una relación inversa con presión arterial diastólica, sin alcanzar la significación estadística.
- En la cohorte estadounidense Project Viva, Kalish et al. (2014) no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial en niños a los 3 y 8 años.
- En Reino Unido, Gregory et al. (2016) encontraron una asociación positiva significativa entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial sistólica a los 11 años en aquellos niños y niñas cuyas madres consumían pescado menos de 2 veces/mes. Esta asociación, en cambio, no fue significativa en otros grupos de edad ni en la descendencia de madres consumidoras de pescado.

4. RESULTADOS

Tabla 11. Asociación entre exposición crónica prenatal a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.

Referencia (cohorte)	N	Edad de medición PA	EXPOSICIÓN PRENATAL A MERCURIO		Medida del efecto	EFECTO EN LA PRESIÓN ARTERIAL			Ajuste de los modelos ^d
			Matriz	Nivel ^a		Unidad de cambio	PAS	PAD	
Sørensen et al. 1999 (Islas Feroe)	894	7 años	Sangre de cordón	31,77 µg/L	Incremento de 10 veces la exposición a mercurio	Cambio en niveles de PA (mmHg) (95%CI)	14,6 (8,3-20,8)	13,9 (7,4 a 20,4)	PAS: 42 PAD: 1, 42
Grandjean et al. 2004 (Islas Feroe)	914	7 años	Cabello materno al parto	5,65 µg/g			8,6 (0,9-16,2)	3,6 (-4,3 a 11,5)	
Grandjean et al. 2004 (Islas Feroe)	837	14 años	Sangre de cordón	22,6 µg/L	Doblar la exposición a mercurio	β ajustado (p-valor)	0,045 (0,84)	0,121 (0,60)	1, 4 24, 27 41, 42, 43, 47, 48, 51
Thurston et al. 2007 (Islas Seychelles)	644	12 años	Cabello materno durante embarazo	Chicos: 6,6 µg/g Chicas: 7,0 µg/g	Por 1 unidad de incremento en Hg (µg/g)	β ajustado (95%CI) ^c (p-valor)	0,07 (-0,11 a 0,25) (p-valor 0,46)	-0,03 (-0,17 a 0,11) (p-valor 0,62)	1 24, 27 41, 42, 43, 44
	559	15 años	Cabello materno durante embarazo	Chicos: 6,5 µg/g Chicas: 7,0 µg/g	Por 1 unidad de incremento en Hg (µg/g)	β ajustado (95%CI) ^c (p-valor)	0,10 (-0,10 a 0,30) (p-valor 0,32)	0,17 (0,03 a 0,31) (p-valor 0,02) Chicos: 0,36 (0,12 a 0,60) (p-valor 0,003) Chicas: 0,05 (-0,15 a 0,25) (p-valor 0,59)	1 24 41, 43, 44
Valera et al. 2012 (Inuit)	226	11 años	Sangre de cordón	107,3 nmol/L ^b	Por 1 unidad de incremento en Hg (nmol/L)	β ajustado (p-valor)	0,12 (0,13)	-0,15 (0,09)	4 24, 27 41, 43, 44, 56, 59, 60, 61

Referencia (cohorte)	N	Edad de medición PA	EXPOSICIÓN PRENATAL A MERCURIO			EFECTO EN LA PRESIÓN ARTERIAL			Ajuste de los modelos ^d
			Matriz	Nivel ^a	Unidad de cambio	Medida del efecto	PAS	PAD	
Kalish et al. 2014 (Project Viva, EEUU)	1103	3 y 8 años	Sangre materna en 2º trimestre de embarazo	4,0 ng/g eritrocitos	Cuartiles de Hg: Q1 1,0 ng/g Q2 2,2 ng/g Q3 3,8 ng/g Q4 7,0 ng/g	β ajustado (IC 95%) entre cuartiles	Q1: referencia Q2: -0,1(-1,5 a 1,3) Q3: 0,8 (-0,6 a 2,2) Q4: 0,0 (-1,5 a 1,5)	--	2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 18, 19 22, 27 41, 44, 52
Gregory et al. (2016) (Cohorte británica ALSPAC)	2207 (7 a) 2125 (9 a) 1950 (11a) 1540 (13a) 1494 (15a) 1268 (17a)	7, 9, 11, 13, 15 y 17 años	Sangre materna en 1º trimestre de embarazo	Mediana: 1,86 µg/L	Por 1 desviación típica de incremento en Hg	β ajustado (IC 95%)	7 años: 0,10 (-0,31 a 0,51) 9 años: 0,07 (-0,34 a 0,49) 11 años: 0,21 (-0,26 a 0,69) 13 años: -0,10 (-0,38 a 0,36) 15 años: -0,03 (-0,56 a 0,51) 17 años: 0,19 (-0,48 a 0,85) 17 años: 0,15 (-0,44 a 0,73)	7 años: 0,24 (-0,04 a 0,52) 9 años: 0,27 (-0,00 a 0,55) 11 años: 0,09 (-0,21 a 0,39) 13 años: 0,27 (-0,05 a 0,59) 15 años: -0,10 (-0,59 a 0,38) 17 años: -0,01 (-0,38 a 0,36)	PAS: 3, 4, 5, 8, 16, 17, 26, 40 PAD: 3, 4, 5, 8, 16, 26, 40

β: coeficiente de regresión ; N: tamaño muestral; SE: error estándar; SD: desviación estándar; MG: media geométrica; IC: intervalo de confianza ; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; T1: primer tercil; T2: segundo tercil; T3: tercer tercil; Q1: primer cuartil; Q2: segundo cuartil; Q3: tercer cuartil; Q4: cuarto cuartil.

^a Media aritmética de mercurio total, o según indicación.

^b Resultados expresados en nanomol pueden convertirse en microgramos dividiendo por 5.

^c Resultados expresados en “β ajustada (SE)” han sido convertidos en “β ajustada (IC 95%)” con las fórmulas: Límite inferior IC95%= media - 1,96*SE, y Límite superior IC95% = media + 1,96*SE.

^d Covariables en los modelos ajustados: **Características maternas/paternas:** 1: Hipertensión materna o historia familiar de hipertensión; 2: PAS en tercer trimestre de embarazo; 3: Consumo de alcohol durante embarazo; 4: Consumo de tabaco durante embarazo; 5: Edad materna; 6: Raza/Etnia materna; 7: Raza/Etnia paterna; 8: Nivel educativo materno; 9: Estado civil; 10: Peso previo al embarazo; 11: Índice de masa corporal previo al embarazo; 12: Trabajo materno no cualificado; 13: Trabajo paterno

4. RESULTADOS

no cualificado; 14: Padre desempleado; 15: Cuidados diarios; 16: Factores sociales (adversidad familiar, titularidad de la vivienda, hacinamiento en la vivienda, eventos estresantes en primera mitad del embarazo); 17: Selenio en sangre materna durante embarazo; 18: Consumo de pescado durante el embarazo (CFA); 19: DHA+EPA durante el embarazo (CFA). **Características del niño al nacimiento:** 20: Metilmercurio (sangre de cordón); 21 Edad gestacional; 22: z score de crecimiento fetal; 23: talla al nacimiento; 24: peso al nacimiento; 25: peso de la placenta; 26: paridad; 27: sexo; 28: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 totales (sangre de cordón); 29: DHA (sangre de cordón); 30: EPA (sangre de cordón); 31: selenio (sangre de cordón); 32: plomo (sangre de cordón); 33: PCB153 (sangre de cordón); **Características del niño al medir la presión arterial:** 40: duración de la lactancia materna; 41: Edad al medir la presión arterial; 42: peso del niño; 43: talla del niño; 44: índice de masa corporal para la edad; 45: Circunferencia de la cintura; 46: residencia del niño; 47: actividad física; 48: Consumo de tabaco adolescente; 49: Consumo de alcohol adolescente; 50: Tratamiento anti-hipertensivo; 51: trabajador de campo (medición de la presión arterial); 52: condiciones de medición de la presión arterial; 53: glucosa en ayunas (sangre del niño); 54: insulina en ayunas (sangre del niño); 55: triglicéridos (sangre del niño); 56: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (sangre del niño); 57: DHA (sangre del niño); 58: EPA (sangre del niño); 59: selenio (sangre del niño); 60: plomo (sangre del niño); 61: PCB153 (sangre del niño); 62: raza/etnia del niño; 63: razón ingresos familiares/pobreza; 64: cotinina (suero); 65: colesterol (sangre); 66: tiempo de pantalla (televisión, videojuegos, ordenador).

En negrita, p valores <0,05 considerados estadísticamente significativos.

Tabla 12. Asociación entre exposición crónica postnatal a mercurio y presión arterial en edad pediátrica.

Referencia (diseño y lugar)	N	Edad de medición Hg y PA	EXPOSICIÓN POSTNATAL A MERCURIO		Unidad de cambio	Medida del efecto	EFECTO EN LA PRESIÓN ARTERIAL			Ajuste de los modelos ^d
			Matriz	Nivel ^a			PAS	PAD	PAS	
Grandjean et al. (2004) (cohorte Islas Feroe)	837	14 años	Cabello del niño	0,96 µg/g	Doblar la exposición a Hg	β ajustado (p-valor)	-0,017 (0,91)	-0,086 (0,61)		1, 4 20, 24, 27 41, 42, 43, 47, 48, 51
Valera et al. (2011) (transversal, Polinesia francesa)	101	14 años	Sangre del niño	MG: 8,1 µg/L	Terciles Hg: T1: 1,2-7,3 T2: 7,4-10,0 T3: 11,0-26,0	Media ajustada ± SE entre terciles (p-valor)	T1: 109 ± 2,9 T2: 112 ± 2,8 T3: 113 ± 2,9 (0,38)	T1: 71 ± 2,4 T2: 72 ± 2,3 T3: 74 ± 2,3 (0,49)		27 41, 45, 53, 55, 56, 59
Valera et al. (2012) (cohorte inuit)	226	11 años	Sangre del niño	22,4 nmol/L ^b	Por 1 unidad de incremento en Hg (nmol/L)	β ajustado (p-valor)	0,15 (0,11)	0,15 (0,15)		4 20, 24, 27, 41, 43, 44, 56, 59, 60, 61
Poursafa et al. (2014) (Casos-contrroles, Irán)	320	15 años	Suero sanguíneo del niño	0,17 µg/L en casos y 0,10 µg/L en controles	Cuartiles Hg: Q1 ≤ 0,5 Q2 0,6-0,7 Q3 0,8-0,9 Q4 ≥ 1,0	Media ajustada (SD) entre cuartiles (p-valor)	0,09 (0,31)	-0,04 (0,63)	Chicas: Q1: 69,09 (15,71) Q2: 67,73 (13,39) Q3: 69,94 (10,44) Q4: 81,96 (5,76) (0,003)	27 41, 44, 45
									Chicas: Q1: 110,91 (15,03) Q2: 109,59 (16,15) Q3: 109,35 (17,29) Q4: 125,73 (9,77) (0,007)	

(Continúa)

4. RESULTADOS

Referencia (diseño y lugar)	N	Edad de medición Hg y PA	EXPOSICIÓN POSTNATAL A MERCURIO		EFECTO EN LA PRESIÓN ARTERIAL			Ajuste de los modelos ^d	
			Matriz	Nivel ^a	Unidad de cambio	Medida del efecto	PAS		PAD
Poursafa et al. (2014) (Casos-contrroles, Irán)	320	15 años	Suero sanguíneo del niño	0,17 µg/L en casos y 0,10 µg/L en controles	Cuartiles Hg:	Media ajustada	Chicos:	Chicos:	27
					Q1 ≤ 0,5	(SD) entre	Q1: 108,42	Q1: 68,89 (13,16)	41, 44, 45
					Q2 0,6-0,7	cuartiles	(16,25)	Q2: 71,17	
					Q3 0,8-0,9	(p-valor)	Q2: 107,49	(10,85)	
		Q4 ≥ 1,0		Q3: 72,10 (11,39)	Q3: 72,10 (11,39)				
				Q4: 79,30 (6,79)	Q4: 79,30 (6,79)				
					(14,42)	(0,002)			
					Q4: 122,77				
					(16,45)				
					(0,008)				
Zhang et al. (2018) (transversal, NHANES 2011-12)	1095	12-19 años	Sangre del niño	12-15 años:	β ajustado	T-Hg:	T-Hg:	27	
				T-Hg:	(p-valor)	Q1 ≤ 0,26	-0,001 (0,800)	41, 44, 47, 62, 63, 64	
				0,67 µg/L		Q2 0,26-0,47			
				MeHg:		Q3 0,48-0,82	MeHg:		
				0,56 µg/L		Q4 > 0,82	-0,009 (0,277)		
				16-19 años:	Cuartiles MeHg				
				T-Hg:	Q1 ≤ 0,14				
				0,90 µg/L	Q2 0,24-0,33				
				MeHg:	Q3 0,34-0,68				
				0,79 µg/L	Q4 ≥ 0,69				

β: coeficiente de regresión, variables log-transformadas; N: tamaño muestral; SE: error estándar; SD: desviación estándar; MG: media geométrica; IC: intervalo de confianza; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; T-Hg: mercurio total; MeHg: metilmercurio; T1: primer tercil; T2: segundo tercil; T3: tercer tercil; Q1: primer cuartil; Q2: segundo cuartil; Q3: tercer cuartil; Q4: cuarto cuartil.

^a Media aritmética de mercurio total, o según indicación.

^b Resultados expresados en nanomol pueden convertirse en microgramos dividiendo por 5.

^c Resultados expresados en “ β ajustada (SE)” han sido convertidos en “ β ajustada (IC 95%)” con estas fórmulas: Límite inferior IC95%= media – 1,96*SE, y Límite superior IC95% = media + 1,96*SE.

^d Covariables en los modelos ajustados: **Características maternas/paternas**: 1: Hipertensión materna o historia familiar de hipertensión; 2: PAS en tercer trimestre de embarazo; 3: Consumo de alcohol durante embarazo; 4: Consumo de tabaco durante embarazo; 5: Edad materna; 6: Raza/Etnia materna; 7: Raza/Etnia paterna; 8: Nivel educativo materno; 9: Estado civil; 10: Peso previo al embarazo; 11: Índice de masa corporal previo al embarazo; 12: Trabajo materno no cualificado; 13: Trabajo paterno no cualificado; 14: Padre desempleado; 15: Cuidados diarios; 16: Factores sociales (adversidad familiar, titularidad de la vivienda, hacinamiento en la vivienda, eventos estresantes en primera mitad del embarazo); 17: Selenio en sangre materna durante embarazo; 18: Consumo de pescado durante el embarazo (CFA); 19: DHA+EPA durante el embarazo (CFA). **Características del niño al nacimiento**: 20: Metilmercurio (sangre de cordón); 21: Edad gestacional; 22: z score de crecimiento fetal; 23: talla al nacimiento; 24: peso al nacimiento; 25: peso de la placenta; 26: paridad; 27: sexo; 28: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 totales (sangre de cordón); 29: DHA (sangre de cordón); 30: EPA (sangre de cordón); 31: selenio (sangre de cordón); 32: plomo (sangre de cordón); 33: PCB153 (sangre de cordón); **Características del niño al medir la presión arterial**: 40: duración de la lactancia materna; 41: Edad al medir la presión arterial; 42: peso del niño; 43: talla del niño; 44: Índice de masa corporal para la edad; 45: Circunferencia de la cintura; 46: residencia del niño; 47: actividad física; 48: Consumo de tabaco adolescente; 49: Consumo de alcohol adolescente; 50: Tratamiento antihipertensivo; 51: trabajador de campo (medición de la presión arterial); 52: condiciones de medición de la presión arterial; 53: glucosa en ayunas (sangre del niño); 54: insulina en ayunas (sangre del niño); 55: triglicéridos (sangre del niño); 56: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (sangre del niño); 57: DHA (sangre del niño); 58: EPA (sangre del niño); 59: selenio (sangre del niño); 60: plomo (sangre del niño); 61: PCB153 (sangre del niño); 62: raza/etnia del niño; 63: razón ingresos familiares/pobreza; 64: cotinina (suero); 65: colesterol (sangre); 66: tiempo de pantalla (televisión, videojuegos, ordenador).

En negrita, p valores < 0.05 considerados estadísticamente significativos.

De los cinco estudios que evaluaron la asociación entre **exposición postnatal** a mercurio y presión arterial (*Tabla 12*), dos de ellos consideraron la exposición prenatal como un posible factor confusor de la asociación (Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2012).

- Grandjean et al. (2004) no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial en adolescentes de 14 años de la cohorte de las islas Feroe. La exposición postnatal tampoco se asoció de forma significativa con la presión arterial en el estudio realizado por Valera et al. (2012) en niños Inuit de 11 años.

- Los otros tres estudios, que no utilizaron la exposición prenatal como variable confusora, encontraron resultados inconsistentes. No se encontró asociación significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial de adolescentes de 14 años en el estudio realizado en la Polinesia Francesa (Valera et al., 2011) ni en adolescentes estadounidenses entre 12 y 19 años (Zhang et al., 2018). Sin embargo, un incremento en los cuartiles de exposición a mercurio entre adolescentes iraníes de 15 años se asoció significativamente con un incremento en sus niveles de presión arterial sistólica y diastólica (Poursafa et al., 2014).

4.2. Exposición a mercurio y presión arterial a los 4 años en el Proyecto INMA.

4.2.1. Descripción de las características de la población participante.

4.2.1.1. Exposición a mercurio.

4.2.1.1.1. Disponibilidad de datos según cohorte.

Entre 2004 y 2008 se tomaron muestras de sangre de cordón umbilical al nacimiento y se analizaron los niveles de mercurio en esta matriz en las tres cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia. Entre 2008 y 2012 se tomaron muestras de cabello en niños y niñas a los 4 años, a partir de las cuales se determinaron los niveles de mercurio postnatal en las cohortes INMA de Sabadell y Valencia, pero no en la cohorte de Asturias.

La distribución de datos de mercurio disponibles para la población participante en este estudio (con medición de presión arterial a los 4 años) se muestra en la *Tabla 13*. De los 1295 niños y niñas participantes en el estudio, se dispuso de datos de mercurio en sangre de cordón de 1029 de ellos (79,5%). A 710 de estos 1029 niños y niñas (69,0%) se les volvió a analizar el nivel de mercurio a los 4 años, a partir de muestras de cabello (exposición postnatal).

Adicionalmente, se analizó el nivel de mercurio en cabello a los 4 años de 266 niños y niñas de las cohortes de Sabadell y Valencia cuyos niveles prenatales no habían sido analizados.

En resumen, los datos de **mercurio prenatal** proceden de las tres **cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia**. En cambio, los datos de **mercurio postnatal** proceden de las **cohortes INMA de Sabadell y Valencia**.

Tabla 13. Disponibilidad de datos de niveles de mercurio en sangre de cordón y en cabello a los 4 años en niños y niñas de las cohortes INMA participantes en este estudio.

Datos de nivel de mercurio	Total	Cohorte		
		Asturias	Sabadell	Valencia
Sólo prenatal	319	287	23	9
Sólo postnatal	266	0	106	160
Prenatal + Postnatal	710	0	310	400
Total	1295	287	439	569

4.2.1.1.2. Mercurio en sangre de cordón (exposición prenatal).

De los 1295 niños y niñas participantes en el estudio, se dispuso de datos de mercurio en sangre de cordón de 1029 de ellos. Un 3,4% de estos 1029 niños y niñas (N=35) tuvieron niveles de mercurio en sangre de cordón inferiores al límite de cuantificación del método analítico empleado (LOQ = 2,0 µg/L) y a los mismos se les imputó un valor de LOQ/√2, es decir, 1,41 µg/L. La media aritmética de mercurio en sangre de cordón fue de 12,33 µg/L y su desviación típica 9,99 µg/L. El valor máximo fue de 69,00 µg/L.

La normalidad de la distribución de mercurio en sangre de cordón se exploró gráficamente (*Figura 13*) y mediante tests de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (p-valor 0,000) y Shapiro-Wilk (p-valor 0,000).

Se realizó una transformación logarítmica para su normalización. La normalidad de la variable log-transformada se evaluó gráficamente y mediante los tests de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (p-valor 0,000) y Shapiro-Wilk (p-valor 0,000). Se consideró que la variable log-transformada se ajustaba a una distribución normal (*Figura 13*).

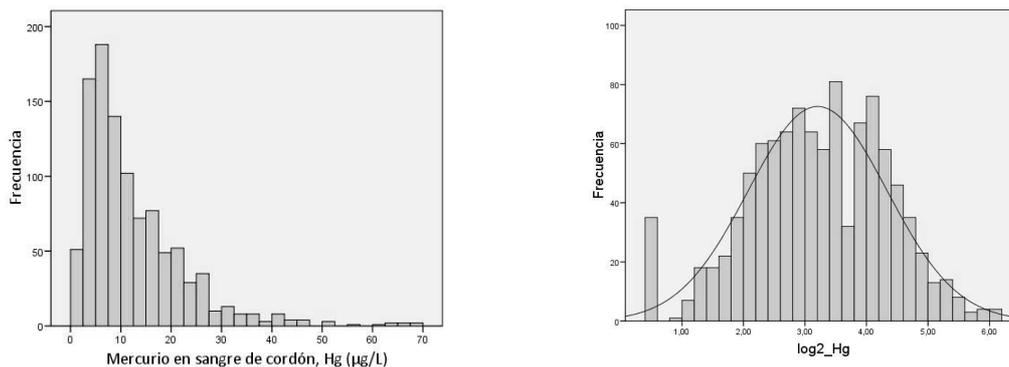


Figura 13. Transformación logarítmica de la variable “mercurio en sangre de cordón”, para su normalización (N=1029).

Los niveles de mercurio en sangre de cordón (exposición prenatal) se describen en la *Tabla 14*. El nivel medio de mercurio en sangre de cordón de los niños y niñas participantes en el estudio fue de **9,23 µg/L**. La descripción gráfica se muestra en la *Figura 14*.

Tabla 14. Niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical en niños/as de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.

Cohorte	Mercurio en sangre de cordón (µg/L)						
	N	MG	IC95%	SD	p25	p50	p75
Total (N=1295)	1029	9,23	8,80-9,68	2,19	5,40	9,30	16,00
Cohorte Asturias (N=287)	287	11,28	10,36-12,29	2,09	7,00	12,00	19,00
Cohorte Sabadell (N=439)	333	6,73	6,24-7,25	2,00	4,30	6,60	11,00
Cohorte Valencia (N=569)	409	10,36	9,58-11,21	2,25	6,10	11,00	19,00

N: número de casos; MG: media geométrica; IC95%: intervalo de confianza para la media al 95%; SD: desviación típica geométrica; p25: percentil 25; p50: percentil 50; p75: percentil 75.

Se encontraron niveles de mercurio en sangre de cordón significativamente más bajos en la cohorte de Sabadell (6,73 µg/L) en relación a las otras dos cohortes, Asturias (11,28 µg/L) y Valencia (10,36 µg/L). No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de exposición de Asturias y Valencia (*Tabla 15*).

Tabla 15. Comparación de los niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical en niños/as de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.

Cohorte	N	MG (SD)	p-valor*	Comparaciones múltiples	
				Comparación	p-valor*
Asturias	287	11,28 (2,09)	0,000	Asturias - Sabadell	0,000
Sabadell	333	6,73 (2,00)		Asturias - Valencia	0,429
Valencia	409	10,36 (2,25)		Sabadell - Valencia	0,000

*Comparación de medias: se aplicó test ANOVA al logaritmo de la variable, considerándose significativo $\alpha=0,05$. En comparaciones múltiples se consideró significativo $\alpha=0,05/3$.

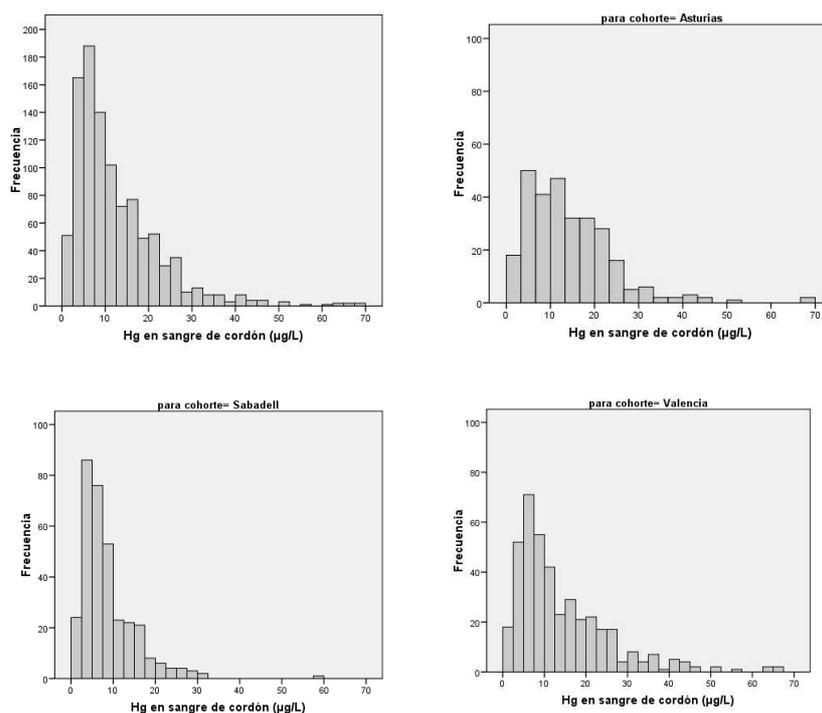


Figura 14. Niveles de mercurio en sangre de cordón, total y por cohorte, en la población participante (N=1029). Indicador de exposición prenatal a mercurio.

4.2.1.1.3. Mercurio en cabello a la edad de 4 años (exposición postnatal).

De los 1295 niños y niñas participantes en el estudio, se dispuso de datos de mercurio en cabello a los 4 años de 976 de ellos. Todos los participantes tuvieron niveles superiores al límite de cuantificación del método analítico empleado. La media aritmética de mercurio en cabello a los 4 años fue de 1,44 $\mu\text{g/g}$ y su desviación típica 1,56 $\mu\text{g/g}$. Se encontraron niveles entre 0,03 y 16,36 $\mu\text{g/g}$.

La normalidad de la distribución de mercurio en cabello a los 4 años se exploró gráficamente (Figura 15) y mediante tests de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (p-valor 0,000) y Shapiro-Wilk (p-valor 0,000).

Se realizó una transformación logarítmica para su normalización. La normalidad de la variable log-transformada se evaluó gráficamente y mediante los tests de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (p-valor 0,098) y Shapiro-Wilk (p-valor 0,003). Se consideró que la variable log-transformada se ajustaba a una distribución normal (Figura 15).

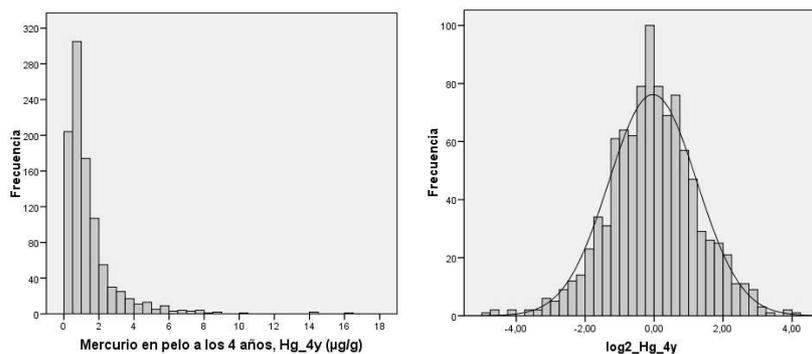


Figura 15. Transformación logarítmica de la variable “mercurio en cabello a los 4 años”, para su normalización (N=976).

Los niveles de mercurio en cabello a los 4 años (exposición postnatal) se describen en la *Tabla 16*. El nivel medio de mercurio en cabello de los niños y niñas participantes en nuestro estudio fue de **0,98 µg/g**. La descripción gráfica se muestra en la *Figura 16*.

No se evaluó la exposición postnatal a mercurio en la cohorte de Asturias. La cohorte de Valencia presentó niveles de mercurio en cabello a los 4 años significativamente más altos (1,11 µg/g) que la cohorte de Sabadell (0,82 µg/g).

Tabla 16. Niveles de mercurio en cabello en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.

Cohorte	Mercurio en cabello a los 4 años (µg/g)							p-valor*
	N	MG	IC95%	SD	p25	p50	p75	
Total (N=1295)	976	0,98	0,92 1,03	2,42	0,55	0,97	1,68	0,000
Cohorte Asturias (N=287)	0	nd	nd nd	nd	nd	nd	nd	
Cohorte Sabadell (N=439)	416	0,82	0,77 0,88	2,12	0,51	0,84	1,34	
Cohorte Valencia (N=569)	560	1,11	1,02 1,20	2,60	0,61	1,13	2,00	

N: número de casos; MG: media geométrica; IC95%: intervalo de confianza para la media al 95%; SD: desviación típica geométrica; p25: percentil 25; p50: percentil 50; p75: percentil 75; nd: no disponible.

* Comparación de medias: se aplicó test ANOVA al logaritmo de la variable, considerándose significativo $\alpha=0,05$.

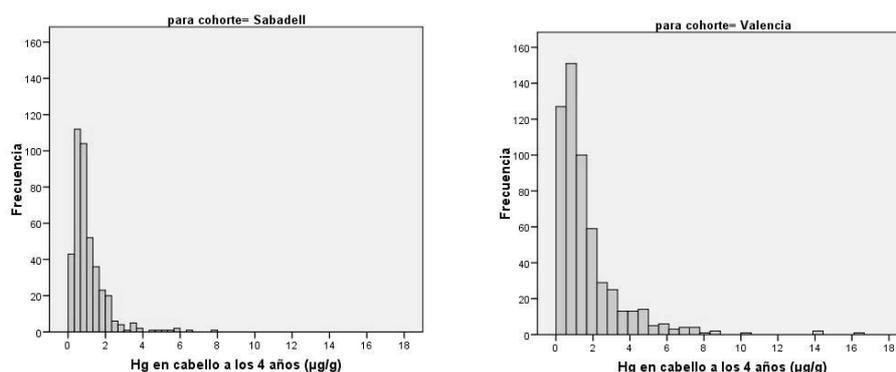


Figura 16. Niveles de mercurio en cabello a los 4 años, total y por cohorte, en la población participante (N=976).

4.2.1.1.4. Niveles de exposición prenatal y postnatal a mercurio según el sexo.

En relación al sexo, en el total de las cohortes participantes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de exposición a mercurio, tanto prenatal como postnatal, entre niños y niñas (Tabla 17). Solo se encontraron diferencias por sexo en la cohorte de Valencia, en la que las niñas tuvieron mayores niveles de exposición postnatal a mercurio que los niños (1,22 µg/g en niñas y 1,02 µg/g en niños) (Tabla 18).

Tabla 17. Niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años de edad, en función del sexo, en la población participante de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.

Matriz	Sexo	N	Niveles de mercurio, según sexo					p-valor*	
			MG	SD	IC95%	Mínimo	Máximo		
Sangre de cordón (µg/L)	Total	1029	9,23	2,19	8,80	9,68	1,41	69,00	0,263
	Niña	479	8,96	2,24	8,34	9,63	1,41	69,00	
	Niño	550	9,47	2,15	8,88	10,09	1,41	66,00	
Cabello a los 4 años (µg/g)	Total	976	0,98	2,42	0,92	1,03	0,03	16,36	0,345
	Niña	490	1,00	2,34	0,93	1,08	0,06	14,33	
	Niño	486	0,95	2,51	0,88	1,03	0,03	16,36	

N: número de casos; MG: media geométrica; SD: desviación típica geométrica; IC95%: intervalo de confianza para la media al 95%.

* Comparación de medias: se aplicó test t de Student al logaritmo de las variables log-normales. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

Tabla 18. Comparación de los niveles de mercurio en sangre de cordón umbilical y en cabello a los 4 años de edad, función del sexo y la cohorte, en la población participante de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.

Cohorte	Sexo	Niveles de mercurio, según cohorte y sexo					
		Sangre de cordón ($\mu\text{g/L}$)			Cabello a los 4 años ($\mu\text{g/g}$)		
		N	MG (SD)	p-valor	N	MG (SD)	p-valor
Asturias	Total	287	11,28 (2,09)	0,629			
	Niña	133	11,03 (2,25)			nd	
	Niño	154	11,51 (1,95)				
Sabadell	Total	333	6,73 (2,00)	0,199	416	0,82 (2,12)	0,248
	Niña	157	6,39 (2,04)		220	0,79 (2,10)	
	Niño	176	7,04 (1,96)		196	0,86 (2,14)	
Valencia	Total	409	10,36 (2,25)	0,806	560	1,11 (2,60)	0,025
	Niña	189	10,25 (2,20)		270	1,22 (2,19)	
	Niño	220	10,46 (2,30)		290	1,02 (2,74)	

N: número de casos; MG: media geométrica; SD: desviación típica geométrica; nd: no disponible.

* Comparación de medias: se aplicó test t de Student al logaritmo de las variables log-normales. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

4.2.1.2. Presión arterial a los 4 años.

4.2.1.2.1. Disponibilidad de datos según cohorte. Definición de las variables resultado.

Tal y como se describió en el apartado **3. Metodología**, los protocolos de medición de presión arterial a los 4 años fueron distintos en las cohortes de Asturias, Sabadell y Valencia. A consecuencia de esto, el número de mediciones de presión arterial realizadas en cada niño o niña fue diferente según la cohorte (*Tabla 19*).

Tabla 19. Número de mediciones de presión arterial realizadas en la visita de 4 años a niños/as de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia.

Cohorte	N	Número de mediciones de presión arterial		
		1 medición	2 mediciones	3 mediciones
Total	1295	874	277	144
Cohorte Asturias	287	287	0	0
Cohorte Sabadell	439	439	0	0
Cohorte Valencia	569	148	277	144

N: número de casos.

En todo caso, cada medición de presión arterial realizada (primera, segunda o tercera) constó de dos medidas apareadas, una de presión arterial sistólica y una de presión arterial diastólica.

Para la realización de este estudio se construyeron, a partir de los datos de presión arterial sistólica y diastólica registrados en las 3 cohortes, las **variables resultado** PAS “Presión arterial sistólica” y PAD “Presión arterial diastólica”. Se utilizó para ello la **primera medida válida registrada de presión arterial sistólica y diastólica de cada cohorte**.

En las **cohortes de Asturias y Sabadell**, puesto que efectuaron una medición única, se tomaron como presión arterial sistólica y diastólica los únicos valores registrados. Para estas cohortes se desconoce la posición de estas mediciones, es decir, si hubo mediciones no válidas previas.

En relación a la **cohorte de Valencia**, se efectuaron hasta tres mediciones válidas de presión arterial, tal y como se describe en la *Tabla 20*.

Tabla 20. Número y posición de las mediciones de presión arterial realizadas en los 569 niños/as de 4 años de la cohorte INMA-Valencia participantes en este estudio.

Número de mediciones válidas	N (%)	Posición de las mediciones válidas	N	%
		PAS1-PAD1 (Primera)	142	95,9
1 medición	148 (26,0)	PAS2-PAD2 (Segunda)	4	2,7
		PAS3-PAD3 (Tercera)	2	1,4
		PAS1-PAD1 (Primera)	251	90,6
2 mediciones	277 (48,7)	PAS2-PAD2 (Segunda)	17	6,1
		PAS3-PAD3 (Tercera)	9	3,3
		PAS1-PAD1 (Primera)	144	100,0
3 mediciones	144 (25,3)	PAS2-PAD2 (Segunda)		
		PAS3-PAD3 (Tercera)		
Total	569 (100,0)			

La utilización de los datos registrados para la construcción de las variables resultado (presión arterial sistólica y presión arterial diastólica) en este estudio se resume en la *Tabla 21*. El 97,4% de los datos de presión arterial se correspondieron con la primera medida registrada. El resto de datos se correspondieron con una segunda medida (2,3%) o una tercera medida (0,4%).

Tabla 21. Utilización de los datos de presión arterial sistólica y diastólica de los 569 niños/as de 4 años de la cohorte INMA-Valencia para la construcción de las variables resultado en nuestro estudio.

Primera medición válida (variable resultado PAS-PAD)	Número de mediciones válidas	Posición de las mediciones válidas	N	N (%)
Primera medida (PAS1-PAD1)	1 medición	Primera	142	
	2 mediciones	Primera y segunda	251	554 (97,4%)
		Primera y tercera	17	
Segunda medida (PAS2-PAD2)	3 mediciones	Primera, segunda y tercera	144	
	1 medición	Segunda	4	13 (2,3%)
	2 mediciones	Segunda y tercera	9	
Tercera medida (PAS3-PAD3)	1 medición	Tercera	2	2 (0,4%)

4.2.1.2.2. Presión arterial en la población total y según cohorte.

Se dispuso de mediciones de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) del total de niños y niñas participantes en este estudio. Los valores medios, mínimos, máximos y percentiles de PAS y PAD se describen en la *Tabla 22*.

Tabla 22. Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia (N=1295).

Presión arterial	N	Media aritmética (SD)	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Sistólica, PAS	1295	101,40 (14,85)	52	196	92	100	108
Diastólica, PAD	1295	64,70 (14,81)	32	135	56	62	69

N: número de casos; SD: desviación típica.

La normalidad de las distribuciones de PAS y de PAD se exploró gráficamente (*Figura 17*) y mediante tests de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. El p-valor de ambos tests de normalidad y para ambas distribuciones (PAS y PAD) fue 0,000.

Se realizó una transformación logarítmica de ambas distribuciones para su normalización. La normalidad de estas variables log-transformadas se evaluó gráficamente y mediante los tests de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (p-valor 0,000 en ambas distribuciones) y Shapiro-Wilk (p-valor 0,000 en ambas distribuciones). Se consideró que las variables log-transformadas se ajustaban a una distribución normal (*Figura 17*).

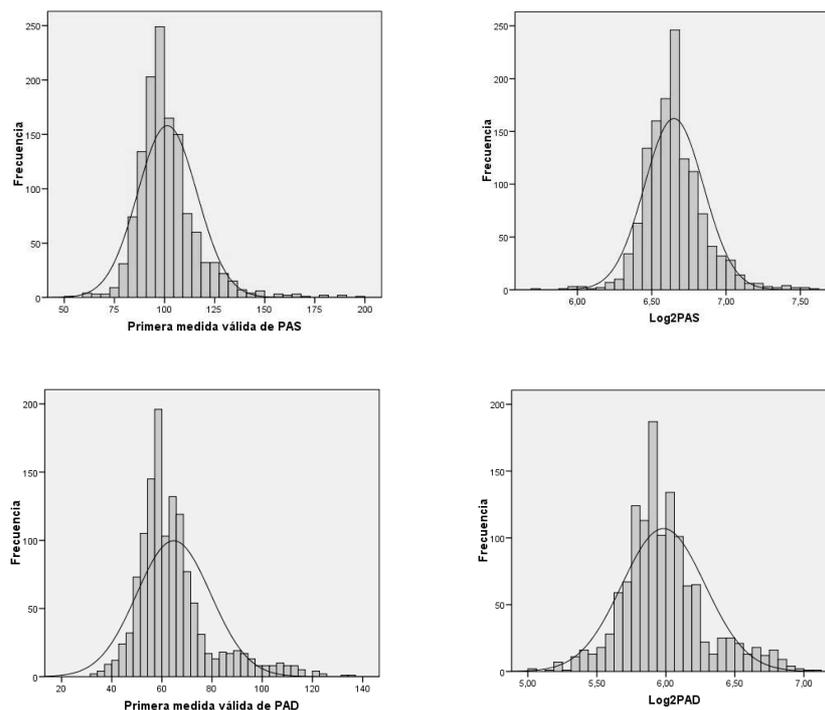


Figura 17. Transformación logarítmica de las variables “presión arterial sistólica, PAS” y “presión arterial diastólica, PAD”, para su normalización (N=1295).

Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica a los 4 años se describen en la Tabla 23. El nivel medio de presión arterial sistólica fue de **100,40 mmHg** y diastólica de **63,23 mmHg**. La descripción gráfica se muestra en la Figura 18 (presión arterial sistólica) y en la Figura 19 (presión arterial diastólica).

Tabla 23. Presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según cohorte.

Cohorte	Presión arterial (mmHg)				
	N	Sistólica (PAS)		Diastólica (PAD)	
		MG (IC95%)	SD	MG (IC95%)	SD
Total	1295	100,40 (99,65-101,16)	1,15	63,23 (62,52-63,96)	1,23
Cohorte Asturias	287	97,51 (96,16-98,87)	1,13	60,10 (58,84-61,38)	1,20
Cohorte Sabadell	439	101,24 (100,12-102,38)	1,13	64,45 (63,37-65,56)	1,20
Cohorte Valencia	569	101,25 (99,95-102,57)	1,17	63,93 (62,69-65,19)	1,27

N: número de casos; MG: media geométrica; IC95%: intervalo de confianza para la media al 95%. SD: desviación típica geométrica.

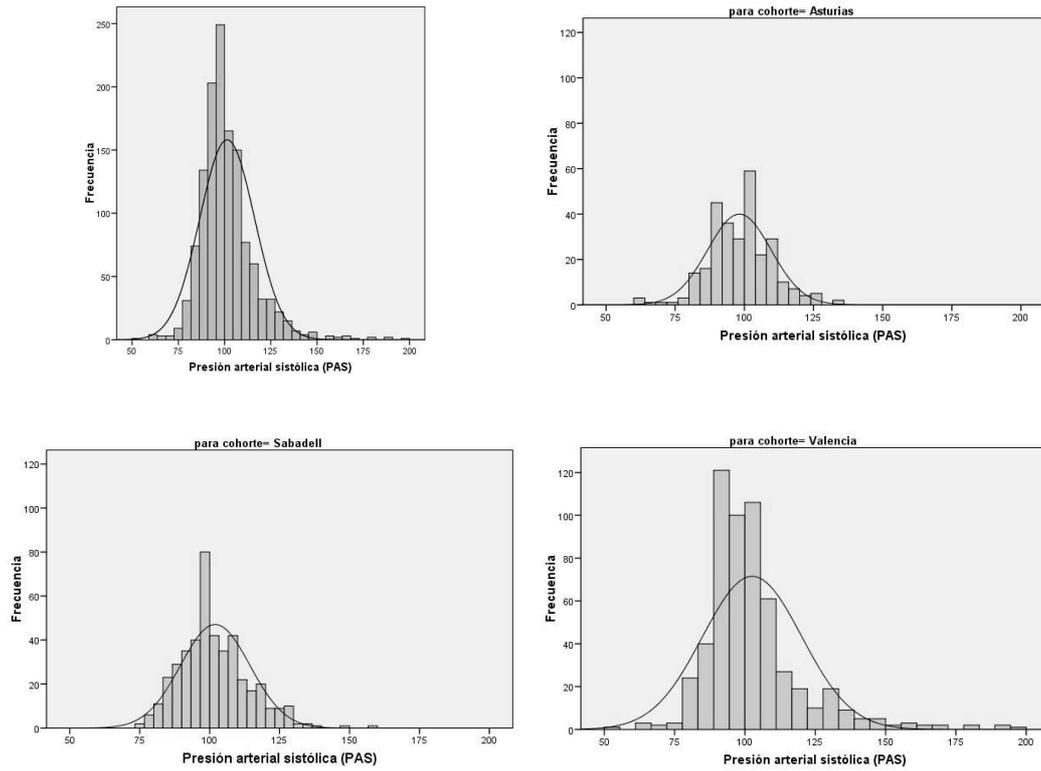


Figura 18. Presión arterial sistólica, total y por cohorte, en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, (N=1295).

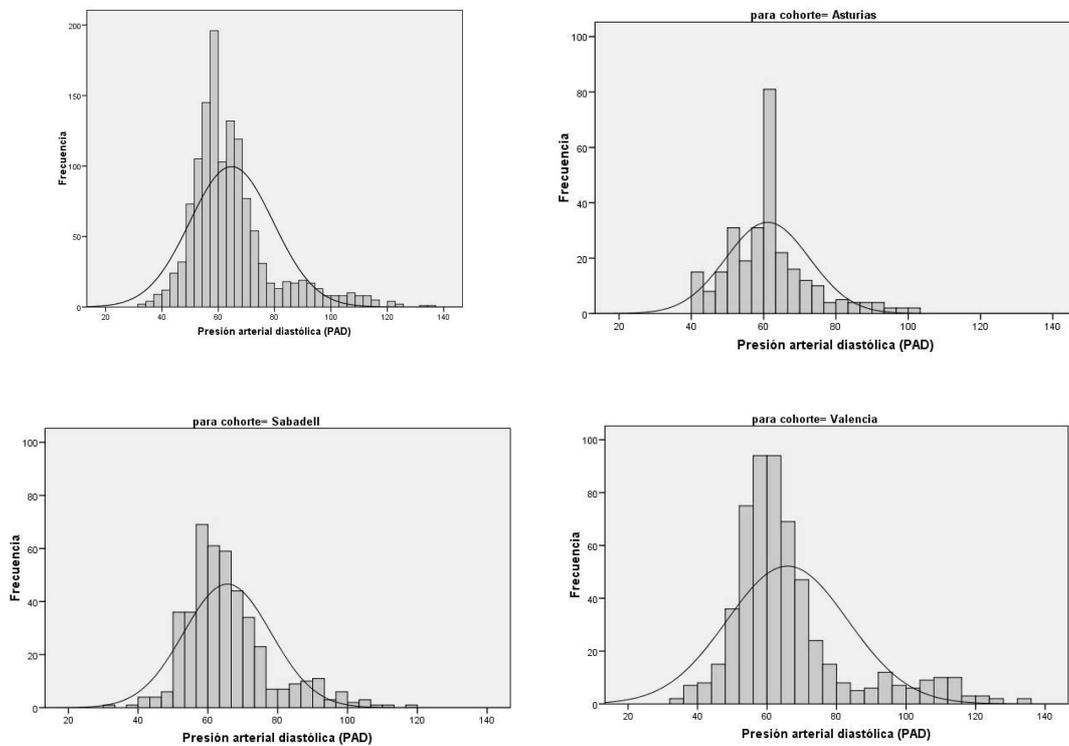


Figura 19. Presión arterial diastólica, total y por cohorte, en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, (N=1295).

Se encontraron niveles de presión arterial sistólica y diastólica significativamente más bajos en la cohorte de Asturias en relación a las otras dos cohortes, Asturias y Valencia. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de presión arterial sistólica y diastólica de Sabadell y Valencia (*Tabla 24*).

Tabla 24. Comparación de los niveles de presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según cohorte.

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)					
Cohorte	N	MG (SD)	p-valor*	Comparaciones múltiples	
				Comparación	p-valor*
Asturias	287	97,51 (1,13)	0,003	Asturias - Sabadell	0,000
Sabadell	439	101,24 (1,13)		Asturias - Valencia	0,028
Valencia	569	101,25 (1,17)		Sabadell - Valencia	0,146
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)					
Cohorte	N	MG (SD)	p-valor*	Comparaciones múltiples	
				Comparación	p-valor*
Asturias	287	60,10 (1,20)	0,000	Asturias - Sabadell	0,000
Sabadell	439	64,45 (1,20)		Asturias - Valencia	0,002
Valencia	569	63,93 (1,27)		Sabadell - Valencia	0,025

*Comparación de medias: se aplicó test ANOVA a las variables PAS y PAD, considerándose significativo $\alpha=0,05$. En comparaciones múltiples se utilizó el test t de Student y se consideró significativo $\alpha=0,05/3$.

4.2.1.2.3. Presión arterial según el sexo.

En relación al sexo, en el total de las cohortes participantes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo en la presión arterial sistólica y diastólica (*Tabla 25*). Sólo se encontraron diferencias por sexo en la cohorte de Valencia, en la que la presión arterial diastólica de las niñas (65,36 mmHg) fue significativamente mayor que la de los niños (62,64 mmHg) (*Tabla 26*).

Tabla 25. Presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según sexo.

Presión arterial	Sexo	N	Presión arterial, según sexo		
			MG (IC95%)	SD	p-valor*
Sistólica, PAS (mmHg)	Total	1295	100,40 (99,65-101,16)	1,15	0,560
	Niña	626	100,64 (99,56-101,72)	1,15	
	Niño	669	100,19 (99,13-101,25)	1,15	
Diastólica, PAD (mmHg)	Total	1295	63,23 (62,52-63,96)	1,23	0,131
	Niña	626	63,81 (62,80-64,83)	1,23	
	Niño	669	62,70 (61,69-63,73)	1,24	

N: número de casos; MG: media geométrica; SD: desviación típica geométrica; IC95%: intervalo de confianza para la media al 95%.

* Comparación de medias: se aplicó test t de Student al logaritmo de las variables log-normales. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

Tabla 26. Comparación de los niveles de presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia, según sexo y cohorte.

Cohorte	Sexo	Presión arterial, según cohorte y sexo					
		Sistólica, PAS (mmHg)			Diastólica, PAD (mmHg)		
		N	MG (SD)	p-valor*	N	MG (SD)	p-valor*
Asturias	Total	287	97,51 (1,13)	0,162	287	60,10 (1,20)	0,843
	Niña	133	98,55 (1,13)		133	60,23 (1,19)	
	Niño	154	96,62 (1,13)		154	59,98 (1,21)	
Sabadell	Total	439	101,24 (1,13)	0,600	439	64,45 (1,20)	0,570
	Niña	221	100,98 (1,13)		221	64,14 (1,19)	
	Niño	218	101,55 (1,12)		218	64,77 (1,21)	
Valencia	Total	569	101,25 (1,17)	0,802	569	63,93 (1,27)	0,032
	Niña	272	101,42 (1,17)		272	65,36 (1,26)	
	Niño	297	101,09 (1,17)		297	62,64 (1,27)	

N: número de casos; MG: media geométrica; SD: desviación típica geométrica; nd: no disponible.

* Comparación de medias: se aplicó test t de Student al logaritmo de las variables log-normales. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

4.2.1.2.4. Exploración de la presión arterial en la cohorte INMA-Valencia.

El protocolo de medición de la presión arterial a los 4 años de la cohorte de INMA-Valencia, al realizar medidas repetidas, permitió obtener mayor información acerca de los niveles de presión arterial por participante.

En la *Tabla 20* se describió la distribución de las variables PAS y PAD para los 569 niños y niñas de 4 años de la cohorte INMA de Valencia participantes en este estudio.

Se estudió la variación en los valores de PAS y de PAD en función del número de mediciones válidas (una, dos o tres) y la posición de medición (primera, segunda o tercera medición) (*Tabla 27*). Se observaron valores más altos de PAS y de PAD en niños y niñas con mayor número de mediciones. Niños y niñas con el mismo número de mediciones válidas (una, dos o tres) tuvieron valores de PAS y de PAD cada vez menores al realizar mediciones consecutivas (*Figuras 20 y 21*).

Tabla 27. Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica en 569 niños y niñas de la cohorte INMA-Valencia a los 4 años de edad participantes en este estudio, según el número de mediciones y orden de la medición.

Número de mediciones PA	N (%)	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS), mmHg								
		PAS1			PAS2			PAS3		
		N	MG	IC95%	N	MG	IC95%	N	MG	IC95%
1 medición	148 (26,0)	142	100,20	97,72-102,73	4	84,85	76,17-94,52	2	96,03	27,38-336,84
2 mediciones	277 (48,7)	268	100,79	98,94-102,68	260	97,00	95,30-98,74	26	93,65	88,73-98,84
3 mediciones	144 (25,3)	144	104,16	101,42-106,96	144	103,09	100,34-105,92	144	98,6	94,89-98,78
Total	569 (100,0)	554	101,50	100,19-102,83	408	98,98	97,50-100,48	172	96,31	94,53-98,13

Número de mediciones PA	N (%)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD), mmHg								
		PAD1			PAD2			PAD3		
		N	MG	IC95%	N	MG	IC95%	N	MG	IC95%
1 medición	148 (26,0)	142	63,94	61,39-66,61	4	52,35	45,52-60,21	2	58,97	38,32-90,73
2 mediciones	277 (48,7)	268	63,20	61,50-64,94	260	60,24	58,54-61,98	26	56,33	52,04-60,96
3 mediciones	144 (25,3)	144	66,11	63,53-68,79	144	65,01	62,26-67,88	144	58,30	56,34-60,33
Total	569 (100,0)	554	64,13	62,88-65,41	408	61,79	60,33-63,29	172	58,00	56,25-59,82

PA: presión arterial; N: número de casos; MG: media geométrica; IC95%: intervalo de confianza de la media geométrica al 95%.

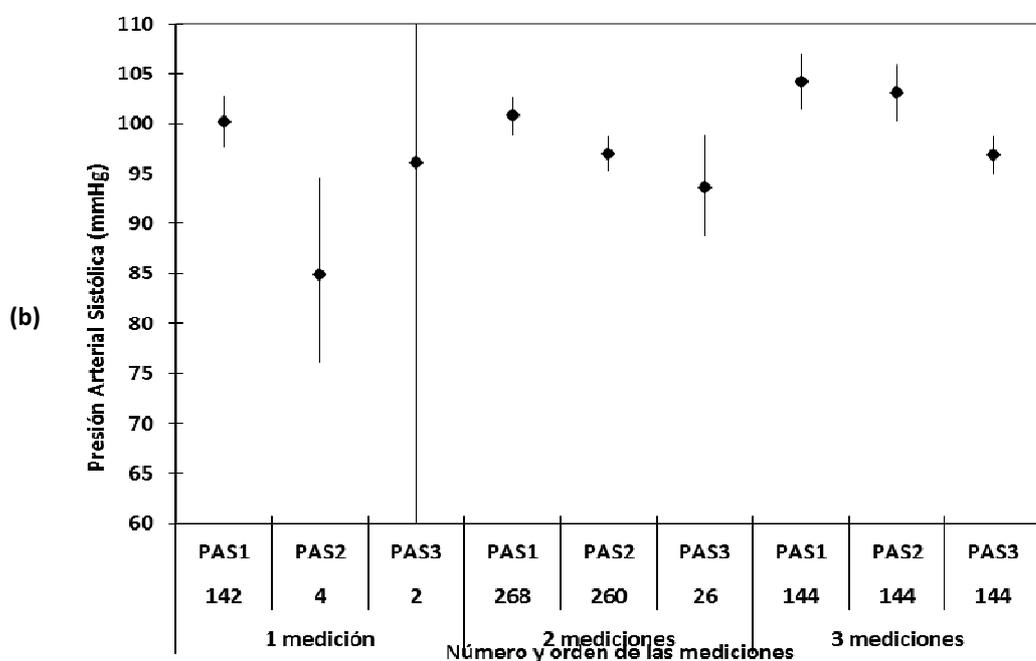
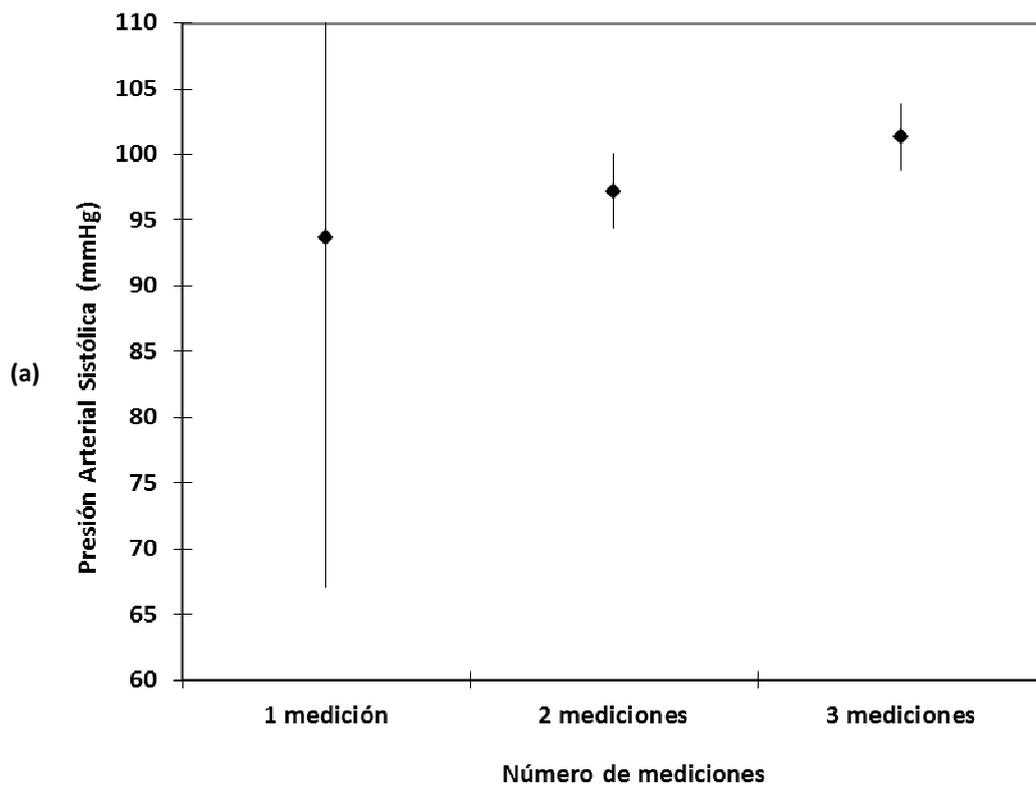


Figura 20. Cohorte INMA-Valencia. (a) Presión Arterial Sistólica según número de mediciones válidas; (b) Presión Arterial Sistólica según número de mediciones válidas (1, 2 o 3) y orden de mediciones válidas (PAS1=primera, PAS2=segunda, PAS3=tercera).

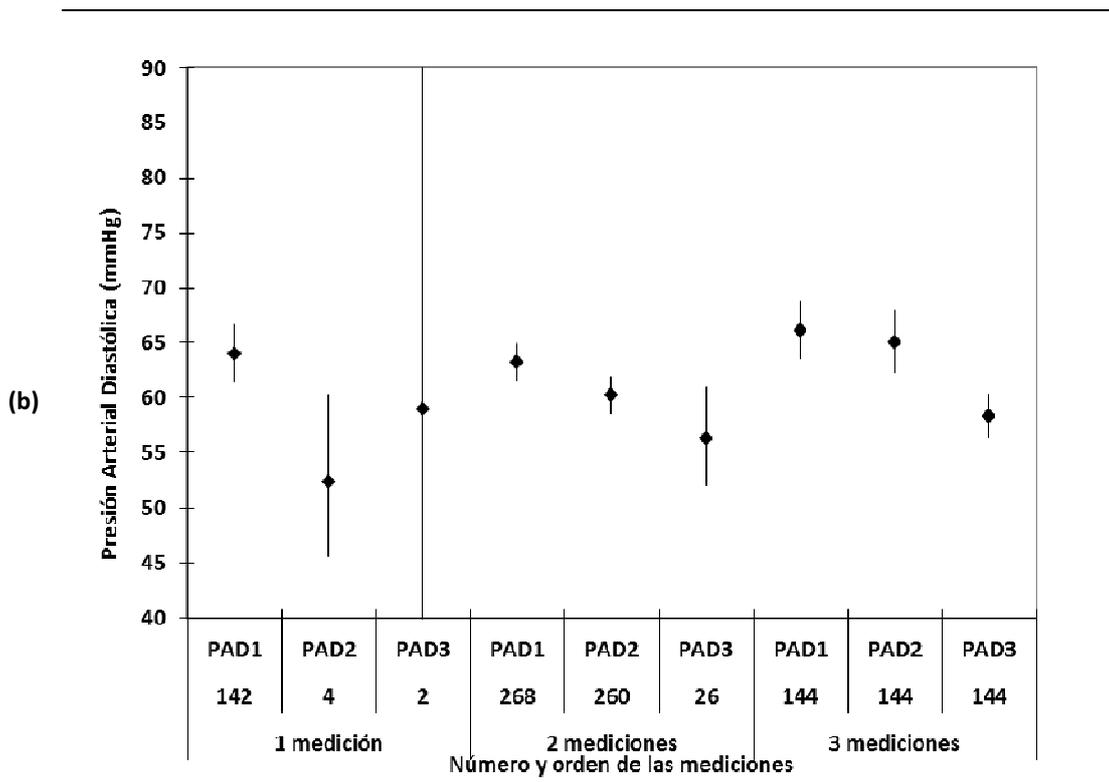
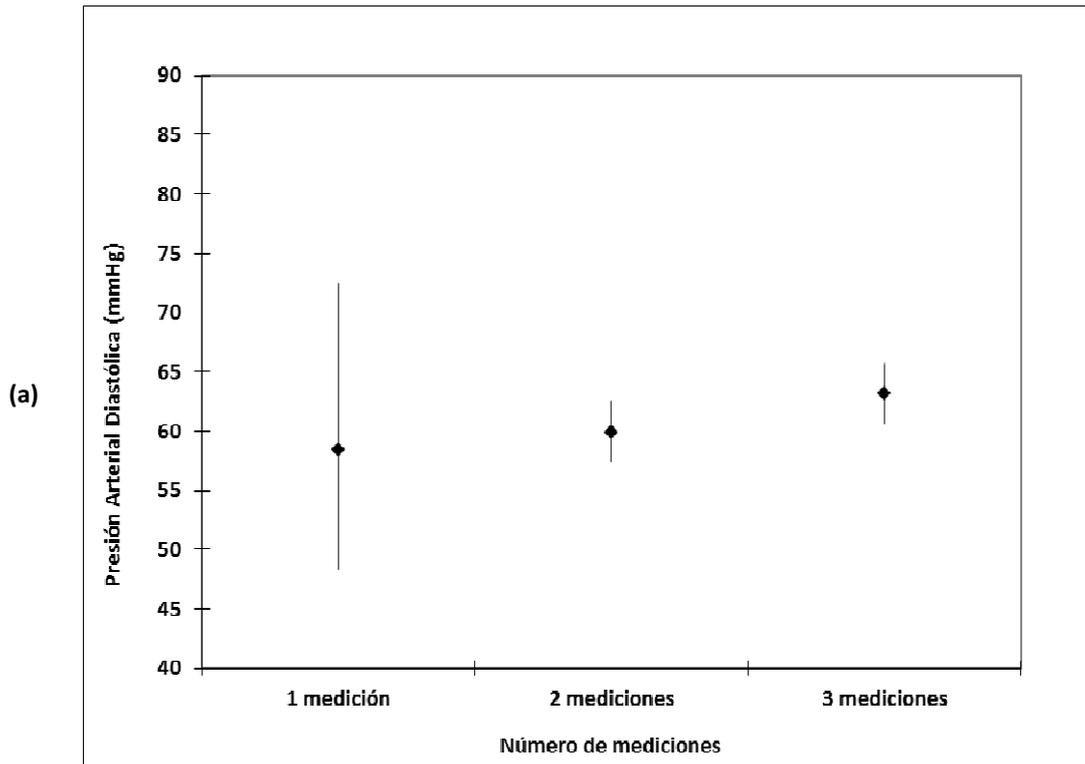


Figura 21. Cohorte INMA-Valencia. (a) Presión Arterial Diastólica según número de mediciones válidas; (b) Presión Arterial Diastólica según número de mediciones válidas (1, 2 o 3) y orden de mediciones válidas (PAD1=primera, PAD2=segunda, PAD3=tercera).

Para aquellos participantes con 3 mediciones de presión arterial, se examinaron las diferencias entre las medidas de PAS y de PAD, en función del orden de la medición. Con un nivel de confianza del 95%, todos los pares de medidas de PAS y de PAD fueron estadísticamente diferentes entre sí. Con la realización de medidas repetidas se obtuvieron niveles de presión arterial cada vez más bajos (*Tabla 28*).

Tabla 28. Comparación de medidas de PAS y de PAD en 144 niños/as de 4 años de la cohorte INMA-Valencia con 3 mediciones de presión arterial.

Presión arterial sistólica, PAS (mmHg)					
Posición de la medida	N	Media (SD)	p-valor ^a	Comparaciones múltiples	
				Comparación	p-valor ^b
PAS1 (primera)	144	105,60 (18,97)	0,000	PAS1-PAS2	0,052
PAS2 (segunda)	144	104,57 (19,04)		PAS1-PAS3	0,000
PAS3 (tercera)	144	97,56 (12,65)		PAS2-PAS3	0,000
Presión arterial diastólica, PAD (mmHg)					
Posición de la medida	N	Media (SD)	p-valor ^a	Comparaciones múltiples	
				Comparación	p-valor ^b
PAD1 (primera)	144	68,20 (18,61)	0,000	PAD1-PAD2	0,052
PAD2 (segunda)	144	67,42 (19,63)		PAD1-PAD3	0,000
PAD3 (tercera)	144	59,65 (13,83)		PAD2-PAD3	0,000

^a Comparación de medias: Test Friedman (se consideró significativo $\alpha=0,05$)

^b Comparación de medias: Test Rangos Wilcoxon (se consideró significativo $\alpha=0,05/3$)

4.2.1.3. Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales.

4.2.1.3.1. Características de la población total y según sexo.

Las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población en estudio, total y según el sexo de los niños o niñas de 4 años, se describen en la *Tabla 29* y en la *Tabla 30*.

Se identificaron diferencias antropométricas por sexo tanto al nacer como a los 4 años de edad. De los nacimientos pretérmino, se observó un mayor porcentaje en niños (4,8% de los nacimientos de niños) que en niñas (2,3% de los nacimientos de niñas). Los niños tuvieron, en promedio, mayor peso al nacer y mayor peso y talla a los 4 años que las niñas.

El consumo de pescado fue mayor en niñas (4,55 raciones/semana) que en niños (4,25 raciones/semana).

Por otra parte, los padres o tutores legales consideraron que sus hijos eran más activos que sus hijas. Las niñas dedicaron más tiempo a actividades sedentarias y pantallas que los niños.

En relación a la madre gestante, se observó mayor nacimiento de niños (respecto a niñas) en aquellas madres con sobrepeso u obesidad previa al embarazo, así como en madres gestantes residentes en zonas rurales.

Tabla 29. Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, total y por sexo, de los niños/as de 4 años de las cohortes INIMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables cuantitativas).

Variables	Total			Niña			Niño			p-valor ^b
	N	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD	
<i>Características de la madre gestante</i>										
Edad preconcepcional (años)	1294	30,71	4,23	626	30,60	4,20	668	30,90	4,26	0,209
Consumo de pescado (raciones/semana)	1295	6,37 ^a	1,54	626	6,35 ^a	1,55	669	6,39 ^a	1,53	0,797
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	1295	2,70 ^a	1,76	626	2,68 ^a	1,79	669	2,73 ^a	1,73	0,565
Consumo de pescado azul grande (raciones/semana)	1295	1,73 ^a	2,04	626	1,71 ^a	2,07	669	1,75 ^a	2,01	0,578
Consumo de pescado azul pequeño y mediano (raciones/semana)	1295	0,76 ^a	2,02	626	0,76 ^a	2,02	669	0,75 ^a	2,02	0,667
PCBs durante la gestación (ng/g lípido)	1097	97,55 ^a	2,02	538	98,14 ^a	1,99	559	97,00 ^a	2,05	0,783
<i>Características del niño/a al nacimiento</i>										
Semanas de gestación	1295	39,63	1,51	626	39,70	1,49	669	39,57	1,49	0,169
<i>Características del niño/a a los 4 años</i>										
Edad (años)	1295	4,39 ^a	1,04	626	4,39 ^a	1,04	669	4,39 ^a	1,04	0,730
Peso (Kg)	1294	17,93 ^a	1,16	626	17,62 ^a	1,15	668	18,22 ^a	1,16	0,000
Talla (cm)	1294	105,67	4,36	626	104,99	4,28	668	106,25	4,33	0,000
Z score de peso a los 4 años	1294	0,37	1,04	626	0,26	0,97	668	0,47	1,09	0,000
Z score de IMC para la edad	1294	0,56	1,09	626	0,48	0,99	668	0,65	1,18	0,006
Consumo de pescado (raciones/semana)	1253	4,39 ^a	1,51	608	4,55 ^a	1,47	645	4,25 ^a	1,54	0,004
Consumo pescado azul (raciones/semana)	1253	1,52	0,97	608	1,52	0,90	645	1,52	1,04	0,132
Consumo pescado azul grande y mediano (raciones/semana)	1253	1,14	0,80	608	1,15	0,78	645	1,14	0,83	0,267
Consumo pescado azul pequeño (raciones/semana)	1253	0,38	0,49	608	0,37	0,44	645	0,38	0,53	0,019
Ingesta de sodio (g/día)	1253	2,12	0,34	608	2,14	0,35	645	2,10	0,34	0,072
Tiempo de sueño (horas/semana)	1295	72,19	6,91	626	72,09	6,64	669	72,44	7,26	0,470
Tiempo de pantalla (horas/semana)	1295	10,30	5,92	626	9,69	5,76	669	10,86	6,06	0,000
Actividades sedentarias (horas/semana)	1295	9,68	6,04	626	10,40	5,86	669	9,09	6,18	0,000
Inactividad (horas/semana)	1273	92,27	10,83	614	92,21	10,66	659	92,33	10,99	0,852
Actividad física extraescolar (horas/semana)	1295	9,31	7,09	626	9,10	6,85	669	9,70	7,34	0,123

Media: media aritmética; SD: desviación típica (excepto se indique lo contrario).

^a Media geométrica y desviación típica geométrica.

^b Comparación de medias: se aplicó test t de Student a variables normales y al logaritmo de variables log-normales; se aplicó test U-Mann Whitney a variables no normalizables. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

Tabla 30. Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, total y por sexo, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables categóricas).

	Total		Sexo				p-valor ^a
			Niña		Niño		
	N	%	N	%	N	%	
<i>Características de la madre gestante y del padre</i>							
IMC materno preconcepcional							0,008
Menos de 18,5 (bajo peso)	50	3,86	27	4,31	23	3,44	
18,5 - 25 (normal)	886	68,42	441	70,45	445	66,52	
25 - 30 (sobrepeso)	257	19,85	125	19,97	132	19,73	
Más de 30 (obesidad)	102	7,88	33	5,27	69	10,31	
Clase social (CS)							0,765
CS I+II (más alta)	397	30,68	186	29,71	211	31,59	
CS III	348	26,89	171	27,32	177	26,50	
CS IV+V (más baja)	549	42,43	269	42,97	280	41,92	
Nivel de estudios materno							0,686
Primaria o sin estudios	317	24,54	147	23,48	170	25,53	
Secundaria	549	42,49	271	43,29	278	41,74	
Universitarios	426	32,97	208	33,23	218	32,73	
Tabaco en tercer trimestre embarazo							0,388
No	1067	83,29	509	82,36	558	84,16	
Sí	214	16,71	109	17,64	105	15,84	
Trabajo materno durante el embarazo							0,276
No	203	15,68	91	14,54	112	16,74	
Sí	1092	84,32	535	85,46	557	83,26	
Embarazo con diabetes							0,960
No/Prediabetes	1021	94,54	488	94,57	533	94,50	
DM gestacional o previa	59	5,46	28	5,43	31	5,50	
PA alta durante gestación							0,223
No	1256	97,52	608	98,06	648	97,01	
Sí	32	2,48	12	1,94	20	2,99	
Zona de residencia							0,009
Rural	101	8,16	36	6,05	65	10,11	
No rural	1137	91,84	559	93,95	578	89,89	
País de origen materno							0,073
España	1196	92,57	587	93,92	609	91,30	
Fuera de España	96	7,43	38	6,08	58	8,70	
<i>Características del niño/a al nacimiento</i>							
Estacionalidad del nacimiento							0,495
Invierno	312	24,09	148	23,64	164	24,51	
Primavera	289	22,32	133	21,25	156	23,32	
Verano	332	25,64	158	25,24	174	26,01	
Otoño	362	27,95	187	29,87	175	26,16	
Nacimiento pretérmino							0,013
No	1235	96,41	606	97,74	629	95,16	
Sí	46	3,59	14	2,26	32	4,84	
Peso al nacer							0,046
<2500 g	57	4,43	31	4,97	26	3,93	
2500 g - 4000g	1172	91,14	574	91,99	598	90,33	
4000 g o más	57	4,43	19	3,04	38	5,74	

(Continúa)

(Continuación)

	Total		Sexo				p-valor ^a	
			Niña		Niño			
	N	%	N	%	N	%		
Paridad							0,745	
	0	747	57,77	365	58,31	382	57,27	
	1	466	36,04	220	35,14	246	36,88	
	≥2	80	6,19	41	6,55	39	5,85	
<i>Características del niño/a recogidas tras el nacimiento</i>								
Estacionalidad toma de muestra cabello								0,151
	Invierno	359	27,72	192	30,67	167	24,96	
	Primavera	399	30,81	186	29,71	213	31,84	
	Verano	203	15,68	93	14,86	110	16,44	
	Otoño	334	25,79	155	24,76	179	26,76	
Estacionalidad medición PA (4 años)								0,326
	Invierno	355	27,41	185	29,55	170	25,41	
	Primavera	392	30,27	190	30,35	202	30,19	
	Verano	218	16,83	99	15,81	119	17,79	
	Otoño	330	25,48	152	24,28	178	26,61	
IMC para la edad (4 años)								0,103
	normal (<=1)	926	71,56	463	73,96	463	69,31	
	sobrepeso (>1)	242	18,70	112	17,89	130	19,46	
	obesidad (>2)	126	9,74	51	8,15	75	11,23	
Semanas de lactancia materna								0,138
	0	196	15,25	89	14,33	107	16,11	
	>0-16	331	25,76	178	28,66	153	23,04	
	>16-24	199	15,49	91	14,65	108	16,27	
	>24	559	43,50	263	42,35	296	44,58	
Exposición pasiva a tabaco en casa								0,414
	No	952	74,38	454	73,34	498	75,34	
	Sí	328	25,63	165	26,66	163	24,66	
Zona de residencia								0,850
	No rural	1182	93,22	576	93,35	606	93,09	
	Rural	86	6,78	41	6,65	45	6,91	
Situación laboral de la madre								0,104
	No trabaja	374	29,59	167	27,42	207	31,60	
	Trabaja	890	70,41	442	72,58	448	68,40	
Situación laboral del padre								0,090
	No trabaja	126	10,17	52	8,67	74	11,58	
	Trabaja	1113	89,83	548	91,33	565	88,42	
Actividad física del niño/a, según padres								0,018
	Sedentario/poco activo	74	5,77	41	6,62	33	4,97	
	Moderadamente activo	438	34,14	232	37,48	206	31,02	
	Bastante activo	560	43,65	258	41,68	302	45,48	
	Muy activo	211	16,45	88	14,22	123	18,52	

N: número de casos; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; PA: presión arterial.

^a Comparación de distribuciones: se aplicó test Chi-cuadrado (χ^2), considerándose significativo p-valor < 0,05.

4.2.1.3.2. Características de la población según cohorte.

Las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población en estudio, por cohorte, se describen en las *Tablas 31 y 32*.

Se observaron numerosas diferencias en las características estudiadas de la población de las tres cohortes INMA.

En relación a la madre gestante, las madres de la cohorte de Asturias se quedaron embarazadas a mayor edad que las madres de las cohortes de Sabadell y Valencia. En Asturias se observó el menor porcentaje de madres no españolas. Las madres de Asturias consumieron mayor cantidad de pescado, pescado azul y pescado azul grande durante la gestación. La exposición a bifenilos policlorados (PCBs) durante la gestación fue significativamente mayor en la cohorte de Asturias, presentando un nivel de exposición aproximadamente el doble que en la cohorte menos expuesta (Sabadell).

Se observó un menor nivel de estudios materno y una clase social más baja en la cohorte de Valencia respecto a las cohortes de Asturias y Sabadell. El porcentaje de madres que fumaron durante el embarazo fue mayor en la cohorte de Valencia, donde también se observó la mayor exposición pasiva a humo de tabaco en niños y niñas a los 4 años. El porcentaje de nacimientos pretérmino fue mayor en la cohorte de Valencia. La población en la cohorte de Valencia fue la que menores porcentajes de población rural presentó, tanto durante la gestación como a la edad de 4 años.

El mayor porcentaje de madres gestantes trabajadoras se observó en Sabadell. No se encontraron diferencias significativas, en cambio, en los porcentajes de padres trabajadores.

En relación a los niños y niñas, en la cohorte de Valencia se examinó a los niños y niñas a una edad ligeramente inferior respecto al resto de cohortes. Se encontró menor talla en los niños y niñas de Valencia. También se observaron diferencias en el consumo de pescado, encontrándose los mayores consumos en la cohorte de Sabadell (4,54 raciones/semana). La cohorte con mayor consumo de pescado azul fue Asturias (1,71 raciones/semana), seguida de Valencia (1,29 raciones/semana) y por último Sabadell (1,08 raciones/semana). En la cohorte de Sabadell se encontraron las mayores ingestas de sodio. En cuanto a los hábitos de sueño y actividad física, en la cohorte de Valencia se observó una menor duración del sueño y un tiempo de actividad física extraescolar muy bajo (2 horas/semana) respecto al resto de cohortes. El tiempo de pantalla fue menor en Asturias, no próximo a las 8 horas semanales, mientras que en Valencia y Sabadell la mediana fue de 9 horas semanales. La cohorte más inactiva fue la de Sabadell y la más activa la de Valencia.

Los niños y niñas de la cohorte de Sabadell fueron amamantados durante más tiempo que en las otras dos cohortes.

Por último, en cuanto a la estacionalidad del nacimiento, y por tanto en la toma de muestras de mercurio prenatal (sangre de cordón), la cohorte de Sabadell presentó mayor porcentaje de partos en las estaciones cálidas (primavera y verano) que Asturias y Valencia. En cambio, en la cohorte de Asturias las visitas de los 4 años en las que se midió la presión arterial se realizaron mayoritariamente en los meses más fríos (otoño e invierno), mientras que en las cohortes de Sabadell y Valencia estas visitas se distribuyeron de manera más uniforme a lo largo de todo el periodo de estudio.

4. RESULTADOS

Tabla 31. Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, según cohorte, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables cuantitativas).

Variables	Cohorte INMA Asturias		Cohorte INMA Sabadell		Cohorte INMA Valencia		p-valor ^b			
	N	Media	SD	N	Media	SD				
<i>Características de la madre gestante</i>										
Edad preconcepcional (años)	287	31,80	4,20	438	30,50	4,16	569	30,42	4,23	0,000
Consumo de pescado (raciones/semana)	287	7,28 ^a	1,57	439	6,51 ^a	1,48	569	5,88 ^a	1,53	0,000
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	287	3,15 ^a	1,80	439	2,66 ^a	1,68	569	2,52 ^a	1,77	0,000
Consumo de pescado azul grande (raciones/semana)	287	2,31 ^a	2,00	439	1,61 ^a	1,96	569	1,61 ^a	2,05	0,000
Consumo de pescado azul pequeño y mediano (raciones/semana)	287	0,63 ^a	2,10	439	0,84 ^a	1,95	569	0,77 ^a	2,01	0,000
PCBs durante la gestación (ng/g lípido)	178	153,02 ^a	1,67	428	70,63 ^a	1,85	491	109,80 ^a	2,04	0,000
<i>Características del niño/a al nacimiento</i>										
Semanas de gestación	287	39,61	1,38	439	39,73	1,31	569	39,57	1,67	0,474
<i>Características del niño/a a los 4 años</i>										
Edad (años)	287	4,43 ^a	1,05	439	4,46 ^a	1,04	569	4,32 ^a	1,03	0,000
Peso (Kg)	286	18,17 ^a	1,16	439	18,00 ^a	1,15	569	17,76 ^a	1,15	0,077
Talla (cm)	286	106,06	4,52	439	106,15	4,52	569	105,04	4,06	0,000
Z score de peso a los 4 años	286	0,43	1,07	439	0,33	1,02	569	0,37	1,03	0,471
Z score de IMC para la edad	286	0,62	1,15	439	0,51	1,00	569	0,59	1,13	0,349
Consumo de pescado (raciones/semana)	280	4,54 ^a	1,49	406	4,74 ^a	1,46	567	4,09 ^a	1,53	0,000
Consumo pescado azul (raciones/semana)	280	1,94	1,13	406	1,25	0,74	567	1,51	0,96	0,000
Consumo pescado azul grande y mediano (raciones/semana)	280	1,32	0,90	406	0,88	0,56	567	1,25	0,86	0,000
Consumo pescado azul pequeño (raciones/semana)	280	0,62	0,63	406	0,37	0,45	567	0,26	0,37	0,000
Ingesta de sodio (g/día)	280	1,85	0,23	406	2,39	0,33	567	2,06	0,25	0,000
Tiempo de sueño (horas/semana)	287	72,99	7,01	439	73,19	5,82	569	71,21	7,56	0,000
Tiempo de pantalla (horas/semana)	287	9,09	4,98	439	11,11	6,75	569	10,26	5,62	0,001
Actividades sedentarias (horas/semana)	287	10,28	5,93	439	10,42	6,05	569	8,91	6,04	0,000
Inactividad (horas/semana)	277	92,37	10,01	437	94,73	10,34	559	90,31	11,21	0,000
Actividad física extraescolar (horas/semana)	287	11,96	5,42	439	14,14	5,87	569	4,41	5,30	0,000

Media: media aritmética; SD: desviación típica (excepto se indique lo contrario).

^a Media geométrica y desviación típica geométrica. ^b Comparación de medias: se aplicó test t de Student a variables normales y al logaritmo de variables log-normales; se aplicó test U-Mann Whitney a variables no normalizables. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

Tabla 32. Características constitucionales, sociodemográficas y ambientales, según cohorte, de los niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (variables categóricas).

	Cohorte						p-valor ^a
	Asturias		Sabadell		Valencia		
	N	%	N	%	N	%	
<i>Características de la madre gestante y del padre</i>							
IMC materno preconcepcional							0,393
Menos de 18,5 (bajo peso)	9	3,14	23	5,24	18	3,16	
18,5 - 25 (normal)	196	68,29	300	68,34	390	68,54	
25 - 30 (sobrepeso)	64	22,30	83	18,91	110	19,33	
Más de 30 (obesidad)	18	6,27	33	7,52	51	8,96	
Clase social (CS)							0,001
CS I+II (más alta)	95	33,22	156	35,54	146	25,66	
CS III	66	23,08	125	28,47	157	27,59	
CS IV+V (más baja)	125	43,71	158	35,99	266	46,75	
Nivel de estudios materno							0,000
Primaria o sin estudios	44	15,33	107	24,54	166	29,17	
Secundaria	122	42,51	181	41,51	246	43,23	
Universitarios	121	42,16	148	33,94	157	27,59	
Tabaco en tercer trimestre embarazo							0,001
No	238	85,61	379	87,33	450	79,09	
Sí	40	14,39	55	12,67	119	20,91	
Trabajo materno durante embarazo							0,000
No	67	22,64	41	9,34	95	16,70	
Sí	229	77,36	398	90,66	474	83,30	
Embarazo con diabetes							0,218
No/Prediabetes	277	96,52	211	94,20	533	93,67	
DM gestacional o previa	10	3,48	13	5,80	36	6,33	
PA alta durante gestación							0,948
No	280	97,56	422	97,69	554	97,36	
Sí	7	2,44	10	2,31	15	2,64	
Zona de residencia							0,000
Rural	13	4,71	0	0	88	15,49	
No rural	263	95,29	394	100,00	480	84,51	
País de origen materno							0,001
España	280	97,56	399	91,51	517	90,86	
Fuera de España	7	2,44	37	8,49	52	9,14	
<i>Características del niño/a al nacimiento</i>							
Estacionalidad del nacimiento							0,001
Invierno	68	23,69	99	22,55	145	25,48	
Primavera	56	19,51	125	28,47	108	18,98	
Verano	84	29,27	115	26,20	133	23,37	
Otoño	79	27,53	100	22,78	183	32,16	
Nacimiento pretérmino							0,034
No	274	97,51	422	97,69	539	94,89	
Sí	7	2,49	10	2,31	29	5,11	
Peso al nacer							0,321
<2500 g	8	2,82	19	4,33	30	5,33	
2500 g - 4000g	263	92,61	405	92,26	504	89,52	
4000 g o más	13	4,58	15	3,42	29	5,15	

(Continúa)

(Continuación)

	Cohorte						p-valor ^a
	Asturias		Sabadell		Valencia		
	N	%	N	%	N	%	
Paridad							0,125
	0	182	63,41	251	57,44	314	55,18
	1	92	32,06	162	37,07	212	37,26
	≥2	13	4,53	24	5,49	43	7,56
<i>Características del niño/a recogidas tras el nacimiento</i>							
Estacionalidad toma de muestra cabello							0,000
	Invierno	101	35,19	102	23,23	156	27,42
	Primavera	86	29,97	156	35,54	157	27,59
	Verano	28	9,76	66	15,03	109	19,16
	Otoño	72	25,09	115	26,20	147	25,83
Estacionalidad medición PA (4 años)							0,000
	Invierno	101	35,19	98	22,32	156	27,42
	Primavera	86	29,97	149	33,94	157	27,59
	Verano	28	9,76	81	18,45	109	19,16
	Otoño	72	25,09	111	25,28	147	25,83
IMC para la edad (4 años)							0,202
	normal (<=1)	194	67,83	331	75,40	401	70,47
	sobrepeso (>1)	59	20,63	74	16,86	109	19,16
	obesidad (>2)	33	11,54	34	7,74	59	10,37
Semanas de lactancia materna							0,000
	0	72	25,90	29	6,62	95	16,70
	>0-16	85	30,58	107	24,43	139	24,43
	>16-24	46	16,55	73	16,67	80	14,06
	>24	75	26,98	229	52,28	255	44,82
Exposición pasiva a tabaco en casa							0,000
	No	224	80,29	342	78,98	386	67,96
	Sí	55	19,71	91	21,02	182	32,04
Zona de residencia							0,000
	No rural	241	83,97	439	100,00	502	92,62
	Rural	46	16,03	0	0	40	7,38
Situación laboral de la madre							0,003
	No trabaja	93	33,33	98	23,44	183	32,28
	Trabaja	186	66,67	320	76,56	384	67,72
Situación laboral del padre							0,487
	No trabaja	24	8,73	40	9,69	62	11,25
	Trabaja	251	91,27	373	90,31	489	88,75
Actividad física del niño, según padres							0,000
	Sedentario/poco activo	15	5,40	19	4,35	40	7,04
	Moderadamente activo	81	29,14	204	46,68	153	26,94
	Bastante activo	131	47,12	174	39,82	255	44,89
	Muy activo	51	18,35	40	9,15	120	21,13

N: número de casos; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; PA: presión arterial,

^a Comparación de distribuciones: se aplicó test Chi-cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher, considerándose significativo p-valor < 0,05.

4.2.1.4. Comparación entre población participante y población excluida de este estudio.

Un total de 1514 niños y niñas de las cohortes INMA de Asturias, Sabadell y Valencia participaron en la visita de los 4 años. De éstos, 1295 (85,5%) fueron seleccionados para participar en este estudio y 219 (14,5%) fueron excluidos por no disponer de datos de nivel de mercurio y/o presión arterial a los 4 años (Figura 13).

La **principal causa de exclusión** fue la ausencia de datos sobre los niveles de mercurio, principalmente niños y niñas procedentes de la cohorte de Asturias (Tabla 19).

Tabla 33. Causas de exclusión de los 219 niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia en la población, según cohorte.

Causa de exclusión	N (%)	Cohorte		
		Asturias	Sabadell	Valencia
Sin datos de mercurio (prenatal ni postnatal)	130 (59,4)	120	8	2
Sin datos de presión arterial	80 (36,5)	6	52	22
Sin datos de mercurio ni de presión arterial	9 (4,1)	1	8	0
Total excluidos	219	127	68	24

Se realizó una comparación entre las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población excluida de este estudio y la población participante en el mismo (Tabla 34 y Tabla 35).

Se encontraron **diferencias estadísticamente significativas** en el nivel de **exposición prenatal a mercurio** entre la población excluida (5,64 µg/L) y la población incluida en este estudio (9,23 µg/L). En cambio, **no se observaron diferencias significativas en los niveles de exposición postnatal a mercurio**. El consumo de pescado total y el consumo de pescado azul grande de las madres gestantes fueron significativamente mayores en niños excluidos que en niños participantes en el estudio. (Tabla 34).

Se observó **mayor presión arterial, sistólica y diastólica, entre los niños participantes** (100,40 y 63,23 mmHg) que entre los niños excluidos del estudio (97,52 y 59,77 mmHg). Los niños participantes tuvieron una edad ligeramente inferior (4,39 años) que los excluidos (4,42 años). El consumo de pescado de los niños se aproximó a la significación estadística, con tendencia a ser mayor en los niños excluidos del estudio. En niños, el consumo de pescado azul pequeño fue significativamente mayor en los niños excluidos que en los niños participantes en el estudio. Por el contrario, la ingesta de sodio fue significativamente mayor en niños

participantes en el estudio (2,12 g/día) que en niños excluidos (2,03 g/día). Los niños seleccionados eran significativamente más activos que los niños excluidos, pues se observó en los seleccionados menor tiempo de inactividad y mayor tiempo de actividades físicas extraescolares. (*Tabla 34*).

Se observó mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad previo al embarazo en las madres de niños excluidos del estudio (34,2%, frente a un 27,7% en población participante). El porcentaje de madres gestantes trabajadoras fue mayor en niños participantes (84,3%) que en niños excluidos (74,9%). También se encontraron diferencias significativas en la zona de residencia durante el periodo prenatal, observándose mayor porcentaje de habitantes en zona rural en la población participante del estudio (8,2%) respecto a la población excluida del estudio (2,8%). En cuanto al nacimiento, se observó un porcentaje significativamente mayor de nacimientos pretérmino en los niños excluidos del estudio (9,6%) que en los niños participantes (3,6%). Por otra parte, también hubo más nacimientos en invierno entre los niños excluidos del estudio. Se tomaron más muestras de cabello a los 4 años en verano entre los niños participantes en el estudio y en invierno en los niños excluidos del estudio (*Tabla 35*).

Respecto a las mediciones de presión arterial realizadas a los 4 años, se observó mayor porcentaje de mediciones realizadas en invierno y menor en verano entre los niños excluidos de la participación en el estudio. Se observó también que a la práctica totalidad de los niños excluidos del estudio (98,8%) se les realizó una única medición de la presión arterial, en contraste con los niños participantes en los que el porcentaje de niños con una única medición fue del 67,5% (*Tabla 35*).

Tabla 34. Comparación de las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población participante y excluida de este estudio (variables cuantitativas).

Variables	POBLACIÓN PARTICIPANTE		POBLACIÓN EXCLUIDA		p-valor ^b		
	N	Media	N	Media			
<i>Características de la madre gestante</i>							
Edad preconcepcional (años)	1294	30,76	4,23	219	31,28	4,52	0,094
Consumo de pescado (raciones/semana)	1295	6,37 ^a	1,54	219	6,82 ^a	1,64	0,035
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	1295	2,70 ^a	1,76	219	2,88 ^a	1,83	0,119
Consumo de pescado azul grande (raciones/semana)	1295	1,73 ^a	2,04	219	1,92 ^a	2,11	0,046
Consumo de pescado azul pequeño y mediano (raciones/semana)	1295	0,76 ^a	2,02	219	0,73 ^a	2,16	0,477
PCBs durante la gestación (ng/g lípido)	1097	97,55 ^a	2,02	158	98,66 ^a	1,97	0,850
<i>Características del niño/a al nacimiento</i>							
Semanas de gestación	1295	39,63	1,49	219	39,20	1,93	0,006
Mercurio en sangre de cordón (µg/L)	1029	9,23 ^a	2,19	62	5,64 ^a	2,62	0,000
<i>Características del niño/a a los 4 años</i>							
Edad (años)	1295	4,39	1,04	199	4,42	1,05	0,042
Peso (Kg)	1294	17,93	1,16	194	17,95	1,16	0,916
Talla (cm)	1294	105,64	4,35	194	105,12	4,92	0,124
Z score de peso a los 4 años	1294	0,37	1,04	194	0,35	1,05	0,774
Z score de IMC para la edad	1294	0,57	1,09	194	0,70	1,07	0,113
Mercurio en cabello (µg/g)	976	0,98 ^a	2,42	56	0,88 ^a	2,47	0,416
Presión arterial sistólica, PAS (mmHg)	1295	100,40 ^a	1,15	130	97,52 ^a	1,13	0,021
Presión arterial diastólica, PAD (mmHg)	1295	63,23 ^a	1,23	130	59,77 ^a	1,21	0,003
Consumo de pescado (raciones/semana)	1253	4,39 ^a	1,51	180	4,66 ^a	1,55	0,076
Consumo pescado azul (raciones/semana)	1253	1,52	0,97	180	1,65	1,02	0,044
Consumo pescado azul grande y mediano (raciones/semana)	1253	1,14	0,81	180	1,14	0,80	0,734
Consumo pescado azul pequeño (raciones/semana)	1253	0,38	0,49	180	0,52	0,63	0,022
Ingesta de sodio (g/día)	1253	2,12	0,34	180	2,03	0,43	0,002
Tiempo de sueño (horas/semana)	1295	72,27	6,97	219	73,11	7,31	0,320
Tiempo de pantalla (horas/semana)	1295	10,30	5,94	219	10,78	6,23	0,284
Actividades sedentarias (horas/semana)	1295	9,72	6,06	219	10,17	6,48	0,324

4. RESULTADOS

Variables	POBLACIÓN PARTICIPANTE		POBLACIÓN EXCLUIDA		p-valor ^b		
	N	Media	SD	N		Media	SD
Inactividad (horas/semana)	1273	92,27	10,83	210	94,09	11,77	0,027
Actividad física extraescolar (horas/semana)	1295	9,41	7,11	219	12,10	6,62	0,000

Media: media aritmética; SD: desviación típica (excepto se indique lo contrario).

^a Media geométrica y desviación típica geométrica.

^b Comparación de medias: se aplicó test t de Student a variables normales y al logaritmo de variables log-normales; se aplicó test U-Mann Whitney a variables no normalizables. Se consideró significativo p-valor < 0,05.

Tabla 35. Comparación de las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población participante y excluida de este estudio (variables categóricas).

	PARTICIPANTE		EXCLUIDA		p-valor ^a
	N	%	N	%	
IMC materno preconcepcional					0,035
Menos de 18,5 (bajo peso)	50	3,9	11	5,0	
18,5 - 25 (normal)	886	68,4	133	60,7	
25 - 30 (sobrepeso)	257	19,8	46	21,0	
Más de 30 (obesidad)	102	7,9	29	13,2	
Clase social (CS)					0,321
CS I+II (más alta)	397	30,7	57	26,0	
CS III	348	26,9	59	26,9	
CS IV+V (más baja)	549	42,4	103	47,0	
Nivel de estudios materno					0,184
Primaria o sin estudios	317	24,5	51	23,3	
Secundaria	549	42,5	107	48,9	
Universitarios	426	33,0	61	27,9	
Tabaco en tercer trimestre embarazo					0,286
No	1067	83,3	167	80,3	
Sí	214	16,7	41	19,7	
Trabajo materno durante embarazo					0,001
No	203	15,7	55	25,1	
Sí	1092	84,3	164	74,9	
Embarazo con diabetes					0,525
No/Prediabetes	1021	94,5	184	93,4	
DM gestacional o previa	59	5,5	13	6,6	
PA alta durante gestación					0,320
No	1256	97,5	211	96,3	
Sí	32	2,5	8	3,7	
Zona de residencia					0,006
Rural	101	8,2	6	2,8	
No rural	1137	91,8	205	97,2	
País de origen materno					0,683
España	1196	92,6	201	91,8	
Fuera de España	96	7,4	18	8,2	
Estacionalidad del nacimiento					0,045
Invierno	312	24,1	72	32,9	
Primavera	289	22,3	47	21,5	
Verano	332	25,0	47	21,5	
Otoño	362	28,0	53	24,2	
Nacimiento pretérmino					0,000
No	1235	96,4	198	90,4	
Sí	46	3,6	21	9,6	
Peso al nacer					0,080
<2500 g	57	4,4	17	7,8	
2500 g - 4000g	1172	91,1	194	89,0	
4000 g o más	57	4,4	7	3,2	
Paridad					0,704
0	747	57,8	133	60,7	
1	466	36,0	74	33,8	
≥2	80	6,2	12	5,5	

(Continúa)

4. RESULTADOS

		(Continuación)				p-valor ^a
		SELECCIONADA		EXCLUIDA		
		N	%	N	%	
Estacionalidad medición PA						0,012
	Invierno	355	27,4	59	29,6	
	Primavera	392	30,3	78	39,2	
	Verano	218	16,8	20	10,1	
	Otoño	330	25,5	42	21,1	
Estacionalidad toma de muestra cabello						0,046
	Invierno	359	27,7	75	34,2	
	Primavera	399	30,8	73	33,3	
	Verano	203	15,7	22	10,0	
	Otoño	334	25,8	49	22,4	
IMC para la edad (4 años)						0,166
	normal (<=1)	926	71,6	127	65,5	
	sobrepeso (>1)	242	18,7	47	24,2	
	obesidad (>2)	126	9,7	20	10,3	
Semanas de lactancia materna						0,050
	0	196	15,3	38	18,4	
	>0-16	331	25,8	57	27,5	
	>16-24	199	15,5	42	20,3	
	>24	559	43,5	70	33,8	
Exposición pasiva a tabaco en casa						0,522
	No	952	74,4	154	72,3	
	Sí	328	25,6	59	27,7	
Zona de residencia						0,353
	No rural	1182	93,2	205	94,9	
	Rural	86	6,8	11	5,1	
Situación laboral de la madre						0,961
	No trabaja	374	29,6	61	29,8	
	Trabaja	890	70,4	144	70,2	
Situación laboral del padre						0,428
	No trabaja	126	10,2	17	8,4	
	Trabaja	1113	89,8	186	91,6	
Número de medidas de PA						0,000
	1	874	67,5	175	98,8	
	2	277	21,4	1	0,6	
	3	144	11,1	1	0,6	
Actividad física del niño/a, según padres						0,332
	Sedentario/poco activo	74	5,8	11	5,2	
	Moderadamente activo	438	34,1	61	28,9	
	Bastante activo	560	43,6	106	50,2	
	Muy activo	211	16,4	33	15,6	

Número de casos; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; PA: presión arterial.

^a Comparación de distribuciones: se aplicó test Chi-cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher, considerándose significativo p-valor < 0,05.

4.2.1.5. Correlaciones entre variables.

Los niveles de mercurio prenatal y postnatal se correlacionaron positivamente (r Spearman=0,31, p -valor<0,001). La concentración de PCBs durante la gestación correlacionó mejor con el nivel de mercurio prenatal que con el nivel de mercurio postnatal. En cuanto al consumo de pescado, los niveles prenatales de mercurio correlacionaron mejor con el consumo materno durante la gestación y los niveles postnatales de mercurio correlacionaron mejor con el consumo del niño a los 4 años. La correlación entre el consumo materno de pescado durante la gestación y el consumo de pescado por parte del niño a los 4 años de edad fue baja ($r=0,20$, p -valor<0,001). La correlación entre la PAS y la PAD fue considerable ($r=0,70$, p -valor<0,001). La correlación de los niveles de mercurio con la PAS y la PAD fue negativa y débil (*Tabla 36*).

Tabla 36. Correlaciones de Spearman entre biomarcadores (mercurio y PCBs), variables de consumo de pescado y presión arterial a los 4 años.

	Prenatal					Postnatal (4 años)							
	Hg sangre cordón	PCBs	Pescado (madre) total	Pescado (madre) azul	Pescado (madre) azul G	Hg cabello	Pescado (niño/a) total	Pescado (niño/a) azul	Pescado (niño/a) azul GM	Pescado (niño/a) azul P	PAS	PAD	
<i>Prenatal</i>													
Hg en sangre de cordón	1												
PCBs	0,34 [†]	1											
Pescado (madre) total	0,36 [†]	0,09 ^{**}	1										
Pescado (madre) azul	0,37 [†]	0,13 [†]	0,79 [†]	1									
Pescado (madre) azul G	0,35 [†]	0,11 [†]	0,69 [†]	0,90 [†]	1								
Pescado (madre) azul PM	0,18 [†]	0,13 [†]	0,45 [†]	0,55 [†]	0,18 [†]	1							
<i>Postnatal (4 años)</i>													
Hg en cabello	0,31 [†]	0,21 [†]	0,09 ^{**}	0,10 ^{**}	0,12 [†]	0,04	1						
Pescado (niño/a) total	0,10 ^{**}	-0,02	0,20 [†]	0,17 [†]	0,15 [†]	0,12 [†]	0,36 [†]	1					
Pescado (niño/a) azul	0,20 [†]	0,13 [†]	0,13 [†]	0,15 [†]	0,14 [†]	0,10 [†]	0,42 [†]	0,57 [†]	1				
Pescado (niño/a) azul GM	0,20 [†]	0,11 [†]	0,08 ^{**}	0,12 [†]	0,12 [†]	0,06 [*]	0,46 [†]	0,49 [†]	0,85 [†]	1			
Pescado (niño/a) azul P	0,09 ^{**}	0,12 [†]	0,11 [†]	0,09 ^{**}	0,05	0,14 [†]	0,16 [†]	0,27 [†]	0,49 [†]	0,12 [†]	1		
PAS	-0,06	-0,07 [*]	-0,05	-0,04	-0,03	-0,02	-0,06 [*]	-0,02	-0,07 [*]	-0,06 [*]	-0,06 [*]	1	
PAD	-0,05	-0,07 [*]	-0,05	-0,07 [*]	-0,05	-0,03	-0,02	0,01	-0,05	-0,04	-0,03	0,70 [†]	1

Hg: mercurio; PCBs: bifenilos policlorados; G: grande; PM: pequeño y mediano; GM: grande y mediano; P: pequeño; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

* p-valor<0,05

** p-valor<0,01

† p-valor<0,001

4.2.2. Análisis bivariante, ajustado por cohorte.

Se evaluaron los niveles de mercurio, prenatal y postnatal, y la presión arterial (sistólica y diastólica) según las características descriptivas de la población en estudio.

Tal y como se describió en el apartado 4.2.1. “Descripción de las características de la población participante”, los niveles de mercurio, la presión arterial y las características de la población variaron en función de la cohorte. Con el fin de eliminar esta fuente de variabilidad de los análisis bivariantes efectuados, la variable “**cohorte**” se introdujo como **variable de control** adicional en cada uno de los análisis realizados. De este modo, se tuvo la garantía de que aquellos cambios detectados en la regresiones de las variables de exposición (mercurio prenatal y mercurio postnatal) y variables resultado (PAS y PAD) según cada característica de la población no eran resultado de su distribución en cada cohorte, sino a la característica analizada. Este procedimiento, habitual en los estudios multicéntricos, pretende eliminar la variabilidad debida a la distribución en cada centro o cohorte.

4.2.2.1. Niveles de mercurio prenatal, según características de las madres gestantes y de su descendencia al nacimiento.

La concentración de mercurio en sangre de cordón según las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de las madres gestantes y su descendencia participantes en el estudio (ajustada por cohorte) se muestra en las *Tablas 37 y 38*.

La concentración de mercurio en sangre de cordón estuvo directamente asociada con el consumo de pescado, consumo de pescado azul, consumo de pescado azul grande, consumo de pescado azul pequeño y mediano de las madres gestantes. Del mismo modo, también se asoció con la edad materna preconcepcional (*Tabla 37*).

Tabla 37. Cambio en el nivel de mercurio prenatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de las madres gestantes participantes en el estudio, controlando por cohorte (variables cuantitativas).

Características de la madre gestante	Nivel de mercurio en sangre de cordón (µg/L) ^a			
	% cambio ^b	IC95% ^b		p-valor ^b
Edad preconcepcional (años)	2,68	1,53	3,85	0,000
Consumo de pescado (raciones/semana)	8,79	7,05	10,56	0,000
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	15,95	12,88	19,10	0,000
Consumo de pescado azul grande (raciones/semana)	18,94	15,09	22,92	0,000
Consumo de pescado azul pequeño y mediano (raciones/semana)	19,09	11,57	27,11	0,000

^a Variable log-normal.

^b Regresión lineal múltiple: previa transformación logarítmica de la variable “nivel de mercurio en sangre de cordón”. % de cambio = $(2^{\beta}-1)*100$, siendo β =coeficiente de regresión. IC95%: intervalo de confianza del % cambio al 95%.

Se encontraron asociaciones significativas entre la concentración de mercurio en sangre de cordón y las siguientes variables: nivel de estudios materno, clase social, país de origen materno, trabajo materno durante el embarazo y la estacionalidad en el nacimiento. Los niños y niñas cuyas madres tenían un mayor nivel educativo, pertenecían a una clase social más alta y trabajaron durante el embarazo presentaron mayores niveles de mercurio en sangre de cordón. También aquellos cuyas madres eran españolas y los que nacieron en verano tuvieron niveles más altos de mercurio en sangre de cordón (*Tabla 38*).

Tabla 38. Cambio en el nivel de mercurio prenatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, controlando por cohorte (variables categóricas).

	N	%	Nivel de mercurio en sangre de cordón (µg/L) ^a			p-valor ^c
			% cambio ^b	IC95% ^b		
IMC materno preconcepcional						0,536
Menos de 18,5 (bajo peso)	38	3,7	ref			
18,5 - 25 (normal)	703	68,3	14,32	-10,66	46,30	
25 - 30 (sobrepeso)	212	20,6	15,91	-10,70	50,46	
Más de 30 (obesidad)	76	7,4	4,64	-22,04	40,44	
Clase social (CS)						0,001
CS I+II (más alta)	316	30,7	ref			
CS III	273	26,6	-2,89	-14,00	9,65	
CS IV+V (más baja)	439	42,7	-17,81	-26,27	-8,38	
Nivel de estudios materno						0,001
Primaria o sin estudios	251	24,4	ref			
Secundaria	427	41,6	9,26	-2,85	22,89	
Universitarios	349	34,0	26,43	11,78	43,01	
Tabaco en tercer trimestre embarazo						0,224
No	856	84,3	ref			
Sí	160	15,7	-7,61	-18,68	4,97	
Trabajo materno durante el embarazo						0,002
No	164	15,9	ref			
Sí	865	84,1	22,14	7,59	38,64	
Domicilio durante la gestación						0,519
Rural	69	6,9	ref			
No rural	934	93,1	-6,06	-22,35	13,64	
País de origen materno						0,000
España	952	92,8	ref			
Fuera de España	74	7,2	-33,75	-44,55	-20,84	
Estacionalidad del nacimiento						0,003
Invierno	249	24,2	Ref			
Primavera	231	22,4	12,18	-1,97	28,37	
Verano	267	25,9	27,25	11,78	44,85	
Otoño	282	27,4	19,26	4,94	35,53	
Sexo de la descendencia						0,276
Niña	479	46,6	ref			
Niño	550	53,4	5,26	-4,02	15,44	
Paridad						0,079
0	608	59,2	ref			
1	358	34,9	-2,52	-11,66	7,56	
2	61	5,9	-20,37	-34,70	-2,89	

N: número de casos; IMC: índice de masa corporal; IC95%: intervalo de confianza del % cambio al 95%.

^a Variable con distribución no normal. Variable log-normal.

^b Regresión lineal múltiple, previa transformación logarítmica de la variable "nivel de mercurio en sangre de cordón". % de cambio = $(\exp(\beta)-1)*100$, siendo β =coeficiente de regresión.

^c Test ANOVA para comparación de grupos.

4.2.2.2. Niveles de mercurio postnatal, según características de las madres gestantes y de su descendencia.

La concentración de mercurio en cabello a los 4 años según las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población en estudio (ajustando por cohorte), se muestra en las *Tablas 39 y 40*.

Se encontró una asociación significativa positiva entre el nivel de mercurio en cabello a los 4 años y el nivel de mercurio en sangre de cordón. Se encontró una asociación inversa significativa entre el nivel de mercurio postnatal y la edad del niño, de modo que a mayor edad del niño, menor concentración de mercurio en cabello. Mayor consumo de pescado, de cualquier tipo (total o azul, grande y mediano, o pequeño) se asoció a mayores niveles de mercurio en cabello a los 4 años (*Tabla 39*).

Tabla 39. Cambio en el nivel de mercurio postnatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, controlando por cohorte (variables cuantitativas).

	Nivel de mercurio en cabello a los 4 años ($\mu\text{g/g}$) ^a			
	% cambio ^b	IC95% ^b		p-valor ^b
Edad materna preconcepcional (años)	0,83	-0,48	2,16	0,215
Mercurio en sangre de cordón ($\mu\text{g/L}$)	2,41	1,74	3,09	0,000
Edad (años)	-41,82	-58,62	-18,20	0,002
Talla (cm)	-0,28	-1,55	1,00	0,665
Peso (Kg)	-1,17	-3,13	0,84	0,252
Z score de peso	-0,99	-6,10	4,40	0,714
Z score de IMC para la edad	-2,17	-6,99	2,90	0,395
Consumo de pescado (raciones/semana)	18,60	15,26	22,03	0,000
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	40,26	32,05	48,99	0,000
Consumo de pescado azul grande y mediano (rac/sem)	50,82	40,69	61,69	0,000
Consumo de pescado azul pequeño (raciones/semana)	16,81	1,62	34,26	0,029

^a Variable con distribución no normal. Variable log-normal.

^b Regresión lineal múltiple: previa transformación logarítmica de la variable "nivel de mercurio en sangre de cordón". % de cambio = $(2^{\beta}-1)*100$, siendo β =coeficiente de regresión. IC95%: intervalo de confianza del % cambio al 95%.

Tabla 40. Cambio en el nivel de mercurio postnatal según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, controlando por cohorte (variables categóricas).

		Nivel de mercurio en cabello a los 4 años (µg/g) ^a		
		% cambio ^b	IC95% ^b	p-valor ^c
IMC materno preconcepcional				0,020
	Menos de 18,5 (bajo peso)	ref		
	18,5 - 25 (normal)	25,52	-4,98 65,80	
	25 - 30 (sobrepeso)	11,34	-17,36 50,00	
	Más de 30 (obesidad)	-3,47	-30,64 34,33	
Clase social (CS)				0,000
	CS I+II (más alta)	ref		
	CS III	-17,26	-28,23 -4,62	
	CS IV+V (más baja)	-30,17	-38,68 -20,48	
Nivel de estudios materno				0,000
	Primaria o sin estudios	ref		
	Secundaria	18,87	3,97 35,90	
	Universitarios	45,40	25,92 67,88	
Tabaco en tercer trimestre embarazo				0,001
	No	ref		
	Sí	-21,54	-32,19 -9,23	
Trabajo materno durante el embarazo				0,089
	No	ref		
	Sí	15,33	-2,16 35,96	
Domicilio durante la gestación				0,143
	Rural	ref		
	No rural	16,15	-4,95 41,92	
País de origen materno				0,003
	España	ref		
	Fuera de España	-25,51	-38,52 -9,74	
Sexo de la descendencia				0,230
	Niña	ref		
	Niño	-6,50	-16,23 4,35	
Paridad				0,000
	0	ref		
	1	-25,20	-33,33 -16,08	
	2	-22,50	-38,06 -3,05	
Semanas de lactancia materna				0,109
	0	ref		
	>0-16	15,59	-4,77 40,31	
	>16-24	29,89	4,93 60,77	
	>24	19,23	-0,27 42,55	
Exposición pasiva a tabaco				0,025
	No	ref		
	Sí	-13,18	-23,30 -1,73	
Domicilio a los 4 años				0,094
	No rural	ref		
	Rural	-21,68	-41,16 4,25	
Situación laboral madre (4 años)				0,033
	No	ref		
	Sí	14,44	1,07 29,58	

(Continúa)

(Continuación)

		Nivel de mercurio en cabello a los 4 años ($\mu\text{g/g}$) ^a			
		% cambio ^b	IC95% ^b		p-valor ^c
Situación laboral padre (4 años)					0,392
	No	ref			
	Sí	8,45	-9,96	30,64	
IMC para la edad					0,078
	normal (≤ 1)	ref			
	sobrepeso (>1)	6,42	-7,70	22,71	
	obesidad (>2)	-17,05	-31,40	0,29	
Estacionalidad toma de muestra cabello					0,301
	Invierno	ref			
	Primavera	2,09	-11,84	18,22	
	Verano	14,78	-3,18	36,06	
	Otoño	10,52	-5,08	28,67	

IMC: índice de masa corporal; IC95%: intervalo de confianza del % cambio al 95%.

^a Variable con distribución no normal. Variable log-normal.

^b Regresión lineal múltiple, previa transformación logarítmica de la variable "nivel de mercurio en sangre de cordón". % de cambio = $(2^{\beta}-1)*100$, siendo β =coeficiente de regresión.

^c Comparación de grupos mediante test ANOVA.

Los niveles de mercurio en cabello fueron menores con el aumento del índice de masa corporal de las madres. Se encontró una concentración significativamente mayor de mercurio en cabello en hijos de madres universitarias en comparación con hijos de madres con un menor nivel educativo. Niños pertenecientes a mayor clase social tuvieron mayores concentraciones de mercurio postnatal, así como aquellos cuyas madres estaban trabajando cuando los niños tenían 4 años. Los hijos de madres españolas tuvieron mayores concentraciones de mercurio en cabello en comparación con hijos de madres extranjeras. Los niños cuyas madres fumaron durante la gestación, así como aquellos niños de 4 años con exposición pasiva a humo de tabaco, presentaron menores niveles de mercurio en cabello. Los niños de madres primíparas presentaron niveles más altos de mercurio en cabello a los 4 años (Tabla 40).

4.2.2.3. Presión arterial a los 4 años, según características de la madre gestante y de su descendencia.

La presión arterial (sistólica y diastólica) de los niños y niñas a los 4 años según las características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la población en estudio (ajustando por cohorte), se muestra en las Tablas 41 y 42.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles de mercurio en sangre de cordón y la presión arterial (sistólica y diastólica) en niños a los 4 años. Se observó una tendencia a una asociación inversa, sin llegar a la significación estadística, entre los niveles de mercurio en cabello y la presión arterial sistólica a los 4 años (*Tabla 41*).

Mayores niveles de PCB durante la gestación, ajustados por lípidos, se asociaron significativamente con menor presión arterial sistólica, observándose la misma tendencia en la presión arterial diastólica, aunque sin llegar a la significación. Sin alcanzar la significación estadística, la misma tendencia a una asociación inversa se encontró entre la presión arterial y los niveles de PCB crudos durante la gestación (*Tabla 41*).

Mayores tallas y pesos en niños se asociaron significativamente con mayores niveles de presión arterial, sistólica y diastólica. En cuanto a la dieta, niños con mayores ingestas de sodio mostraron mayores niveles de presión arterial sistólica y diastólica a los 4 años. No se encontraron asociaciones significativas con el resto de variables de dieta estudiadas, tanto materna como del niño, así como tampoco con las variables descriptivas del sedentarismo, actividad, tiempo de pantallas y tiempo de sueño de los niños a los 4 años (*Tabla 41*).

El sobrepeso y la obesidad se asociaron directamente con mayores niveles de presión arterial sistólica y diastólica. Los niños cuya presión arterial fue medida en verano presentaron valores significativamente más bajos de PAS y de PAD que aquellos a los que les fue medida en otras estaciones del año (*Tabla 42*).

Tabla 41. Cambio en la presión arterial según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, ajustando por cohorte (variables cuantitativas).

Variables	Presión Arterial Sistólica, PAS ^o (mmHg)			Presión Arterial Diastólica, PAD ^o (mmHg)		
	% cambio ^b	IC95%	p-valor	% cambio ^b	IC95%	p-valor
<i>Características de la madre gestante</i>						
Edad preconcepcional (años)	-0,11	-0,28 0,07	0,243	-0,12	-0,39 0,15	0,385
Consumo de pescado (raciones/semana)	-0,07	-0,34 0,20	0,614	-0,17	-0,58 0,24	0,417
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	-0,15	66,36 0,30	0,509	-0,50	15,72 0,17	0,146
Consumo de pescado azul grande (raciones/semana)	-0,13	-0,69 0,42	0,637	-0,42	-1,26 0,42	0,323
Consumo de pescado azul pequeño y mediano (raciones/semana)	-0,31	-1,30 0,68	0,505	-1,11	-2,59 0,38	0,144
PCBs durante la gestación (ng/g lípido)	-0,01	-0,02 0,00	0,050	-0,01	-0,03 0,00	0,070
<i>Características del niño/a al nacimiento</i>						
Mercurio en sangre de cordón (µg/L)	-0,07	-0,15 0,02	0,116	-0,10	-0,23 0,03	0,147
Semanas de gestación	-0,09	-0,59 0,42	0,732	-0,09	-0,84 0,67	0,820
Peso al nacer (gramos)	0,00	0,00 0,00	0,524	0,00	0,00 0,00	0,138
<i>Características del niño/a a los 4 años</i>						
Mercurio en cabello (µg/g)	-0,52	-1,10 0,06	0,079	-0,51	-1,37 0,37	0,256
Edad (años)	2,41	-1,72 6,72	0,257	5,36	-1,02 12,14	0,101
Talla (cm)	0,35	0,18 0,52	0,000	0,31	0,05 0,57	0,020
Peso (kg)	0,71	0,44 0,99	0,000	0,63	0,22 1,05	0,003
Z score de peso	1,82	1,10 2,55	0,000	1,53	0,43 2,64	0,006
Z score de IMC para la edad	1,43	0,74 2,12	0,000	1,23	0,19 2,28	0,021
Consumo de pescado (raciones/semana)	-0,07	-0,47 0,34	0,750	0,25	-0,36 0,88	0,420
Consumo de pescado azul (raciones/semana)	-0,52	-1,31 0,27	0,197	-0,55	-1,74 0,66	0,374
Consumo de pescado azul grande y mediano (raciones/semana)	-0,65	-1,59 0,29	0,175	-0,81	-2,23 0,62	0,264
Consumo de pescado azul pequeño (raciones/semana)	-0,25	-1,87 1,40	0,766	0,14	-2,33 2,66	0,914
Ingesta de sodio (g/día)	3,08	0,75 5,47	0,009	5,44	1,83 9,17	0,003
Tiempo de sueño (horas/semana)	0,09	-0,02 0,19	0,121	0,10	-0,06 0,26	0,235
Tiempo de pantalla (horas/semana)	-0,01	-0,14 0,11	0,843	0,00	-0,19 0,19	0,988
Actividades sedentarias (horas/semana)	0,03	-0,09 0,16	0,596	0,05	-0,14 0,24	0,601

Variables	Presión Arterial Sistólica, PAS ^a (mmHg)		Presión Arterial Diastólica, PAD ^a (mmHg)			
	% cambio ^b	IC95%	p-valor	% cambio ^b	IC95%	p-valor
Inactividad (horas/semana)	0,04	-0,03 0,11	0,218	0,07	-0,03 0,18	0,183
Actividad física extraescolar (horas/semana)	0,03	-0,09 0,15	0,622	0,04	-0,13 0,22	0,625

^a Variables con distribución no normal. Variables log-normales.

^b Regresión lineal múltiple: previa transformación logarítmica de las variables PAS y PAD. % de cambio = $(2^{\beta} - 1) * 100$, siendo β = coeficiente de regresión. IC95%: intervalo de confianza del % cambio al 95%.

Tabla 42. Cambios en la presión arterial según características constitucionales, sociodemográficas y ambientales de la madre gestante y de su descendencia, ajustando por cohorte (variables categóricas).

Variables	Presión Arterial Sistólica, PAS ^a (mmHg)			Presión Arterial Diastólica, PAD ^a (mmHg)		
	% cambio ^b	IC95% ^b	p-valor ^c	% cambio ^b	IC95% ^b	p-valor ^c
<i>Características de la madre gestante</i>						
IMC materno preconcepcional			0,897			0,415
Menos de 18,5 (bajo peso)	ref			ref		
18,5 - 25 (normal)	1,11	-2,78 5,16		-1,22	-6,91 4,81	
25 - 30 (sobrepeso)	0,70	-3,41 4,99		-3,21	-9,12 3,09	
Más de 30 (obesidad)	1,56	-3,06 6,40		-3,27	-9,84 3,79	
Clase social (CS)			0,358			0,085
CS I+II (más alta)	ref			ref		
CS III	-0,15	-2,11 1,85		-1,64	-4,54 1,35	
CS IV+V (más baja)	1,04	-0,74 2,86		1,51	-1,19 4,28	
Nivel de estudios materno			0,686			0,882
Primaria o sin estudios	ref			ref		
Secundaria	0,22	-1,67 2,15		0,60	-2,26 3,54	
Universitarios	-0,54	-2,53 1,49		0,02	-2,98 3,12	
Domicilio durante la gestación			0,488			0,819
Rural	ref			ref		
No rural	1,03	-1,86 4,01		0,51	-3,82 5,04	
País de origen materno			0,253			0,385
España	ref			ref		
Fuera de España	1,68	-1,19 4,64		1,94	-2,38 6,45	
Tabaco en tercer trimestre embarazo			0,156			0,899
No	ref			ref		
Sí	1,48	-0,56 3,56		-0,20	-3,21 2,91	
Presión arterial alta durante la gestación			0,839			0,863
No	ref			ref		
Sí	0,50	-4,24 5,47		-0,64	-7,64 6,89	

(Continúa)

(Continuación)

		Presión Arterial Sistólica, PAS ^a (mmHg)		Presión Arterial Diastólica, PAD ^a (mmHg)			
		% cambio ^b	IC95% ^b	% cambio ^b	IC95% ^b	p-valor ^c	
Trabajo materno durante el embarazo		No	ref	ref	ref	0,393	
		Sí	0,12	-1,94	2,23	-1,76	4,62
Características del niño/a al nacimiento							
Sexo		Niña	ref			0,618	
		Niño	-0,38	-1,86	1,12	-3,82	0,64
Paridad		0	ref			0,589	
		1	-0,14	-1,71	1,47	-3,32	1,45
		2	-1,65	-4,73	1,52	-7,24	2,11
Nacimiento pretérmino		No	ref			0,504	
		Sí	1,39	-2,64	5,59	-5,93	6,33
Peso al nacer		<2500 g	ref			0,345	
		2500 g - 4000g	-2,63	-6,12	0,99	-5,71	5,33
		4000 g o más	-3,02	-7,79	1,99	-10,95	3,75
Características del niño/a a los 4 años							
Semanas de lactancia materna		0	ref			0,831	
		>0-16	-0,83	-3,22	1,61	-4,84	2,44
		>16-24	-0,54	-3,21	2,21	-3,56	4,73
		>24	-0,03	-2,29	2,28	-3,02	3,93
Exposición pasiva a tabaco en casa		No	ref			0,806	
		Sí	0,22	-1,52	1,98	-2,59	2,68

(Continúa)

4. RESULTADOS

(Continuación)

	Presión Arterial Sistólica, PAS ^a (mmHg)		Presión Arterial Diastólica, PAD ^a (mmHg)			
	% cambio ^b	IC95% ^b	p-valor ^c	% cambio ^b	IC95% ^b	p-valor ^c
Domicilio a los 4 años			0,518			0,469
	ref			ref		
Rural	1,02	-2,05 4,20		1,74	-2,90 6,60	0,125
Situación laboral de la madre			0,512			
	ref			ref		
No trabaja	0,56	-1,11 2,25		1,99	-0,55 4,60	0,095
Trabaja			0,307			
	ref			ref		
No trabaja	-1,31	-3,79 1,22	0,001	-3,22	-6,87 0,57	0,068
Trabaja						
	ref			ref		
normal (<=1)						
sobrepeso (>1)	2,57	0,61 4,58		2,48	-0,49 5,53	
obesidad (>2)	4,00	1,38 6,68		3,80	-0,14 7,89	
Actividad física del niño/a, según padres			0,673			0,506
	ref			ref		
Sedentario/poco activo						
Moderadamente activo	0,34	-3,02 3,81		-0,12	-5,14 5,16	
Bastante activo / Muy activo	0,98	-2,28 4,35		-1,49	-6,26 3,52	
Estacionalidad medición PA (4 años)			0,002			0,005
	ref			ref		
Invierno						
Primavera	-1,78	-3,69 0,18		-3,11	-5,96 -0,18	
Verano	-4,44	-6,63 -2,19		-6,00	-9,25 -2,63	
Otoño	-2,33	-4,21 0,30		-1,44	-4,45 1,68	

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; IC95%: intervalo de confianza del % cambio al 95%.

^a Variables con distribución no normal. Variables log-normales.

^b Regresión lineal múltiple, previa transformación logarítmica de las variables "PAS" y "PAD". % de cambio = $(2^{\beta}-1)*100$, siendo β =coeficiente de regresión.

^c Modelo ANOVA para comparación de grupos.

4.2.3. Factores relacionados con la presión arterial.

Los factores relacionados con la PAS y con la PAD se muestran en la *Tabla 43*. La cohorte y la estacionalidad de medición de la presión arterial se asociaron significativamente ($p\text{-valor}<0,05$) con la PAS y con la PAD. Se encontró menor presión arterial en aquellas mediciones efectuadas en verano. Las mediciones efectuadas en la cohorte de Asturias fueron, en conjunto, las más bajas y en la cohorte de Valencia las más altas. Los niños con mayor ingesta de sodio tuvieron mayor PAS y PAD, con un nivel de significación entre 0,05 y 0,10.

También se asociaron de forma positiva y significativamente con la PAS, aunque no con la PAD, la talla y el índice de masa corporal para la edad del niño. La edad y el sexo, en cambio, no se asociaron significativamente con PAS ni con PAD.

La PAS y la PAD no se relacionaron con otros factores estudiados, como el tiempo de sueño, la inactividad física, la situación laboral de la madre y del padre a los 4 años, la presión arterial alta durante la gestación y el consumo de tabaco durante el tercer trimestre de embarazo.

Debido a la fuerte evidencia bibliográfica que relaciona estos factores con la presión arterial en edad pediátrica (Flynn et al., 2017; Friedemann et al., 2012; Lurbe et al., 2016), las variables edad, sexo, talla e IMC para la edad se mantuvieron en los modelos basales de PAS y de PAD, pese a que no todas se asociaron significativamente con la PAS y con la PAD.

Tabla 43. Factores relacionados con la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en la población en estudio (N=1252). Modelos basales de PAS y de PAD.

Variables	Presión arterial sistólica, PAS			Presión arterial diastólica, PAD		
	β	IC95%	p-valor	β	IC95%	p-valor
Edad (años)	-0,0151	-0,0816 0,0514	0,656	0,0255	-0,0759 0,1270	0,621
Talla a los 4 años (cm)	0,0039	0,0012 0,0066	0,005	0,0031	-0,0110 0,0072	0,149
Z score de IMC para la edad	0,0154	0,0051 0,0258	0,004	0,0121	-0,0037 0,0279	0,134
Ingesta de sodio (g/día)	0,0347	-0,0051 0,0744	0,087	0,0576	-0,0030 0,1182	0,062
Sexo						
	Niña	Ref.		Ref.		
	Niño	-0,0106	0,345	-0,0265	-0,0603 0,0072	0,123
Cohorte						
	Asturias	Ref.		Ref.		
	Sabadell	0,0469	0,013	0,0740	0,0174 0,1306	0,010
	Valencia	0,0555	<0,001	0,0868	0,0405 0,1331	<0,001
Estacionalidad medición PA a los 4 años						
	Invierno	Ref.		Ref.		
	Primavera	-0,0191	0,194	-0,0401	-0,0842 0,0039	0,074
	Verano	-0,0604	0,000	-0,0801	-0,1319 -0,0284	0,002
	Otoño	-0,0319	0,037	-0,0132	-0,0589 0,0325	0,572

PA: presión arterial; β : coeficiente de regresión. PAS variable \log_2 -transformada. Ref.: categoría de referencia.
 Coeficiente de determinación $R^2 = 0,0451$ (modelo basal PAS), $R^2 = 0,0352$ (modelo basal de PAD).

4.2.4. Exposición prenatal a mercurio y presión arterial a los 4 años.

4.2.4.1. Mercurio prenatal y presión arterial sistólica (PAS) a los 4 años.

En el modelo multivariante (modelo 1) construido incorporando la variable “mercurio prenatal” al modelo basal de PAS, se encontró una relación negativa, no significativa, entre la exposición a mercurio prenatal y la PAS a los 4 años (*Tabla 44*).

Tabla 44. Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio prenatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=991).

Variables	Presión arterial sistólica, PAS				
	β	IC95%		p-valor	
Mercurio en sangre de cordón ($\mu\text{g/L}$)	-0,0096	-0,0210	0,0018	0,100	
Edad (años)	-0,0206	-0,0932	0,0521	0,579	
Talla a los 4 años (cm)	0,0039	0,0008	0,0070	0,013	
Z score de IMC para la edad	0,0117	0,0002	0,0232	0,046	
Ingesta de sodio (g/día)	0,0211	-0,0242	0,0664	0,361	
Sexo	Niña	Ref.			
	Niño	-0,0072	-0,0324	0,0180	0,576
Cohorte	Asturias	Ref.			
	Sabadell	0,0494	0,0076	0,0912	0,021
	Valencia	0,0602	0,0276	0,0929	0,000
Estacionalidad medición PA a los 4 años	Invierno	Ref.			
	Primavera	-0,0199	-0,0526	0,0128	0,232
	Verano	-0,0423	-0,0815	-0,0031	0,034
	Otoño	-0,0237	-0,0572	0,0099	0,167

PAS y mercurio prenatal: variables \log_2 -transformadas. R^2 del modelo=0,0411.

β : coeficiente de regresión; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; Ref.: categoría de referencia.

A continuación se comprobó el posible efecto confusor de diferentes variables relacionadas con mercurio prenatal y con la PAS, incorporándolas en el modelo 1 multivariante presentado en la *Tabla 44*. Estos nuevos modelos multivariantes, junto al modelo 1, se presentan en la *Tabla 45*.

Tabla 45. Relación entre mercurio prenatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

Modelos Hg prenatal	Presión arterial sistólica, PAS					
	N	β	IC95%		p-valor	% cambio en β
Modelo 1	991	-0,0096	-0,0210	0,0018	0,100	Ref.
Modelo 2	991	-0,0098	-0,0218	0,0023	0,114	-1,6
Modelo 3	991	-0,0082	-0,0203	0,0039	0,185	14,7
Modelo 4	814	-0,0001	-0,0140	0,0138	0,989	99,0

PAS y mercurio prenatal: variables \log_2 -transformadas.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg prenatal, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PAS por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg prenatal.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 1 (modelo de referencia, Ref.)

Modelo 1: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 2: modelo 1 + consumo materno de pescado total

Modelo 3: modelo 1 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano

Modelo 4: Modelo 3 + PCBs durante gestación

La relación entre mercurio prenatal y PAS a los 4 años no fue estadísticamente significativa en ninguno de los modelos testados. La relación negativa entre mercurio prenatal y PAS a los 4 años observada en el modelo 1 se debilitó al ajustar por consumo materno de pescado azul (modelo 3) y desapareció al ajustar adicionalmente por PCBs durante la gestación (modelo 4). El modelo 4 se construyó con un 82% (N=814) de los datos disponibles para los modelos 1 a 3. Sin embargo, el cambio en el coeficiente no se debió a esta reducción de la muestra: restringiendo el modelo 1 a los 814 casos con PCBs, el porcentaje de cambio en el coeficiente sería del 98%, muy similar al anterior.

4.2.4.2. Mercurio prenatal y presión arterial diastólica (PAD) a los 4 años.

En el modelo multivariante (modelo 1) construido incorporando la variable “mercurio prenatal” al modelo basal de PAD, se encontró una relación negativa, no significativa, entre la exposición prenatal a mercurio y la PAD a los 4 años (*Tabla 46*).

Se comprobó el posible efecto confusor de distintas variables relacionadas con mercurio prenatal y con la PAD, incorporándolas al modelo 1 multivariante presentado en la *Tabla 46*. Los nuevos modelos multivariantes, junto al modelo 1, se presentan en la *Tabla 47*.

Tabla 46. Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio prenatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=991).

Variables	Presión arterial diastólica, PAD			
	β	IC95%		p-valor
Mercurio en sangre de cordón ($\mu\text{g/L}$)	-0,0089	-0,0266	0,0089	0,328
Edad (años)	0,0187	-0,0943	0,1317	0,704
Talla a los 4 años (cm)	0,0036	-0,0012	0,0085	0,125
Z score de IMC para la edad	0,0055	-0,0123	0,0233	0,575
Ingesta de sodio (g/día)	0,0295	-0,0409	0,1000	0,411
Sexo				
	Niña	Ref.		
	Niño	-0,0162	-0,0554 0,0230	0,417
Cohorte				
	Asturias	Ref.		
	Sabadell	0,0851	0,0201 0,1501	0,010
	Valencia	0,0988	0,0480 0,1496	0,000
Estacionalidad medición PA a los 4 años				
	Invierno	Ref.		
	Primavera	-0,0436	-0,0944 0,0072	0,093
	Verano	-0,0579	-0,1189 0,0031	0,063
	Otoño	-0,0027	-0,0549 0,0495	0,918

PAD y mercurio prenatal: variables \log_2 -transformadas. R^2 del modelo=0,0387.

β : coeficiente de regresión; IMC: índice de masa corporal; Ref.: categoría de referencia.

Tabla 47. Relación entre mercurio prenatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

Modelos Hg prenatal	Presión arterial diastólica, PAD					
	N	β	IC95%		p-valor	% cambio en β
Modelo 1	991	-0,0089	-0,0267	0,0089	0,328	Ref.
Modelo 2	991	-0,0069	-0,0257	0,0119	0,472	22,3
Modelo 3	991	-0,0044	-0,0232	0,0145	0,650	50,9
Modelo 4	814	0,0040	-0,0175	0,0255	0,716	144,9

PAD y mercurio prenatal: variables \log_2 -transformadas.

β : coeficiente de regresión de $\log_2\text{Hg}$ prenatal, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en $\log_2\text{PAD}$ por incremento en 1 unidad en $\log_2\text{Hg}$ prenatal.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 1 (modelo de referencia, Ref.).

Modelo 1: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 2: modelo 1 + consumo materno de pescado total

Modelo 3: modelo 1 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano

Modelo 4: Modelo 3 + PCBs durante gestación

La relación entre mercurio prenatal y PAD a los 4 años no fue estadísticamente significativa en ninguno de los modelos testados. Esta relación negativa y no significativa observada en el modelo 1, se debilitó al ajustar por consumo materno de pescado total (modelo 2) y por pescado azul (modelo 3), convirtiéndose en positiva al ajustar adicionalmente por PCBs

durante la gestación (modelo 4). El modelo ajustado por consumo materno de pescado azul y PCBs totales durante la gestación (modelo 4) se construyó con un 82% (N=814) de los datos disponibles para los modelos 1, 2 y 3. Sin embargo, el cambio en el coeficiente no se debió a esta reducción de la muestra: restringiendo el modelo 1 a los 814 casos con PCBs, el porcentaje de cambio en el coeficiente sería del 170,9%, similar al anterior.

En cuanto a las posibles variables confusoras, en los modelos construidos para evaluar la relación entre mercurio prenatal y presión arterial sistólica y diastólica (*Tablas 45 y 47* respectivamente), el consumo materno de pescado azul grande se relacionó de forma negativa no significativa con la PAS y con la PAD. En cambio, el consumo materno de pescado total, así como el consumo materno de pescado azul pequeño y mediano no mostraron tendencias similares en su relación con la PAS y con la PAD. La exposición prenatal a PCBs se relacionó de forma negativa con la presión arterial, significativamente con la PAS y sin alcanzar la significación estadística con la PAD (*Tabla 48*). Las asociaciones del resto de covariables fueron similares a las observadas en los modelos basales de PAS y de PAD descritos en la *Tabla 43*.

Tabla 48. Relación de las covariables con la presión arterial en los modelos de asociación entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial.

Covariables	Presión arterial sistólica, PAS				Presión arterial diastólica, PAD			
	Modelo 1 (N=991)	Modelo 2 (N=991)	Modelo 3 (N=991)	Modelo 4 (N=814)	Modelo 1 (N=991)	Modelo 2 (N=991)	Modelo 3 (N=991)	Modelo 4 (N=814)
Mercurio en sangre de cordón	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Edad								
Talla	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*				(+) [†]
IMC para la edad	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*				
Ingesta de sodio								
Sexo masculino								
Cohorte: Valencia	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*
Estacionalidad de medición de PA: verano	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
Consumo materno de pescado total		(+)				(-)		
Consumo materno de pescado azul G			(-)	(-)		(-)	(-)	(-)
Consumo materno de pescado azul PM			(+)	(+)		(-)	(-)	(-)
PCBs durante la gestación				(-)*				(-)

PA: presión arterial; IMC: índice de masa corporal; PCB: bifenilos policlorados; G: grande; PM: pequeño y mediano.

Modelo 1: ajustado por edad, talla, IMC para la edad, sexo, cohorte, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Relación negativa (-) o positiva (+). Se consideró asociación significativa (*) si p-valor <0,05 y marginalmente significativa (†) si 0,05 < p-valor < 0,10.

4.2.5. Exposición postnatal a mercurio y presión arterial a los 4 años.

4.2.5.1. Mercurio postnatal y presión arterial sistólica (PAS) a los 4 años.

En el modelo multivariante (modelo 1) construido incorporando la variable “mercurio postnatal” al modelo basal de PAS, se encontró una asociación negativa significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la PAS a los 4 años (*Tabla 49*).

Tabla 49. Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio postnatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=941).

Variables	Presión arterial sistólica, PAS				
	β	IC95%		p-valor	
Mercurio en cabello a los 4 años ($\mu\text{g/g}$)	-0,0121	-0,0224	-0,0018	0,022	
Edad (años)	0,0214	-0,0667	0,1096	0,634	
Talla a los 4 años (cm)	0,0043	0,0011	0,0076	0,010	
Z score de IMC para la edad	0,0168	0,0044	0,0293	0,008	
Ingesta de sodio (g/día)	0,0363	-0,0094	0,0820	0,119	
Sexo	Niña	Ref.			
	Niño	-0,0102	-0,0364	0,0160	0,446
Cohorte	Sabadell	Ref.			
	Valencia	0,0234	-0,0101	0,0569	0,171
Estacionalidad medición PA a los 4 años	Invierno	Ref.			
	Primavera	-0,0296	-0,0649	0,0057	0,100
	Verano	-0,0707	-0,1098	-0,0316	0,000
	Otoño	-0,0259	-0,0618	0,0099	0,156

PAS y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas. R^2 del modelo=0,0461

β : coeficiente de regresión; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; Ref.: categoría de referencia.

A continuación se comprobó el posible efecto confusor de diferentes variables relacionadas con mercurio postnatal y con PAS, incorporándolas en el modelo 1 multivariante presentado en la *Tabla 49*. Estos nuevos modelos multivariantes, junto al modelo 1, se presentan en la *Tabla 50*.

La asociación entre mercurio postnatal y PAS no se modificó al ajustar el modelo 1 por el consumo del niño de pescado total (modelo 2) o pescado azul (modelo 3) no se modificó. Sin embargo, el ajuste del modelo 1 por consumo del niño de pescado azul y PCBs durante la gestación (modelo 4) debilitó la asociación entre mercurio postnatal y PAS y se perdió la significación estadística. La construcción del modelo 4 conllevó una reducción de la muestra a estudio (N=858, 91% de los datos de los que disponía el modelo 1). En este caso, el cambio del 35,4% en el coeficiente de asociación en el modelo 4 respecto al modelo 1 se debió a la

reducción de la muestra: al restringir el modelo 1 a los 858 casos con PCBs el % de cambio en el coeficiente es de 3,6%, bastante inferior al 35,4% anterior.

Tabla 50. Asociación entre mercurio postnatal y PAS en población de 4 años de la cohorte INMA (2008-2012).

Modelos Hg postnatal	Presión arterial sistólica, PAS					
	N	β	IC95%		p-valor	% cambio en β
Modelo 1	941	-0,0121	-0,0224	-0,0018	0,022	Ref.
Modelo 2	941	-0,0115	-0,0225	-0,0005	0,041	5,0
Modelo 3	941	-0,0122	-0,0232	-0,0012	0,029	-1,2
Modelo 4	858	-0,0078	-0,0194	0,0038	0,188	35,4

PAS y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg postnatal, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PAS por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg postnatal.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 1 (modelo de referencia, Ref.)

Modelo 1: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 2: modelo 1 + consumo del niño de pescado total

Modelo 3: modelo 1 + consumo del niño de pescado azul grande y mediano + consumo del niño de pescado azul pequeño

Modelo 4: Modelo 3 + PCBs durante gestación

4.2.5.2. Mercurio postnatal y presión arterial diastólica (PAD) a los 4 años.

En el modelo multivariante (modelo 1) construido incorporando la variable “mercurio postnatal” al modelo basal de PAD, se encontró una relación negativa, no significativa, entre la exposición postnatal a mercurio y la PAD a los 4 años (Tabla 51).

Tabla 51. Modelo multivariante (modelo 1) que relaciona mercurio postnatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia (N=941).

Variables	Presión arterial diastólica, PAD				
	β	IC95%		p-valor	
Mercurio en cabello a los 4 años ($\mu\text{g/g}$)	-0,0084	-0,0241	0,0074	0,298	
Edad (años)	0,0213	-0,1136	0,1562	0,757	
Talla a los 4 años (cm)	0,0028	-0,0022	0,0078	0,278	
Z score de IMC para la edad	0,0147	-0,0044	0,0338	0,131	
Ingesta de sodio (g/día)	0,0648	-0,0052	0,1347	0,070	
Sexo					
	Niña	Ref.			
	Niño	-0,0368	-0,0769	0,0033	0,072
Cohorte					
	Sabadell	Ref.			
	Valencia	0,02338	-0,0279	0,0746	0,371
Estacionalidad medición PA a los 4 años					
	Invierno	Ref.			
	Primavera	-0,05918	-0,1132	-0,0052	0,032
	Verano	-0,09704	-0,1569	-0,0372	0,002
	Otoño	-0,02518	-0,0801	0,0297	0,368

β : coeficiente de regresión; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

PAD y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas. R^2 del modelo=0,0299

A continuación se comprobó el posible efecto confusor de diferentes variables relacionadas con la exposición postnatal a mercurio y con la PAD, incorporándolas en el modelo 1 presentado en la *Tabla 51*. Los nuevos modelos multivariantes, junto con el modelo 1, se muestran en la *Tabla 52*.

Tabla 52. Relación entre mercurio postnatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

Modelos Hg postnatal	Presión arterial diastólica, PAD					
	N	β	IC95%		p-valor	% cambio en β
Modelo 1	941	-0,0084	-0,0241	0,0074	0,298	Ref.
Modelo 2	941	-0,0082	-0,0251	0,0086	0,337	1,6
Modelo 3	941	-0,0084	-0,0252	0,0085	0,330	0,1
Modelo 4	858	-0,0028	-0,0206	0,0150	0,758	66,6

PAD y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg postnatal, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PAD por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg postnatal.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 1 (modelo de referencia, Ref.)

Modelo 1: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 2: modelo 1 + consumo del niño de pescado total

Modelo 3: modelo 1 + consumo del niño de pescado azul grande y mediano + consumo del niño de pescado azul pequeño

Modelo 4: Modelo 3 + PCBs durante gestación

La relación negativa no significativa entre mercurio postnatal y PAD observada en el modelo 1 no se modificó al ajustar por el consumo del niño de pescado total ni pescado azul (modelos 2 y 3 respectivamente). Al ajustar adicionalmente por la exposición prenatal a PCBs (modelo 4), esta relación tendió a la nulidad, si bien el modelo se construyó con un 91% (N=858) de los datos disponibles en los modelos 1,2 y 3. Parte del 66,6% de cambio producido en el coeficiente de asociación en el modelo 4 respecto al modelo 1 se debió a la reducción de la muestra: al restringir el modelo 1 a los 858 casos con PCBs, el porcentaje de cambio en el coeficiente fue del 42,9%, inferior al 66,6% anterior.

En cuanto a las posibles **variables confusoras**, en los modelos que evaluaban la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial no se observó un patrón claro en la relación entre el consumo de pescado por el niño y su presión arterial sistólica y diastólica a los 4 años. La exposición prenatal a PCBs se relacionó de forma negativa, no significativa, con la PAS y la PAD a los 4 años. (*Tabla 53*). Las asociaciones del resto de covariables fueron similares a las observadas en los modelos basales de PAS y de PAD descritos previamente en la *Tabla 43*.

4.2.6. Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial a los 4 años.

4.2.6.1. Exposición pre y postnatal a mercurio y PAS a los 4 años.

Para la población participante con mediciones de mercurio prenatal y de mercurio postnatal (N=710) se construyó un modelo multivariante de asociación (modelo 5) entre mercurio prenatal, mercurio postnatal y PAS, incorporando estas variables de exposición al modelo basal de PAS.

Con posterioridad se comprobó el posible efecto confusor de distintas variables relacionadas con la exposición pre y postnatal a mercurio y con la PAS, incorporándolas al modelo 5. Los nuevos modelos multivariantes de asociación entre mercurio postnatal, mercurio prenatal y PAS se muestran en la *Tabla 54*.

- Modelo 5: modelo basal de PAS + mercurio prenatal + mercurio postnatal.
- Modelo 6: modelo 5 + consumo materno de pescado total.
- Modelo 7: modelo 5 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul mediano y pequeño.
- Modelo 8: modelo 7 + PCBs durante gestación.

En los modelos que relacionaban **mercurio prenatal con la PAS**, el ajuste adicional por mercurio postnatal no varió la relación inversa no significativa previamente observada. La asociación negativa significativa observada entre **mercurio postnatal y la PAS** a los 4 años en los modelos 1, 2 y 3 previamente probados (*Tabla 50*) se mantuvo negativa y marginalmente significativa en los modelos 5, 6 y 7 tras ajustarlos adicionalmente por la exposición prenatal a mercurio. Al ajustar adicionalmente por PCBs durante la gestación (modelo 8) la relación entre mercurio postnatal y PAS permaneció negativa y varió a no significativa.

En cuanto a los **posibles confusores**:

- En la relación entre **mercurio prenatal y PAS**, al ajustar adicionalmente por mercurio postnatal, se mantuvo el efecto confusor observado de las siguientes variables: consumo materno de pescado azul y exposición prenatal a PCBs (*Tabla 54*).

- En la relación entre **mercurio postnatal y PAS**, al ajustar adicionalmente por mercurio prenatal y consumo materno de pescado total (modelo 6) o consumo materno de pescado azul (modelos 7 y 8), siguió sin observarse un efecto de confusión por las variables probadas. Restringiendo la población a los 611 casos con datos de exposición prenatal a PCBs, el cambio en el coeficiente de regresión de mercurio postnatal con el modelo 8, respecto a la nueva referencia (modelo 7 con 611 casos) fue del 0,6% (*Tabla 54*).

Tabla 54. Relación entre mercurio prenatal, mercurio postnatal y PAS en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

Modelos de exposición pre y postnatal	Presión arterial sistólica, PAS											
	N	Mercurio prenatal				Mercurio postnatal				p-valor	% cambio en β	
		β	IC95%	p-valor	% cambio en β	β	IC95%	p-valor	% cambio en β			
Modelo 5	680	-0,0092	-0,0239	0,0055	0,220	Ref.	-0,0111	-0,0238	0,0016	0,086	Ref.	
Modelo 6	680	-0,0092	-0,0248	0,0063	0,244	-0,5	-0,0111	-0,0238	0,0016	0,087	0,0	
Modelo 7	680	-0,0080	-0,0236	0,0076	0,314	12,9	-0,0109	-0,0237	0,0018	0,091	1,4	
Modelo 8	611	-0,0062	-0,0232	0,0108	0,473	32,4	-0,0081	-0,0216	0,0054	0,239	27,1	

PAS, mercurio prenatal y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PAS por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 5 (modelo de referencia, Ref.)

Modelo 5: modelo que relaciona Hg prenatal, Hg postnatal y PAS, ajustado por edad, talla, IMC para la edad, sexo, cohorte, ingesta de sodio y estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 6: modelo 5 + consumo materno de pescado total

Modelo 7: modelo 5 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano

Modelo 8: modelo 5 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano + PCBs durante gestación

4.2.6.2. Exposición pre y postnatal a mercurio y presión arterial diastólica (PAD) a los 4 años.

Para la población participante de la que se disponía de mediciones de mercurio prenatal y de mercurio postnatal (N=710) se construyó un modelo multivariante de asociación (modelo 5) entre mercurio prenatal, mercurio postnatal y PAD, incorporando estas variables de exposición al modelo basal de PAD (*Tabla 55*).

En los modelos 1, 2 y 3 que relacionaban **mercurio prenatal con la PAD** (descritos previamente en la *Tabla 47*) el ajuste adicional por mercurio postnatal no varió el sentido negativo de la relación y la no significación estadística previamente observada.

En cuanto a la relación entre **mercurio postnatal y la PAD**, al ajustar adicionalmente por exposición prenatal a mercurio y consumo materno de pescado azul, este ajuste adicional tampoco varió el sentido negativo de la relación y la no significación estadística previamente observada.

En cuanto a los **posibles confusores**:

- En la relación entre **mercurio prenatal y PAD**, al ajustar adicionalmente por mercurio postnatal, se mantuvo el efecto confusor observado previamente de las variables consumo materno de pescado total, consumo materno de pescado azul y exposición prenatal a PCBs.

- En la relación entre **mercurio postnatal y PAD**, al ajustar adicionalmente por mercurio prenatal, desapareció el efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs observado previamente. Restringiendo la población a los 611 casos con datos de exposición prenatal a PCBs, el cambio en el coeficiente de regresión de mercurio postnatal con el modelo 8, respecto a la nueva referencia (modelo 7 con 611 casos) fue del 0,8%. El resto de variables con posible efecto confusor continuaron sin mostrar confusión en estos nuevos modelos (*Tabla 55*).

Tabla 55. Relación entre mercurio prenatal, mercurio postnatal y PAD en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

Modelos	Presión arterial diastólica, PAD											
	Hg postnatal + Hg prenatal	N	Mercurio prenatal			Mercurio postnatal						
			β	IC95%	p-valor	% cambio en β	β	IC95%	p-valor	% cambio en β		
Modelo 5		680	-0,0131	-0,0362	0,0100	0,265	Ref.	-0,0091	-0,0290	0,0108	0,369	Ref.
Modelo 6		680	-0,0113	-0,0356	0,0131	0,365	14,2	-0,0091	-0,0290	0,0109	0,373	0,7
Modelo 7		680	-0,0080	-0,0324	0,0164	0,519	38,8	-0,0090	-0,0290	0,0109	0,374	1,0
Modelo 8		611	-0,0072	-0,0340	0,0195	0,595	44,7	-0,0085	-0,0297	0,0128	0,434	7,3

PAD, mercurio prenatal y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PAD por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 5 (modelo de referencia, Ref.).

Modelo 5: modelo que relaciona Hg prenatal, Hg postnatal y PAD, ajustado por edad, talla, IMC para la edad, sexo, cohorte, ingesta de sodio y estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 6: modelo 5 + consumo materno de pescado total

Modelo 7: modelo 5 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano

Modelo 8: modelo 5 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano + PCBs durante gestación

En los modelos construidos para evaluar simultáneamente la exposición a mercurio prenatal y postnatal y su relación con la PAS (*Tabla 56*), los consumos maternos de pescado total, de pescado azul grande y de pescado azul pequeño y mediano se relacionaron de forma positiva no significativa con la PAS y con la PAD, exceptuando el consumo materno de pescado grande que se relacionó negativamente con la PAD. La exposición prenatal a PCBs se relacionó de forma negativa y no significativa en todos los modelos con la PAS y con la PAD. Las asociaciones del resto de covariables fueron similares a las observadas en los modelos basales de PAS y de PAD descritos previamente en la *Tabla 43*.

Tabla 56. Covariables significativas y posibles confundidas en los modelos multivariantes que evalúan la relación simultánea entre mercurio prenatal y mercurio postnatal y la presión arterial a los 4 años.

Covariables	EXPOSICIÓN PRENATAL Y POSTNATAL A MERCURIO							
	Presión arterial sistólica, PAS				Presión arterial diastólica, PAD			
	Modelo 5 (N=680)	Modelo 6 (N=680)	Modelo 7 (N=680)	Modelo 8 (N=611)	Modelo 5 (N=680)	Modelo 6 (N=680)	Modelo 7 (N=680)	Modelo 8 (N=611)
	(modelo basal PAS + Hg prenatal + Hg postnatal)	(modelo 5 + pescado materno total)	(modelo 5 + pescado materno azul G+PM)	(modelo 7 + PCBs prenatal)	(modelo basal PAD + Hg prenatal + Hg postnatal)	(modelo 5 + pescado materno total)	(modelo 5 + pescado materno azul G+PM)	(modelo 7 + PCBs prenatal)
Mercurio en cabello a los 4 años	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Mercurio en sangre de cordón umbilical	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Edad	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*	(+)*
Talla	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
IMC para la edad	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
Ingesta de sodio	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
Sexo masculino	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
Cohorte: Valencia	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
Estacionalidad de medición de PA: verano	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*	(-)*
Consumo materno de pescado total	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Consumo materno de pescado azul G	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Consumo materno de pescado azul PM	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
PCBs durante la gestación	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

PA: presión arterial; IMC: índice de masa corporal; PCB: bifenilos policlorados; G: grande; PM: pequeño y mediano.

Modelo 1: ajustado por edad, talla, IMC para la edad, sexo, cohorte, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Relación negativa (-) o positiva (+). Se consideró asociación significativa (*) si p-valor <0,05 y marginalmente significativa (†) si 0,05 < p-valor < 0,10.

4.2.7. Evaluación de la forma de la relación entre mercurio y presión arterial.

En el análisis de la forma de la relación entre la exposición a mercurio y la presión arterial el mejor ajuste se obtuvo con los **modelos lineales**, en comparación con los mismos modelos en forma no lineal (*Tabla 57*).

Tabla 57. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

	Criterio de información de Akaike (AIC)			Linealidad p-valor ^a
	Modelo lineal	Modelo no lineal (1 nodo interno)	Modelo no lineal (2 nodos internos)	
Hg prenatal - PAS	-388,5	-386,6	-384,7	0,822
Hg prenatal - PAD	484,4	484,7	485,8	0,197
Hg postnatal - PAS	-327,1	-325,5	-323,8	0,539
Hg postnatal - PAD	473,9	474,8	476,6	0,298

^a Comparación de modelos: test ANOVA, comparando modelo lineal frente al mejor modelo no lineal.

La representación gráfica de los modelos no lineales mostró una forma de U inversa (*Figura 22*), aunque la forma no lineal no mejoró significativamente los ajustes en comparación con los modelos lineales.

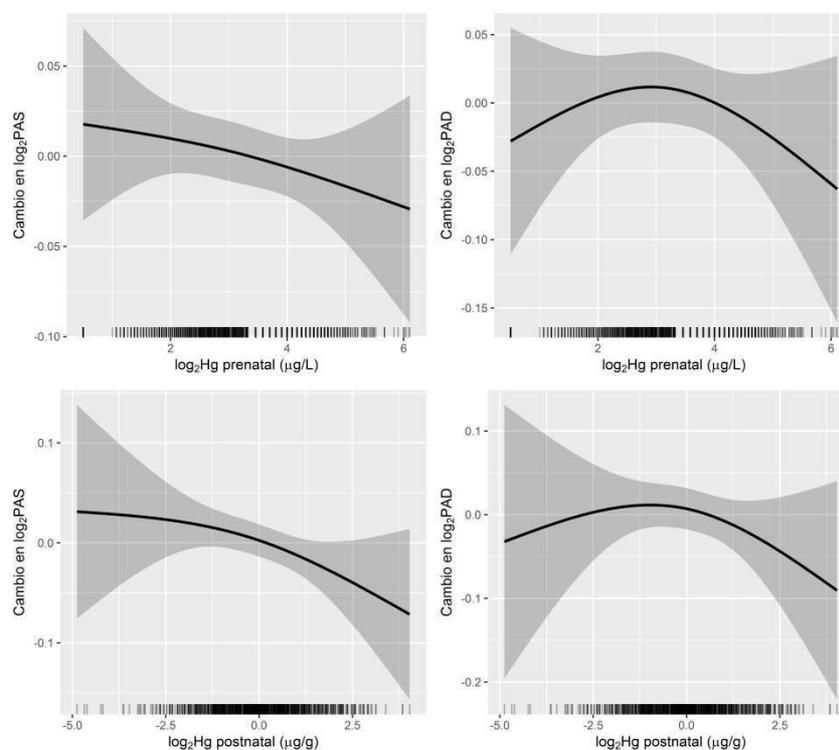


Figura 22. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial en niños/as de 4 años de las cohortes INMA Asturias, Sabadell y Valencia.

4.2.8. Validez de los modelos de regresión lineal.

Se estudió la normalidad y homocedasticidad de los residuos de los modelos de regresión lineal construidos (Figura 23). Los residuos se distribuyeron de forma aproximadamente normal, obteniéndose el mejor ajuste en el modelo “Mercurio prenatal-PAS”. Las varianzas se distribuyeron de forma similar en los valores predichos y en los valores de las variables de exposición.

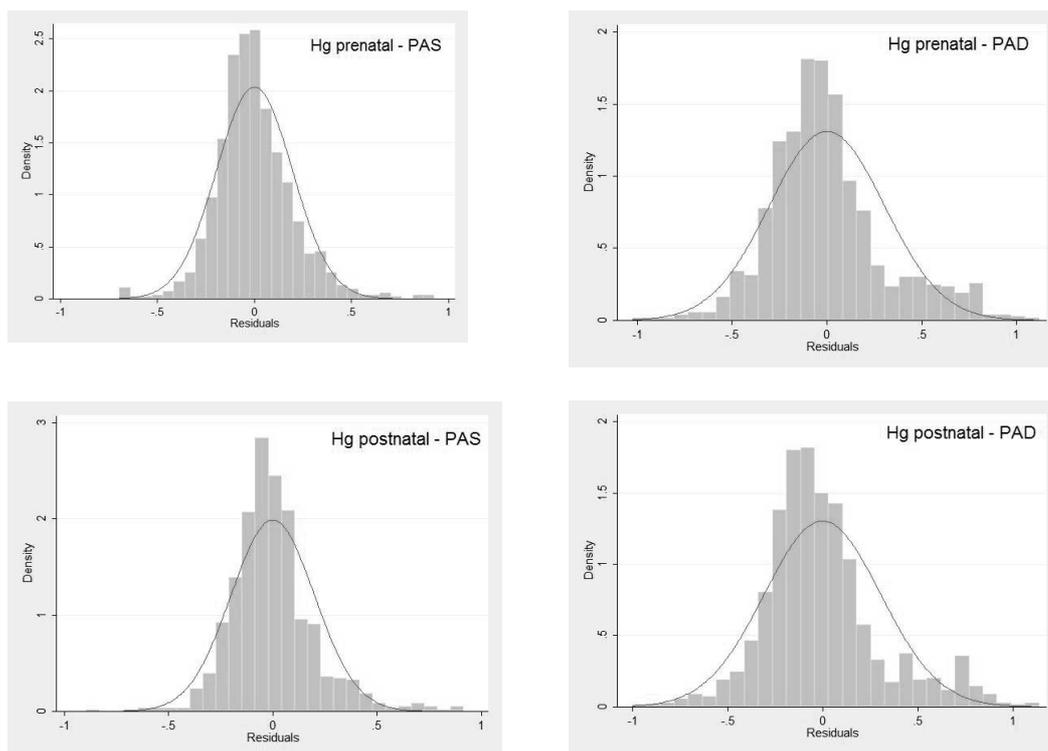


Figura 23. Distribución de residuos en los modelos de regresión lineal.

4.2.9. Interacción o modificación de efecto.

En relación a la posible modificación de efecto por sexo, consumo materno de pescado, consumo de pescado por parte del niño y nivel de exposición a PCBs durante la gestación, ninguna de las variables estudiadas mostró modificaciones del efecto del mercurio en la presión arterial en ninguno de los modelos testados (Tabla 58). Se comprobó la interacción para cada una de las relaciones estudiadas.

Tabla 58. Evaluación de la interacción por sexo, consumo de pescado y PCBs durante la gestación en la relación entre mercurio y presión arterial a los 4 años.

Variable de interacción	Hg PRENATAL				Hg POSTNATAL			
	PAS		PAD		PAS		PAD	
	N	p-valor interacción	N	p-valor interacción	N	p-valor interacción	N	p-valor interacción
Sexo	991	0,428	991	0,819	941	0,957	941	0,617
Consumo materno de pescado total	991	0,411	991	0,917				
Consumo materno de pescado azul	991	0,956	991	0,917				
Consumo del niño/a de pescado total					941	0,950	941	0,452
Consumo del niño/a de pescado azul					941	0,633	941	0,567
PCBs durante la gestación	814	0,336	813	0,627	858	0,570	858	0,978

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCBs: bifenilos policlorados.

4.2.10. Análisis de sensibilidad.

Este análisis se efectuó en dos pasos. En primer lugar, y con objeto de poder realizar comparaciones, se repitieron los análisis principales en la subpoblación con segunda y tercera medidas válidas de PAS y de PAD, sin modificar la definición de las variables resultado (es decir, utilizando las primeras medidas válidas de PAS y de PAD) (*apartado 4.2.10.1*). A continuación, se calcularon las nuevas variables respuesta PAS y PAD como media de la segunda y tercera medidas válidas de PAS y de PAD y se repitieron los análisis en esta subpoblación (*apartado 4.2.10.2*).

4.2.10.1. Análisis utilizando la primera medida válida de presión arterial.

Para el análisis de sensibilidad se seleccionó aquella subpoblación participante que disponía de tres medidas repetidas de presión arterial. Se produjo una reducción importante en la muestra a estudio (N=153, pérdida del 88,2% de los datos).

Se repitieron los análisis principales en esta subpoblación. Se encontró una relación inversa entre la exposición a mercurio y la presión arterial (PAS y PAD), en ningún caso significativa. El consumo materno de pescado total y de pescado azul, así como la exposición prenatal a PCBs,

actuaron como confusores en la relación entre mercurio prenatal y la presión arterial (PAS y PAD). En cuanto a la relación entre exposición postnatal a mercurio y presión arterial, actuaron como confusores el consumo de pescado azul del niño y la exposición prenatal a PCBs, pero no el consumo de pescado total del niño (*Tabla 59 y Tabla 60*).

Tabla 59. Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición a mercurio y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

EXPOSICIÓN PRENATAL A MERCURIO										
Modelos prenatal	N	Presión arterial sistólica, PAS			Presión arterial diastólica, PAD			% cambio en β	p-valor	% cambio en β
		β	IC95%	p-valor	β	IC95%	p-valor			
Modelo 1	116	-0,0068	-0,0476	0,0340	0,743	Ref.	-0,0062	0,0538	0,839	Ref.
Modelo 2	116	-0,0113	-0,0582	0,0355	0,632	-67,5	-0,0123	0,2959	0,724	-99,7
Modelo 3	116	-0,0053	-0,0501	0,0395	0,815	21,7	-0,0096	0,0564	0,774	-55,6
Modelo 4	102	-0,0061	-0,0569	0,0448	0,813	10,3	-0,0186	0,0558	0,621	-202,1

EXPOSICIÓN POSTNATAL A MERCURIO										
Modelos postnatal	N	Presión arterial sistólica, PAS			Presión arterial diastólica, PAD			% cambio en β	p-valor	% cambio en β
		β	IC95%	p-valor	β	IC95%	p-valor			
Modelo 1	151	-0,0150	-0,0440	0,0140	0,308	Ref.	-0,0134	0,0291	0,535	Ref.
Modelo 2	151	-0,0152	-0,2838	0,2993	0,337	-1,5	-0,0145	0,0314	0,534	-8,0
Modelo 3	151	-0,0110	-0,0423	0,0204	0,490	27,0	-0,0035	0,0425	0,881	73,8
Modelo 4	133	-0,0055	-0,0402	0,0293	0,756	63,6	-0,0053	0,0560	0,837	139,6

PAS y PAD: primera medida válida de presión arterial.

PAS, PAD, mercurio prenatal y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas. PA: presión arterial.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PA por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 1 (modelo de referencia, Ref.).

En los modelos prenatales, se ajustó por consumo materno de pescado. En los modelos postnatales, se ajustó por consumo del niño de pescado.

Modelo 1: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 2: modelo 1 + consumo materno de pescado total

Modelo 3: modelo 1 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano

Modelo 4: Modelo 3 + PCBs durante gestación

Tabla 60. Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición prenatal y postnatal a mercurio (ajuste conjunto) y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INIMA Valencia.

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, PAS											
N	Mercurio prenatal				Mercurio postnatal						
	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	% cambio en β		
Modelo 5	114	-0,0005	-0,0435	0,0425	0,981	Ref,	-0,0126	-0,0496	0,0244	0,501	Ref.
Modelo 6	114	-0,0081	-0,0570	0,0407	0,742	-1476,5	-0,0121	-0,0493	0,0250	0,519	3,7
Modelo 7	114	-0,0019	-0,0484	0,0447	0,937	-261,8	-0,0130	-0,0503	0,0243	0,492	-3,0
Modelo 8	100	-0,0046	-0,0584	0,0493	0,867	-783,3	-0,0074	-0,0506	0,0359	0,736	41,7

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA, PAD											
N	Mercurio prenatal				Mercurio postnatal						
	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	% cambio en β		
Modelo 5	114	0,0020	-0,0601	0,0641	0,948	Ref,	-0,0144	-0,0679	0,0392	0,595	Ref.
Modelo 6	114	-0,0099	-0,0805	0,0606	0,781	-588,2	-0,0136	-0,0673	0,0401	0,616	5,1
Modelo 7	114	-0,0065	-0,0736	0,0607	0,849	-417,7	-0,0153	-0,0692	0,0385	0,573	-6,7
Modelo 8	100	-0,0191	-0,0960	0,0579	0,624	-1038,5	-0,0060	-0,0678	0,0559	0,848	58,5

PAS y PAD: primera medida válida de presión arterial.

PAS, PAD, mercurio prenatal y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas. PA: presión arterial.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PA por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 5 (modelo de referencia, Ref.).

Modelo 5: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de PA.

Modelo 6: modelo 5 + consumo materno de pescado total.

Modelo 7: modelo 5 + consumo materno de pescado azul grande + consumo materno de pescado azul pequeño y mediano.

Modelo 8: modelo 7 + PCBs durante gestación.

En cuanto a la **forma de la relación**, el modelo que mejor ajustó en todos los casos fue el **modelo lineal** (*Tabla 61*). La representación gráfica de los modelos no lineales mostró una forma de U inversa (*Figura 24*), más suavizada que la obtenida con los análisis principales, excepto en la relación entre mercurio postnatal y PAS que mostró una forma de U. La forma no lineal no mejoró significativamente los ajustes en comparación con los modelos lineales.

Tabla 61. Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

	Criterio de información de Akaike (AIC)			Linealidad p-valor ^a
	Modelo lineal	Modelo no lineal (1 nodo interno)	Modelo no lineal (2 nodos internos)	
Hg prenatal - PAS	32,9	34,8	36,5	0,747
Hg prenatal - PAD	122,3	123,8	125,6	0,481
Hg postnatal - PAS	10,2	12,1	14,1	0,816
Hg postnatal - PAD	126,1	127,9	129,9	0,728

^a Comparación de modelos: test ANOVA, comparando modelo lineal frente al mejor modelo no lineal.

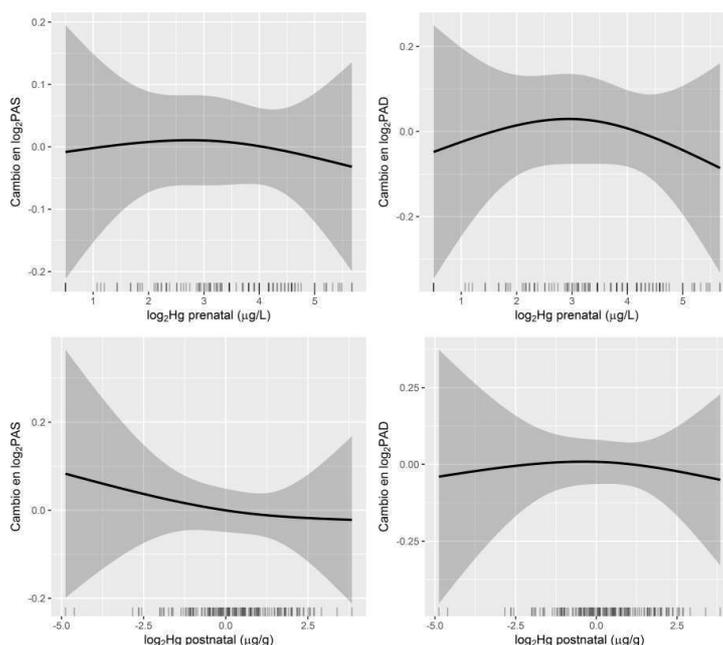


Figura 24. Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (primera medida válida) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

4.2.10.2. Análisis utilizando la media de segunda y tercera medidas válidas de presión arterial.

A continuación, de acuerdo con la guía europea de manejo de hipertensión arterial en niños y adolescentes (Lurbe et al., 2016), se descartó la primera medida y se calculó la media de la segunda y tercera medidas válidas de presión arterial. Se redefinieron las variables respuesta PAS y PAD como la media de la segunda y tercera medidas válidas de PAS y de PAD.

Se repitieron los análisis principales en esta subpoblación, incluyendo la redefinición de las variables respuesta (presión arterial como media de segunda y tercera medida). Los resultados se muestran en la *Tabla 62* y en la *Tabla 63*.

Al ajustar por confusores (consumo materno de pescado total, pescado azul y exposición prenatal a PCBs) se encontró una asociación negativa significativa entre la **exposición prenatal a mercurio y la presión arterial (PAS y PAD)**. El ajuste por consumo materno de pescado total y de pescado azul, así como la exposición prenatal a PCBs, reforzó la asociación negativa entre mercurio prenatal y presión arterial (*Tabla 62*).

Por otra parte, se encontró una relación negativa, no significativa, entre la **exposición postnatal a mercurio y la presión arterial (PAS y PAD)**. El consumo de pescado total por el niño y la exposición prenatal a PCBs fueron confusores de esta relación (*Tabla 62*).

Al introducir la exposición postnatal en los modelos de asociación entre mercurio prenatal y presión arterial, esta asociación continuó siendo negativa y significativa en el caso de la PAD y marginalmente significativa en el caso de la PAS. La exposición postnatal a mercurio no confundió la asociación entre mercurio prenatal y presión arterial. Actuaron como confusores de la asociación las dos variables de consumo materno de pescado durante la gestación (pescado total y pescado azul). La exposición prenatal a PCBs no confundió la asociación entre mercurio prenatal y la presión arterial. Sin embargo, sí confundió la relación entre mercurio postnatal y presión arterial (*Tabla 63*).

Tabla 62. Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición a mercurio y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

EXPOSICIÓN PRENATAL A MERCURIO										
N	Presión arterial sistólica, PAS				Presión arterial diastólica, PAD					
	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	p-valor	% cambio en β
Modelo 1	116	-0,0143	0,0138	0,317	Ref.	-0,0428	0,0042	0,074	Ref.	
Modelo 2	116	-0,0348	-0,0660	0,029	-144,0	-0,0674	-0,1203	0,013	-57,5	
Modelo 3	116	-0,0296	-0,0595	0,0004	-107,5	-0,0597	-0,1107	0,022	-39,7	
Modelo 4	102	-0,0349	-0,0688	0,0009	-144,6	-0,0663	-0,1248	0,027	-55,1	
EXPOSICIÓN POSTNATAL A MERCURIO										
N	Presión arterial sistólica, PAS				Presión arterial diastólica, PAD					
	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	β	IC95%	p-valor	% cambio en β	p-valor	% cambio en β
Modelo 1	151	-0,0058	-0,0265	0,0148	0,578	Ref.	-0,0116	0,0223	0,501	Ref.
Modelo 2	151	-0,0077	-0,0299	0,0146	0,497	-31,8	-0,0085	-0,0451	0,281	26,9
Modelo 3	151	-0,0080	-0,0305	0,0145	0,484	-37,1	-0,0127	-0,0497	0,244	-9,1
Modelo 4	133	-0,0095	-0,0346	0,0156	0,457	-63,2	-0,0155	-0,0571	0,261	-33,9

PAS, PAD, mercurio prenatal y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas. PA: presión arterial.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PA por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 1 (modelo de referencia, Ref.).

En los modelos prenatales, se ajustó por consumo materno de pescado durante la gestación.

En los modelos postnatales, se ajustó por consumo del niño de pescado a los 4 años.

Modelo 1: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 2: modelo 1 + consumo de pescado total.

Modelo 3: modelo 1 + consumo de pescado azul.

Modelo 4: modelo 1 + consumo de pescado azul + PCBs durante gestación.

Tabla 63. Análisis de sensibilidad. Análisis de regresión lineal multivariante entre exposición prenatal y postnatal a mercurio (ajuste conjunto) y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

EXPOSICIÓN PRENATAL Y POSTNATAL A MERCURIO									
Presión arterial sistólica, PAS					Presión arterial diastólica, PAD				
N	β del mercurio prenatal	IC95%	p-valor	% cambio en β	β de mercurio prenatal	IC95%	p-valor	% cambio en β	% cambio en β
Modelo 5	114	-0,0148	0,0156	0,336	Ref.	-0,0430	0,0075	0,095	Ref.
Modelo 6	114	-0,0363	-0,0030	0,033	-146,2	-0,0703	-0,0139	0,015	-63,6
Modelo 7	114	-0,0300	0,0019	0,065	-103,3	-0,0611	-0,0071	0,027	-42,2
Modelo 8	100	-0,0335	0,0034	0,074	-127,2	-0,0675	-0,0043	0,037	-57,2

EXPOSICIÓN PRENATAL Y POSTNATAL A MERCURIO									
Presión arterial sistólica, PAS					Presión arterial diastólica, PAD				
N	β del mercurio postnatal	IC95%	p-valor	% cambio en β	β de mercurio postnatal	IC95%	p-valor	% cambio en β	% cambio en β
Modelo 5	114	0,0024	0,0286	0,853	Ref.	0,0029	0,0464	0,895	Ref.
Modelo 6	114	0,0038	0,0291	0,768	54,6	0,0046	0,0475	0,833	58,3
Modelo 7	114	0,0015	0,0271	0,905	-37,1	0,0018	0,0451	0,934	-37,5
Modelo 8	100	-0,0028	0,0269	0,854	-212,4	0,0006	-0,0514	0,982	-79,6

PAS y PAD: variables resultado calculadas como media de segunda y tercera medidas válidas de presión arterial.

PAS, PAD, mercurio prenatal y mercurio postnatal: variables \log_2 -transformadas. PA: presión arterial.

β : coeficiente de regresión de \log_2 Hg, acompañado de su intervalo de confianza al 95% y su p-valor. Expresa el cambio en \log_2 PA por incremento en 1 unidad en \log_2 Hg.

% cambio en β = cambio porcentual de β en el modelo respecto al modelo 5 (modelo de referencia, Ref.).

Modelo 5: ajustado por cohorte, edad, talla, IMC para la edad, sexo, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición de la presión arterial.

Modelo 6: modelo 5 + consumo materno de pescado total.

Modelo 7: modelo 5 + consumo materno de pescado azul (G + PM).

Modelo 8: modelo 5 + consumo materno de pescado azul (G + PM) + PCBs durante gestación.

En cuanto a la **forma de la relación**, el modelo que mejor se ajustó en todos los casos fue el no lineal con forma de U, excepto en la relación entre mercurio postnatal y PAS en el que el modelo lineal mostró un mejor ajuste (*Tabla 64*). El cambio de tendencia se observó, de forma aproximada, en 11-12 $\mu\text{g/L}$ (exposición prenatal) y 1 $\mu\text{g/g}$ (exposición postnatal) (*Figura 25*).

Tabla 64. Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

	Criterio de información de Akaike (AIC)			Linealidad p-valor ^a
	Modelo lineal	Modelo no lineal (1 nodo)	Modelo no lineal (2 nodos)	
Hg prenatal - PAS	-60,6	-65,4	-64,0	0,933
Hg prenatal - PAD	62,5	59,7	60,9	0,985
Hg postnatal - PAS	-89,9	-88,7	-87,8	0,389
Hg postnatal - PAD	61,2	60,9	62,4	1,000

^a Comparación de modelos: test F de ANOVA, comparando modelo lineal frente al mejor modelo no lineal.

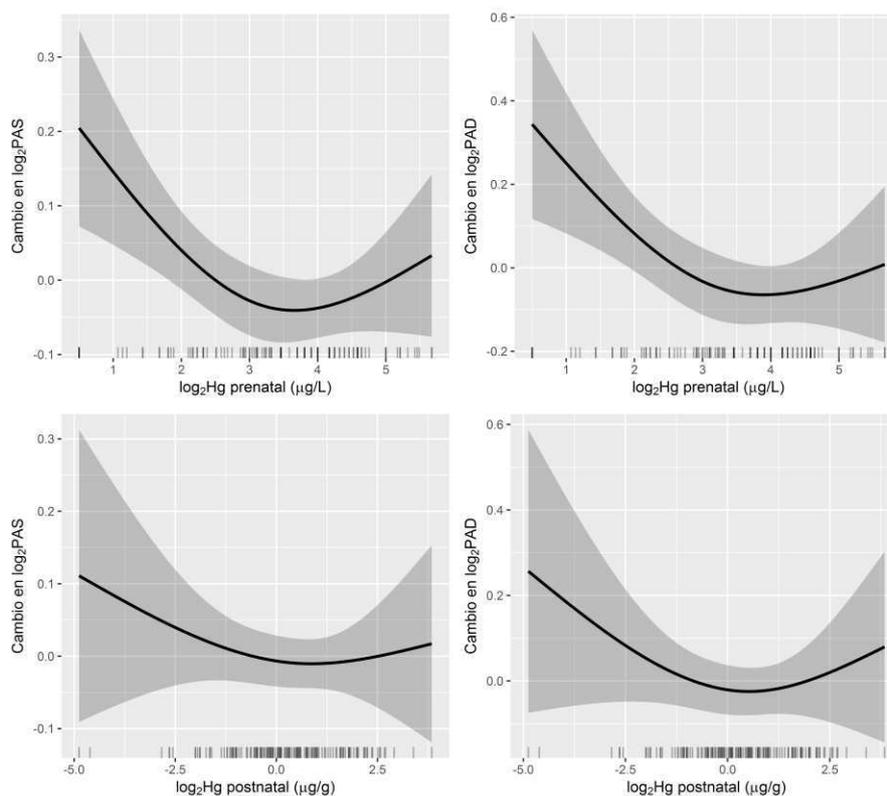


Figura 25. Análisis de sensibilidad. Forma de la relación entre mercurio y presión arterial (media de segunda y tercera medidas) en niños/as de 4 años de la cohorte INMA Valencia.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. Principales hallazgos.

5.1.1. Exposición a mercurio.

5.1.1.1. Niveles de mercurio en sangre de cordón.

Niveles de mercurio en sangre de cordón en este estudio

En 2001 la Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos (US EPA) estableció una dosis de referencia (RfD) para la exposición oral a MeHg de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal y día. Esto representa un nivel equivalente de MeHg en sangre de cordón de 5,8 $\mu\text{g}/\text{L}$ (National Research Council, 2000). Asumiendo que el MeHg supone un 90% o más del mercurio en sangre, el nivel equivalente de mercurio total en sangre de cordón sería 6,4 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Mahaffey, 2004).

Por su parte, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron en 2003 (y confirmaron en 2007) una ingesta semanal tolerable provisional (PTWI) para el MeHg de 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal y semana (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004, 2007), correspondiente a una ingesta diaria promedio de 0,23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal. El nivel equivalente de mercurio total en sangre de cordón sería 14,6 $\mu\text{g}/\text{L}$.

En 2012, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria estableció, a la vista de nuevas evidencias, una ingesta semanal tolerable (TWI) para la exposición oral a MeHg de 1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal y semana (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [CONTAM], 2012), correspondiente a una ingesta diaria promedio de 0,19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal. El nivel equivalente de mercurio total en sangre de cordón sería 11,9 $\mu\text{g}/\text{L}$.

En este estudio multicéntrico de cohortes los recién nacidos presentaron unos **niveles elevados de mercurio en sangre de cordón** (media geométrica 9,2 $\mu\text{g}/\text{L}$). Se detectó mercurio en sangre de cordón de un 97% de los recién nacidos incluidos en el estudio. De éstos, excedieron los niveles de mercurio total en sangre de cordón equivalentes a los recomendados por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS un 68%, un 40% y un 30% de los recién nacidos, respectivamente (*Figura 26*).

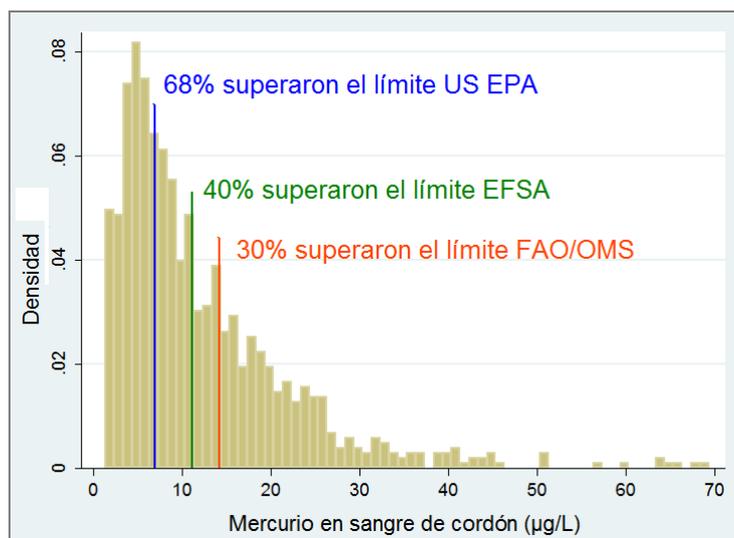


Figura 26. Porcentaje de niños y niñas incluidos en este estudio que superaron el nivel equivalente de mercurio total en sangre de cordón según los límites de referencia establecidos por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS como seguros en cuanto a sus efectos en neurodesarrollo.

Los niveles de mercurio en sangre de cordón en las cohortes de Asturias (11,3 g/L) y de Valencia (10,4 µg/L) fueron mayores que los encontrados en la cohorte de Sabadell (6,7 µg/L). No se encontraron diferencias significativas en función del sexo. Asturias fue la cohorte con mayor consumo materno de pescado durante la gestación (7,3 raciones/semana, frente a 6,5 raciones/semana en Sabadell y 5,9 raciones/semana en Valencia). El consumo de pescado azul grande también fue mayor en Asturias (2,3 raciones/semana) y similar en Valencia y Sabadell (1,6 raciones/semana). Además, el área de estudio de la cohorte de Asturias incluye áreas geográficas con una importante industria del acero y, ya en decadencia, minería de carbón (Consejo de la Unión Europea, 2010), fuentes no intencionales de emisiones de mercurio. Se sabe que el mercurio se sigue desprendiendo en áreas industriales contaminadas y minas abandonadas, pudiendo aumentar su biodisponibilidad por actividades silvícolas, agrícolas, inclemencias del tiempo e inundaciones (PNUMA, 2002). Las diferencias observadas en los niveles de mercurio entre las cohortes de Valencia y Sabadell podrían explicarse por el mayor consumo de emperador o pez espada, atún y bonito en la cohorte de Valencia (Ramon et al., 2011). El consumo de emperador en la Comunidad Valenciana es de los más altos de España (Torres-Escribano, Vélez, & Montoro, 2010), junto con Murcia, siendo esta especie una de las más contaminadas por mercurio, más que el atún o bonito, según distintos estudios (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [CONTAM], 2012; Martí-Cid, Bocio, Llobet, & Domingo, 2007; Olmedo, Pla, et al., 2013).

Comparación con otros estudios

Los niveles de mercurio en sangre de cordón en este estudio fueron similares a los encontrados en otras poblaciones con elevado consumo de pescado, como Japón, Taiwan y Hong Kong (Fok et al., 2007; Iwai-Shimada et al., 2019; Kim et al., 2017; Sakamoto et al., 2007; Tatsuta et al., 2014). Los niveles encontrados en España fueron aproximadamente la mitad que los encontrados en poblaciones de islas Feroe, islas Seychelles, Groenlandia y poblaciones Inuit de Canadá (Bjerregaard & Hansen, 2000; Grandjean et al., 1997; Jacobson, Muckle, Ayotte, Dewailly, & Jacobson, 2015; Muckle et al., 2001). También fueron inferiores al nivel encontrado en un municipio brasileño situado junto al río Tapajós, en cuya cuenca se desarrolla minería de oro a pequeña escala (Dutra et al., 2012; Santos et al., 2007). Sin embargo, el nivel de mercurio encontrado en este estudio fue mayor que los encontrados en otras regiones del mundo como Estados Unidos, otros países europeos (Suecia, Polonia, Italia, Eslovaquia, Austria y Croacia), países africanos (Nigeria y Sudáfrica) y países asiáticos (*Tabla 65*).

Tabla 65. Concentración de mercurio total en sangre de cordón umbilical en población infantil en diferentes periodos y comunidades del mundo.

Referencia (Primer autor, año)	Localización	Periodo de estudio	N	Concentración de mercurio en sangre de cordón (µg/L)	
				MG	Rango
<i>España</i>					
Soria et al., 1992	Sevilla	1986-1987	24	6,4 ^b	2,0-15,1
Lope et al., 2010	Madrid	2003-2004	102	10,7 ^c	ND
García-Esquinas et al., 2013	Madrid	2004-2005	108	6,72	4,95-11,03 ^d
Ramon et al., 2011	Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, Valencia [Proyecto INMA]	2004-2008	1883	8,2	5,0-14,0 ^d
<i>Este estudio</i>	Asturias, Sabadell, Valencia [Proyecto INMA]	2004-2008	1029	9,2	5,4-16,0 ^d
<i>Resto de Europa</i>					
Grandjean et al., 1997	Islas Feroe	1986-1987	894	22,9 ^a	13,4-41,3 ^d
Bjerregaard & Hansen, 2000	Groenlandia	1994-1996	178	25,3	2,4-181
M. Vahter et al., 2000	Estocolmo, Suecia	1994-1996	98	1,4 ^c	ND
Björnberg et al., 2003	Suecia	1996-1999	131	1,3 ^{a,c}	0,1-5,7
Jedrychowski et al., 2006	Polonia	2001-2003	233	0,8	0,1-5,0 ^d
Palkovicova et al., 2008	Eslovaquia	2002-2003	99	0,74	0,15-2,54
Eric Dewailly et al., 2008	Polinesia Francesa	2005-2006	234	10,4	0,05-48
Gundacker et al., 2010	Austria	2005	43	1,1 ^c	0,2-6,8
Valent et al., 2013	Italia	2007-2009	457	7,71	3,97-9,63 ^d
Prpić et al., 2017	Croacia (costa)	2006-2011	198	2,98	1,41-5,61 ^d
<i>Norteamérica</i>					
Rhoads et al., 1999	Canadá (sur)	1993-1995	1108	1	0,9-1,0
Muckle et al., 2001	Canadá (norte)	1995-2001	130	18,5	12,0-27,2 ^d

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Referencia (Primer autor, año)	Localización	Periodo de estudio	N	Concentración de mercurio en sangre de cordón (µg/L)	
				MG	Rango
Belles-Isles et al., 2002	Quebec, Canadá (pescadores)	1995-1997	48	1,8	0,2-11
Butler Walker et al., 2006	Quebec, Canadá (no pescadores)	1995-1997	60	0,9	0,2-4
	Canadá (Ártico)	1994-1999	402	2,7	ND-75,8
Sato et al., 2006	Canadá (solo Inuit)	1994-1999	169	6,9	0,4-75,8
	Hawai, EEUU	2004-2005	188	4,8 ^b	0-20
Lederman et al., 2008	Nueva York, EEUU	2001-2002	280	4,44	0,10-63,0
Wells et al., 2011	Maryland, EEUU	2004-2005	294	1,37	0,95-2,03
Geer et al., 2012	Nueva York, EEUU (población inmigrante)	2007-2010	78	2,14	ND
Jacobson et al., 2015	Canadá (Inuit)	1993-1996	279	21,8 ^b	1,0-99,3
Bakulski et al., 2015	Baltimore, EEUU	2004-2005	300	1,4	1,0-2,0
<i>Sudamérica</i>					
Santos et al., 2007	Itaituba, Brasil	2000-2002	1510	16,68 ^b	0,35-135,04
<i>África</i>					
Channa et al., 2013	Sudáfrica (costa)	2008	349	0,84	0,21-18,37
Obi et al., 2015	Nigeria	2011	95	5,1	3,4-6,2 ^d
<i>Asia</i>					
Fok et al., 2007	Hong Kong, China	2000-2001	1057	8,8 ^c	6,3-12,3 ^d
Gao et al., 2007	Zhejiang, China	2004	406	5,58	3,9-7,8 ^d
Unuvar et al., 2007	Turquía	2004-2006	143	0,5	0-2,3
Sakamoto et al., 2007	Japón	1996	116	9,8	6,96-13,6
Kim et al., 2011	República de Corea	2006-2010	797	5,2	3,9-7,0

Referencia (Primer autor, año)	Localización	Periodo de estudio	N	Concentración de mercurio en sangre de cordón (µg/L)	
				MG	Rango
Al-Saleh et al., 2011	Arabia Saudita	2005-2006	1561	2,57	0-26,5
Guo et al., 2013	Wujiang, China	2009-2010	213	1,54	0,34-7,12
Tatsuta et al., 2014	Japón	2001-2003	387	10,1 ^c	4,3-22,2 ^e
Hu et al., 2016	China (norte)	2010-2012	410	1,20	0,89-1,69 ^d
Kim et al., 2017	Taiwan	2004-2005	302	11,15	7,52-17,58 ^d
Iwai-Shimada et al., 2019	República de Corea	2006-2010	1081	5,15	3,82-6,99 ^d
	Japón	2011-2014	598	9,75 ^{a,c}	1,52-43,25

N: tamaño de la muestra; MG: media geométrica de mercurio total (excepto se indique lo contrario); ND: no disponible

^a Metilmercurio; ^b Media aritmética; ^c Mediana; ^d Rango intercuartílico; ^e percentil 5- percentil 95

Factores relacionados con el nivel de mercurio en sangre de cordón

Los niveles de mercurio en sangre de cordón se asociaron positivamente con el consumo materno de pescado durante la gestación, especialmente con el pescado azul grande. Estudios previos han encontrado que en poblaciones consumidoras de pescado, como la incluida en este estudio, la principal forma química de mercurio en sangre es MeHg (National Research Council, 2000; Sakamoto et al., 2007). También en el Proyecto INMA, en la cohorte de Valencia, se encontró que un 90% del mercurio en sangre de cordón era MeHg (Llop et al., 2017). Por ello, podemos deducir que en nuestra población en estudio la principal forma química de mercurio en sangre de cordón es MeHg. Los niveles de mercurio total en sangre de cordón se pueden considerar un buen biomarcador de exposición prenatal a MeHg en esta población.

En un estudio realizado en las cohortes mediterráneas INMA y PHIME (Public Health Impact of long-term, low-level Mixed element Exposure in susceptible population strata) (España, Grecia e Italia) se encontró que la asociación entre el consumo materno de pescado y el nivel de mercurio en sangre de cordón estaba modificada por determinados polimorfismos de los genes transportadores de tipo ABC (Llop, Engström, et al., 2014). Se desconoce en qué medida la genética pudiera estar influyendo en los niveles de mercurio en sangre de cordón en esta población.

En nuestro estudio, además del consumo de pescado, la edad materna previa a la concepción, la clase social, el nivel educativo, la situación laboral durante la gestación, el país de origen, el nacimiento en verano y la paridad se asociaron en el análisis bivariante con los niveles de mercurio en sangre de cordón. En estudios previos, estas variables, excepto la clase social, y otras como el hábito tabáquico y el trabajo materno durante la gestación se relacionaron en el modelo multivariante con los niveles de mercurio en sangre de cordón (Ramon et al., 2011; Ramón et al., 2008).

Por otra parte, el número de amalgamas dentales y la exposición laboral a mercurio de la madre durante la gestación no se asociaron en un estudio previo en esta población (Ramón et al., 2008), por lo que no se consideraron en nuestro estudio. El estudio Bioambient.es, realizado en 1880 trabajadores representativos de la población trabajadora española, encontró que el sector de ocupación no fue un factor determinante del nivel de mercurio en cabello (que refleja MeHg), aunque sí lo fue el consumo de pescado (Castaño et al., 2019). Se debe considerar que en nuestro estudio se realizó el ajuste por la situación laboral de la madre

durante la gestación (trabaja/no trabaja), variable que, además de una posible exposición laboral a mercurio, podría estar recogiendo otras características (por ejemplo, el nivel de ingresos familiar) que podrían condicionar los hábitos dietéticos de la madre durante la gestación.

5.1.1.2. Niveles de mercurio en cabello a los 4 años.

Los niños de 4 años participantes en nuestro estudio mostraron un nivel elevado de mercurio en cabello (media geométrica 0,98 $\mu\text{g/g}$ de cabello). Se detectó mercurio en cabello en todos los niños. Casi la mitad de los niños (48%) superaron el nivel de mercurio en cabello equivalente (1 $\mu\text{g/g}$ de cabello) a la RfD propuesta por la US EPA, un 21% superaron el nivel equivalente (1,9 $\mu\text{g/g}$ de cabello) a la TWI propuesta por la EFSA y un 15% superaron el nivel equivalente (2,5 $\mu\text{g/g}$ de cabello) a la PTWI propuesta por la FAO/OMS (Figura 27). Estas recomendaciones se refieren a MeHg, sin embargo en este estudio se determinó mercurio total en cabello. Dado que la correlación entre mercurio total y MeHg en población infantil con elevado consumo de pescado es fuerte ($r>0,8$) (Freire et al., 2010), se utilizó mercurio total en lugar de MeHg para calcular los porcentajes de niños que superaban los niveles recomendados. Teniendo en cuenta el elevado consumo de pescado de la población en estudio, no se cree que esta asunción pueda implicar un error significativo (National Research Council, 2000).

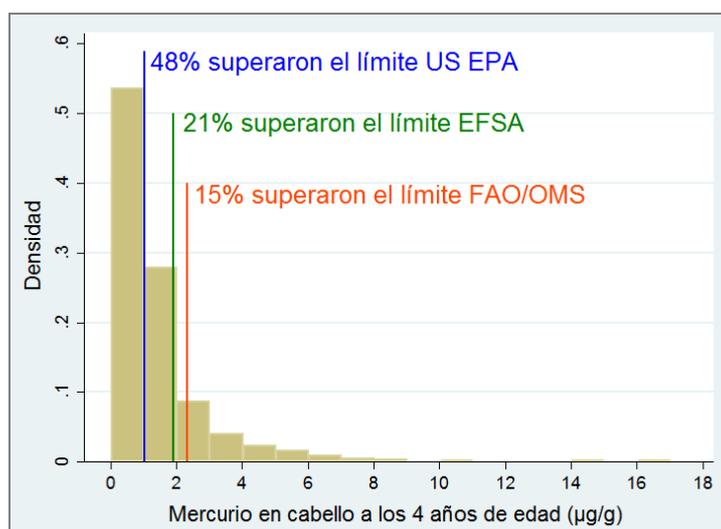


Figura 27. Porcentaje de niños y niñas incluidos en este estudio que superaron el nivel equivalente de mercurio total en cabello según los límites de referencia establecidos por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS como seguros en cuanto a sus efectos en neurodesarrollo.

Los niveles de mercurio a los 4 años fueron mayores en la cohorte de Valencia que en la cohorte de Sabadell, lo cual podría ser explicado por el mayor consumo de pescado azul grande y mediano en Valencia (0,99 raciones/semana) que en Sabadell (0,76 raciones/semana). Desafortunadamente, no se dispuso de datos de exposición postnatal a mercurio en la cohorte de Asturias, en la cual se habían encontrado los mayores niveles de mercurio prenatal. Dado que el nivel de mercurio postnatal se ha relacionado directamente con el nivel de mercurio prenatal (Llop, Murcia, et al., 2014), en la cohorte de Asturias posiblemente los niveles de mercurio en cabello a los 4 años también fueran elevados.

En la población estudiada no se observaron diferencias por sexo en la concentración de mercurio en cabello a los 4 años, excepto en la cohorte de Valencia. En esta cohorte las niñas tuvieron mayores niveles de mercurio (1,22 µg/g de cabello) que los niños (1,02 µg/g de cabello). Esta diferencia podría explicarse, al menos en parte, porque en la cohorte de Valencia las niñas consumieron mayor cantidad de pescado y de pescado azul grande y mediano que los niños, diferencia que no se observó en la cohorte de Sabadell (*Tabla 66*).

Tabla 66. Comparación del consumo de pescado a los 4 años en las cohortes de Valencia y Sabadell, según sexo.

Tipo de pescado	Consumo de pescado a los 4 años (raciones semanales)					
	Valencia			Sabadell		
	Niña	Niño	p-valor ^a	Niña	Niño	p-valor ^a
Pescado total	4,35	3,87	0,001	4,80	4,67	0,484
Pescado azul	1,32	1,21	0,072	1,11	1,04	0,257
Pescado azul grande y mediano	1,06	0,97	0,093	0,77	0,74	0,516
Pescado azul pequeño	0,17	0,16	0,392	0,23	0,21	0,514

^a Comparación de medias: se aplicó test t de Student al logaritmo de las variables transformadas logarítmicamente, considerándose significativo $\alpha=0,05$.

Comparación con otros estudios.

Se revisó la literatura científica con resultados de concentración de mercurio en cabello en niños y adolescentes en diferentes periodos y lugares del mundo. La *Tabla 67* muestra una selección de estudios y resultados obtenidos para población pediátrica de edad similar a la de este estudio.

Hasta la fecha, los datos disponibles sobre la concentración de mercurio en cabello en niños españoles en edades previas a la adolescencia proceden mayoritariamente del Proyecto INMA. El nivel de mercurio en cabello encontrado en la población de Sabadell y Valencia incluida en

este estudio es similar al encontrado en estudios previos en el Proyecto INMA en otros periodos de estudio y otras zonas geográficas de España.

Se identificaron tres estudios transversales que informaron sobre los niveles de mercurio en cabello en niños españoles de mayor edad (entre 6 y 11 años), al margen de los artículos publicados en el marco del Proyecto INMA. En el primero de ellos, realizado en 2012 en la zona industrial y minera de Huelva, participaron 220 niños de 6-9 años y se encontró un nivel de mercurio de aproximadamente la mitad ($0,4 \mu\text{g/g}$ de cabello) del encontrado en este estudio (Molina-Villalba et al., 2015). El estudio BIOVAL (Pérez et al., 2019) se realizó en 2016 en una muestra de 661 niños de 6-11 años de la Comunidad Valenciana, y encontró un nivel de mercurio en cabello ($0,8 \mu\text{g/g}$ de cabello) similar al encontrado en el presente estudio. Otro artículo publicado en 2015 se enmarca dentro del estudio europeo Democophes (Esteban et al., 2015). En este estudio participaron 120 niños de Madrid y Toledo de 6-11 años y también encontraron niveles similares ($0,88 \mu\text{g/g}$ de cabello) a los encontrados en este estudio.

En el estudio Democophes (2011-2012) participó una muestra no representativa de 1836 niños de 5-12 años de 17 países de la Unión Europea. Se observó que el consumo de pescado en el mes anterior fue el mayor predictor de los niveles de mercurio en cabello. La concentración de mercurio en cabello en niños españoles ($0,88 \mu\text{g/g}$ de cabello) fue seis superior a la media de la Unión Europea ($0,15 \mu\text{g/g}$), sólo superada por Portugal ($1,03 \mu\text{g/g}$ de cabello) (Den Hond et al., 2015).

Otros países mediterráneos como Grecia (Gibicar, Horvat, Nakou, Sarafidou, & Yager, 2006), Italia (Pino et al., 2018; Valent et al., 2013) y Francia (Fábelová et al., 2018; Fréry, Vandentorren, Etchevers, & Fillol, 2012), no participantes en el estudio Democophes, han mostrado una exposición prenatal a mercurio también elevada en comparación con la media europea.

El nivel de mercurio en cabello en nuestra población en estudio es aproximadamente tres veces inferior al encontrado por Grandjean y colaboradores en 903 niños de 7 años de islas Feroe en 1995-1996 (Grandjean et al., 1997).

Višnjevec y colaboradores (2014) revisaron 50 estudios publicados entre enero de 2000 y enero de 2013 sobre la exposición no ocupacional a mercurio en población europea. Adicionalmente incluyeron un estudio portugués publicado en 1996 porque en el periodo de

estudio no encontraron otras publicaciones relevantes de este país. El estudio incluyó más de 12000 personas de 21 países europeos. Encontraron que los mayores niveles de mercurio en Europa (principalmente MeHg) se encontraban en poblaciones costeras, con mayor consumo de pescado que las poblaciones de interior (Višnjevec et al., 2014). Las diferencias geográficas en los niveles de mercurio en poblaciones europeas, observadas en el estudio Democophes (Bellanger et al., 2013; Den Hond et al., 2015), no fueron tan evidentes en esta revisión de Višnjevec y colaboradores, en la que se encontraron niveles de mercurio en cabello y consumo de pescado similares en los países del sur de Europa y los países escandinavos. Los autores sugirieron que las diferencias entre ambos estudios podrían deberse a la limitación del número de participantes en los estudios, a diferencias metodológicas en la evaluación del consumo de pescado y a la generalización de los resultados al país donde se realiza el estudio.

En niños norteamericanos los niveles de mercurio en cabello encontrados en estudios previos son inferiores a los encontrados en este estudio (Basu et al., 2014; Dunn, Trachtenberg, Barregard, Bellinger, & McKinlay, 2008; McDowell et al., 2004; Tian, Egeland, Sobol, & Chan, 2011). En cambio, en varios estudios realizados en Brasil (Dutra et al., 2012; Marques, Bernardi, Cunha, & Dórea, 2016; Marques et al., 2007) y Bolivia (Barbieri, Cournil, & Gardon, 2009), en poblaciones ubicadas en áreas selváticas y con actividad minera, se encontraron concentraciones de mercurio en cabello superiores a las encontradas en este estudio, especialmente en población nativa y con consumo local de pescado.

En las islas Seychelles el nivel de mercurio en cabello fue muy superior (Davidson et al., 1998). En los países asiáticos, se han encontrado niveles similares de mercurio en cabello en niños en Japón, país con elevado consumo de pescado (Kusanagi, Takamura, Chen, Adachi, & Hoshi, 2018), y niveles inferiores en China, India y República de Corea (S. A. Kim, Jeon, & Paek, 2008; Masih, Taneja, & Singhvi, 2016; Yan, Gao, Wang, & Yan, 2017).

Tabla 67. Concentración de mercurio total en cabello en población infantil en diferentes periodos y comunidades del mundo.

Referencia (primer autor, año)	Localización	Periodo de muestreo	N	Edad (años)	Concentración de mercurio en cabello ($\mu\text{g/g}$)	
					MG	Rango
<i>España</i>						
Díez et al., 2009	Menorca [Proyecto INMA]	2001-2003	65	4	0,7 ^b	0,2-3,8
	Ribera d'Ebre [Proyecto INMA]	2001-2004	71	4	1,1 ^b	0,2-5,6
Freire et al., 2010	Granada [Proyecto INMA]	2005-2006	72	4	1,0	ND
Garí et al., 2013	Menorca [Proyecto INMA]	2001	302	4	1,0	0,1-10
Molina-Villalba et al., 2015	Huelva	2012	220	6-9	0,4	0,4-1,7
Llop et al., 2014	Valencia [Proyecto INMA]	2008-2009	580	4	1,1	0,6-2,0 ^d
Pérez et al., 2019	Comunidad Valenciana	2016	661	6-11	0,8	<0,1-8,7
<i>Presente estudio</i>	Sabadell, Valencia [Proyecto INMA]	2008-2012	976	4	1,0	0,6-1,7 ^d
<i>Europa</i>						
Puklová et al., 2010	República Checa	2008	316	4-6	0,2 ^c	<0,1-7,5
Hohenblum et al., 2012	Austria	2008-2010	50	6-11	<0,1	ND
Deroma et al., 2013	Italia (consumidores pescado)	2007	77	7	0,9 ^b	0,3-1,3 ^d
	Italia (interior)	2007	72	7	0,6 ^b	0,3-0,7 ^d
Fréry et al., 2012	Francia	2006-2007	1364	3-17	0,4	1,2 ⁱ
<i>Estudio Democophes</i>	Total 17 países UE participantes	2011-2012	1836	5-12	0,1	0,8 ^h
Castaño et al., 2015						
Pirard et al., 2014	Bélgica	2011-2012	127	6-11	0,2	0,1-0,3 ^d
Den Hond et al., 2015	Suiza	2011-2012	120	ND	0,1	ND
Katsonouri et al., 2015	Chipre	2011	60	6-11	0,3	ND
Forysová et al., 2017	República checa	2011-2012	120	6-11	0,1	ND
Schwedler et al., 2017	Alemania	2011	120	6-11	0,1	<0,1-1,1

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Referencia (primer autor, año)	Localización	Periodo de muestreo	N	Edad (años)	Concentración de mercurio en cabello (µg/g)	
					MG	Rango
Mørck et al., 2015	Dinamarca	2011	145	6-11	0,2	<0,1-1,3
Esteban et al., 2015	España	2011-2012	120	6-11	0,9	ND
Den Hond et al., 2015	Hungría	2011-2012	120	ND	<0,1	ND
Cullen et al., 2014	Irlanda	2011-2012	120	ND	0,1	<0,1 - 0,9
Katsonouri et al., 2015	Luxemburgo	2011	60	6-11	0,2	ND
Den Hond et al., 2015	Polonia	2011-2012	120	ND	0,1	ND
Den Hond et al., 2015	Portugal	2011-2012	120	ND	1,0	ND
Den Hond et al., 2015	Rumanía	2011-2012	120	ND	0,1	ND
Den Hond et al., 2015	Suecia	2011-2012	100	ND	0,2	ND
Den Hond et al., 2015	Eslovenia	2011-2012	120	ND	0,2	ND
Den Hond et al., 2015	Eslovaquia	2011-2012	129	ND	0,1	ND
Exley et al., 2015	Reino Unido	2012	21	6-11	0,2	ND - 1,2
Kobal et al., 2017	Eslovenia (zona rural)	2008	67	6-11	0,1	<0,1 ^g - 0,5 ^h
Fábelová et al., 2018	Idrija, Eslovenia (mina de mercurio)	2008	64	6-11	0,2	0,1 ^g - 0,5 ^h
Pino et al., 2018	Francia	2013	316	<6	0,3 ^c	<0,1-13
	Noreste de Italia	2014-2017	200	7	0,6 ^c	0,3-1,0
	Sur de Italia	ND	299	6-11	0,5 ^c	0,3-0,7
<i>Norteamérica</i>						
McDowell et al., 2004	Estados Unidos	1999-2000	838	1-5	0,2 ^b	<0,1-0,6
Dunn et al., 2008	Estados Unidos (noreste)	2003	534	6-10	0,3	ND
Tian et al., 2011	Canadá (inuit)	2007-2008	361	3-5	0,7	<0,1-5,2 ^f
Basu et al., 2014	Ciudad de México	1994-2004	796	5-15	0,6 ^b	<0,1-6,2

Referencia (primer autor, año)	Localización	Periodo de muestreo	N	Edad (años)	Concentración de mercurio en cabello (µg/g)	
					MG	Rango
<i>Sudamérica</i>						
Marques et al., 2007	Brasil (MAPE, selva amazónica)	2000-2005	82	5	2,6 ^b	ND
Barbieri et al., 2009	Bolivia (MAPE)	ND	23	1-5	2,1 ^b	1,5-2,9
			45	6-15	2,8 ^b	2,3-3,3
Dutra et al., 2012	Brasil (selva amazónica)	2004	90	3-4	1,0 ^b	ND-4,1
		2006	47	5-6	1,2 ^b	ND-8,2
Marques et al., 2016	Brasil (MAPE, selva amazónica)	2006-2007 (nacidos casa)	132	5	7,1 ^b	1,3-20,0
		2006-2007 (nacidos hospital)	233	5	4,6 ^b	0,5-20,0
<i>África</i>						
Davidson et al., 1998	Islas Seychelles	1994-1995	708	6-6,5	6,5 ^{a,b}	0,9-25,8
<i>Asia</i>						
Kim et al., 2008	República de Corea	2005-2006	112	3	0,6	0,1-3,5
Yan et al., 2017	Shangai, China	2006	1982	3-6	0,2	0,1-0,4 ^d
Masih et al., 2016	Gorakhpur, India	2013	14	2-5	<0,1	ND
Kusanagi et al., 2018	Japón	2012	118	3-6	0,9	0,2-3,2

N: tamaño de la muestra; MG: media geométrica de mercurio total (excepto se indique lo contrario), redondeada a una cifra decimal; ND: no disponible; MAPE: minería aurífera artesanal y a pequeña escala.

^a *Metilmercurio*; ^b *Media aritmética*; ^c *Mediana*; ^d *Rango intercuartílico*; ^e *percentil 5-percentil 95*; ^f *percentil 10-percentil 75*; ^g *percentil 10*;

^h *percentil 90*; ⁱ *percentil 95*

Factores relacionados con la concentración de mercurio en cabello

El nivel de mercurio en cabello en los niños de 4 años incluidos en este estudio se asoció de forma directa con el consumo de pescado del niño en el último año, especialmente de pescado azul grande y mediano. Además, esta concentración también se asoció directamente con el nivel de mercurio en sangre de cordón, la clase social, el nivel de estudios y el empleo materno a los 4 años e inversamente con el índice de masa corporal materno previo al embarazo, el hábito tabáquico materno durante la gestación, la exposición pasiva a tabaco, el origen no español de la madre, la paridad y la edad del niño. En estudios previos, estas variables se relacionaron independientemente con los niveles de mercurio en cabello a los 4 años (Garí et al., 2013; Llop, Murcia, et al., 2014). La asociación directa entre el consumo de pescado azul y el nivel de mercurio en cabello en niños fue observada también en un estudio experimental realizado en población preescolar noruega (Kvestad et al., 2018).

En nuestro estudio se encontró que, en la cohorte de Valencia, la concentración de mercurio en cabello de las niñas fue mayor que en los niños, pero no se observaron diferencias por sexo en la cohorte de Sabadell. Otros estudios han encontrado diferencias en las concentraciones de mercurio por sexo (Batista, Schuhmacher, Domingo, & Corbella, 1996; Díez et al., 2009; Garí et al., 2013; S. A. Kim et al., 2008; Montuori et al., 2006) aunque no está claro el origen de estas diferencias. Las exposiciones a mercurio pueden diferir entre hombres y mujeres por diferencias fisiológicas, en la dieta, actividad y estilos de vida. En modelos animales se ha encontrado que los machos acumulan más mercurio en los riñones y las hembras en el cerebro (Ekstrand et al., 2010; Marie Vahter, Akesson, Lidén, Ceccatelli, & Berglund, 2007). Se han encontrado correlaciones entre la concentración de mercurio en cabello y distintos genes, algunos de éstos diferentes según el sexo (Croes et al., 2014). Se desconoce en qué medida el sexo puede explicar la variabilidad observada en la toxicocinética del mercurio, y por tanto, afectar la biomonitorización (Branco et al., 2017; Caito et al., 2018; Ekstrand et al., 2010; Gundacker et al., 2010; Peña-Fernández, Del Carmen Lobo-Bedmar, & González-Muñoz, 2017), así como modificar el efecto del mercurio en distintos efectos en salud (UNEP, 2019).

La asociación inversa entre el nivel de mercurio y la edad del niño había sido observada en estudios previos (Davidson et al., 2010; Grandjean et al., 1997; Llop, Murcia, et al., 2014; Soler-Blasco et al., 2019). Como consecuencia de la publicación y difusión de resultados de estudios de evaluación en poblaciones vulnerables (entre ellos, los del Proyecto INMA) se realizaron intervenciones con objeto de reducir los niveles de exposición a mercurio en la población

(AESAN, 2011). Se desconoce en qué medida esta disminución en los niveles de mercurio en cabello pudiera ser atribuible a estas intervenciones en salud pública.

No se dispuso de datos relativos a la posible exposición laboral de la madre (sector de actividad, puesto de trabajo,...), aunque sí sobre la realización de actividad laboral durante la gestación.

Por otra parte, ninguna de las vacunas disponibles y comercializadas en España en el todo el periodo de estudio incluía tiomersal entre sus excipientes. En España las vacunas se administran en presentación monodosis y desde 2002 ninguna vacuna de indicación pediátrica contiene tiomersal. Por este motivo no se incluyó esta variable en el estudio de la exposición postnatal a mercurio (Comité Asesor de Vacunas de la AEP, 2012, 2018; Piñeiro Pérez et al., 2017).

5.1.2. Presión arterial a los 4 años.

En los análisis principales realizados en este estudio se utilizaron como variables respuesta las primeras medidas válidas de presión arterial, sistólica (PAS) y diastólica (PAD), registradas en cada cohorte.

Se ha observado que, en la mayor parte de la población, la presión arterial disminuye al realizar mediciones repetidas. En población pediátrica distintos estudios han encontrado que las primeras mediciones de presión arterial son más altas que las sucesivas (Becton, Egan, Hailpern, & Shatat, 2013; Eliasdottir, Steinhorsdottir, Indridason, Palsson, & Edvardsson, 2013; Gillman & Cook, 1995; Miranda, Stanojevic, Bernabe-Ortiz, Gilman, & Smeeth, 2008; Negroni-Balasquide, Bell, Samuel, & Samuels, 2016). Se encontró que el aumento del número de mediciones realizadas en la misma visita, hasta 4 o 5 mediciones, aumentaba la fiabilidad de la medida (Gillman & Cook, 1995). Varios estudios en población adulta han encontrado resultados similares (Handler, Zhao, & Egan, 2012; Muntner et al., 2019; Powers et al., 2011). Estudios realizados más recientemente también han encontrado que la diferencia absoluta entre la primera y la segunda medida de presión arterial sistólica depende de la edad (Cheung & Cheung, 2015; Daimee et al., 2016; Veloudi et al., 2017), del valor de la primera medida de presión arterial (Daimee et al., 2016; Veloudi et al., 2017), de la presión de hinchado (Cheung & Cheung, 2015), así como del índice de masa corporal (Daimee et al., 2016).

Por ello, se cree que la utilización en los análisis principales de la primera medida de presión arterial como variable resultado, en lugar de utilización de medidas repetidas, podría estar sobreestimando el valor real de la presión arterial en la población en estudio. La reproducibilidad de la medición aumenta con el número de medidas, en la misma y en distintas visitas, y se aproxima a los valores obtenidos fuera de consulta mediante otras técnicas, como la monitorización ambulatoria de la presión arterial (Samuels & Samuel, 2018; Sheppard et al., 2014).

En la cohorte de Valencia se realizaron mediciones repetidas de la presión arterial. En el análisis global de los datos de esta cohorte se encontró que tanto la PAS como la PAD disminuyeron en las tres medidas sucesivas (primera medida PAS/PAD: 102/64 mmHg, segunda medida PAS/PAD: 99/62 mmHg, tercera medida PAS/PAD: 96/58 mmHg). Este resultado es consistente con los resultados encontrados en estudios previos. Estas variaciones podrían ser explicadas por la variabilidad natural de la presión arterial, junto con el efecto conocido como “efecto de bata blanca” (reacción de alerta ante la medición en consulta en presencia de un observador). Se ha estimado que la hipertensión de bata blanca se produce hasta en un 45% de los niños (Geary & Schaefer, 2016).

Se realizó un análisis de sensibilidad posterior, utilizando la media de la segunda y tercera medidas de presión arterial, con el fin de disminuir el error en la medición de la presión arterial.

En relación a los protocolos de medición de la presión arterial, no se dispone de datos registrados acerca del cumplimiento del protocolo en las cohortes de Asturias y Sabadell. En base a los registros de la cohorte de Valencia, es posible explorar la adhesión al protocolo de medición en cuanto a la repetición de medidas, aunque no en relación a otros aspectos (reposo previo, posición durante la medida, explicación de la técnica, talla del manguito, intervalo entre medidas). En este sentido, se observó un bajo cumplimiento del protocolo de medición. A 148 niños (26%) solo se les realizó una medición, siendo dos el mínimo de mediciones a realizar según protocolo. La realización de una tercera medida cuando las dos medidas previas diferían en más de un 10% se cumplió en un 39% de los niños que tenían dos mediciones previas.

La baja adhesión a las recomendaciones de medición de la presión arterial es un hecho reconocido en la práctica clínica (Bijlsma, Blufpand, Kaspers, & Bökenkamp, 2014; Levy et al.,

2016). En estudios de investigación es habitual la falta de publicación de aspectos relativos a la medición de la presión arterial (entrenamiento de los trabajadores de campo o aspectos relativos a la metodología de la medición). Se cree que la falta de rigor y estandarización en los protocolos de medición de la PA puede reducir o enmascarar la relación entre la PA o aquellas intervenciones en las que la PA sea una variable intermediaria y diversos efectos en salud. Las implicaciones para la toma de decisiones en salud pueden ser importantes (Consortium, 2018).

La utilización de la primera medida de presión arterial, en lugar de la media de medidas repetidas, podría disminuir la potencia del estudio al introducir errores en las estimaciones de efecto y correlaciones observadas entre los niveles de exposición a mercurio y la presión arterial (Liu, 1988). La presión arterial es un parámetro altamente variable, con componentes intra-individuo e inter-individuo. En niños, se cree que la variabilidad intra-individuo es mayor que en adultos (Rosner et al., 1987). La realización de medidas repetidas limita la variabilidad intra-individuo y permite estimar con menos error la variabilidad inter-individuos, de interés en el estudio de la relación entre la exposición a mercurio y la presión arterial (Gillman & Cook, 1995; Lurbe et al., 2016).

En la cohorte de Asturias se obtuvieron niveles de presión arterial significativamente más bajos que en las cohortes de Sabadell y Valencia (PAS/PAD en Asturias: 98/60 mmHg, en Sabadell: 101/64 mmHg y en Valencia: 101/64 mmHg). Varios factores podrían explicar estos resultados. En primer lugar, hemos de considerar el error de medición de la presión arterial, ligado al dispositivo de medición, que en la cohorte de Asturias parece ser mayor que en el resto de cohortes. En las cohortes de Sabadell y Valencia se utilizaron dispositivos equivalentes y validados para su uso en población pediátrica. Sin embargo, en la cohorte de Asturias se ha utilizado un dispositivo para la medición de PA para el cual no se dispone de información publicada sobre su validación en población pediátrica, aunque sí en población adulta. El dispositivo utilizado en Asturias podría estar proporcionando valores sistemáticamente más bajos que los dispositivos de Sabadell y Valencia. Distintos autores indican que los valores de presión arterial obtenidos por distintos dispositivos oscilométricos no son comparables, entendiendo como “distintos” aquellos dispositivos con diferentes algoritmos para la estimación de la presión arterial (Lurbe et al., 2016). No se encontraron diferencias antropométricas que pudieran explicar las diferencias de presión arterial entre cohortes.

En este estudio no se encontraron diferencias por sexo en la presión arterial a los 4 años, excepto en la cohorte de Valencia en la que las niñas mostraron niveles de PAD superiores a los niños (65 mmHg en niñas y 63 mmHg en niños). Estudios previos también encontraron mayor PAD en niñas que en niños a los 4 años, con mediciones auscultatorias (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016) y con determinaciones oscilométricas, como el estudio europeo IDEFICS (Barba et al., 2014) y tanto en el total de la población estudiada como restringiendo los datos a la población sin exceso de peso.

Factores relacionados con la presión arterial.

El **índice de masa corporal (IMC) para la edad** y la **talla** del niño fueron los factores determinantes de la PAS más importantes a los 4 años. Se encontró una asociación directa entre el índice de masa corporal y la presión arterial a los 4 años, sin alcanzar la significación estadística en el caso de la PAD. Nuestro estudio es consistente con la evidencia previa, que señala que la PAS/PAD es significativamente mayor en niños y niñas de 5-15 años con exceso de peso en comparación con niños y niñas con normopeso (4,5/2,6 mmHg en situación de sobrepeso y 7,5/4,1 mmHg en situación de obesidad), observándose mayores incrementos en niñas que en niños (Friedemann et al., 2012). En cuanto a la talla, ya en 1996 la guía estadounidense para el manejo de la presión arterial alta en niños y adolescentes incluyó la misma como una variable determinante de los valores de presión arterial en la población pediátrica (National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents, 1996). Un estudio realizado en 760 escolares eslovacos entre 6-15 años también encontró mayor correlación entre 11 indicadores antropométricos (incluidos indicadores de adiposidad y la talla) y la PAS que con la PAD (Rimárová et al., 2018). Sucesivos estudios han confirmado esta asociación directa entre talla y presión arterial pediátrica.

Otro factor asociado con la presión arterial fue la **estacionalidad de medición de la presión arterial**. Se encontraron valores de presión arterial más altos en invierno y más bajos en verano. Los resultados de nuestro estudio son consistentes con los descritos previamente en dos estudios realizados en población pediátrica (Li et al., 2016; Miersch et al., 2013) y en un reciente meta-análisis de 47 estudios realizados en población adulta (Kollias, Kyriakoulis, Stambolliu, & Stergiou, 2019).

Por otra parte, la **ingesta de sodio** se asoció independientemente con la PAD a los 4 años al ajustar por la cohorte, edad, talla, sexo, índice de masa corporal, estacionalidad de medición

de la presión arterial y consumo por el niño de pescado azul grande, mediano y pequeño. Hasta la fecha, cuatro meta-análisis de ensayos controlados y estudios observacionales han abordado los efectos de la ingesta de sodio en la presión arterial de niños y adolescentes (Aburto et al., 2013; He & MacGregor, 2006; Leyvraz et al., 2018; Rios-Leyvraz et al., 2019). En todos los casos se encontró una asociación directa entre la ingesta de sodio y la presión arterial en niños y adolescentes, mayor en niños con sobrepeso e ingestas bajas de potasio (Leyvraz et al., 2018). También se observó esta relación en niños con presión arterial elevada sin causa aparente (Rios-Leyvraz et al., 2019).

En este estudio, la **edad** no fue determinante de la presión arterial a los 4 años. Se sabe que la presión arterial aumenta con la edad, aunque en este estudio no se encontraron asociaciones significativas, posiblemente porque el rango de edades en nuestro estudio era bastante estrecho.

En este estudio no se encontró que el **consumo materno de pescado total y el consumo materno de pescado azul durante la gestación** fueran determinantes de la presión arterial de su descendencia a los 4 años de edad. Sin embargo, en el marco del Proyecto HELIX se estudió el efecto de 89 exposiciones prenatales y 128 exposiciones postnatales en la presión arterial de una submuestra de 1277 niños de 6 a 11 años participantes en seis cohortes europeas (BIB, de Reino Unido; EDEN, de Francia; INMA, de España; KANC, de Lituania; MoBa, de Noruega; Rhea, de Grecia) (Warembourg et al., 2019). En este estudio se consideraron exposiciones individuales y simultáneas a diferentes agentes químicos, factores meteorológicos y ambiente construido. En dicho estudio encontraron que mayores ingestas de pescado durante la gestación se asociaban con incrementos en la PAS (2,0 mmHg, IC95% 0,4-3,5 mmHg) y en la PAD (1,2 mmHg, IC95% -0,2 ; 2,7 mmHg) de la descendencia, aunque en el caso de la PAD de forma no significativa. En la cohorte estadounidense Project Viva tampoco se encontró asociación entre el consumo materno de pescado durante la gestación y la presión arterial de la descendencia a los 3 y 8 años de edad (Maslova, Rifas-Shiman, Olsen, Gillman, & Oken, 2018). En dicha cohorte también se evaluó la asociación entre ingesta materna de ácidos grasos omega 3 (de los que el pescado azul es una fuente importante) y la presión arterial, igualmente sin encontrar asociación. Otros estudios de cohorte que evaluaron la posible asociación entre ingesta materna de omega 3 y presión arterial en la descendencia, sin encontrar asociaciones significativas, fueron la cohorte ALSPAC (Reino Unido) a los 7 años (Leary et al., 2005) y el estudio FAMILY (Canadá) en recién nacidos (Morrison et al., 2013). En el estudio Generation R (Holanda), por otro lado, encontraron asociación entre el ratio

materno (ácidos grasos omega 6 / ácidos grasos omega 3) y la PAS en niños a los 6 años (Vidakovic et al., 2015).

En cuanto al **consumo de pescado total y el consumo de pescado azul por parte del niño a los 4 años**, tampoco se encontró que fueran variables determinantes de su presión arterial. En el estudio HELIX tampoco se encontraron asociaciones significativas entre el consumo de pescado y marisco del niño de 6-11 años y su presión arterial (Warembourg et al., 2019). En población adulta, distintos estudios han encontrado asociaciones significativas, tanto estudios de intervención (Bao, Threefoot, Srinivasan, & Berenson, 1995; Erkkilä et al., 2008; Lara et al., 2007; Ramel, Jonsdottir, & Thorsdottir, 2009; Vázquez et al., 2014) como estudios observacionales (Del Brutto et al., 2016; Panagiotakos et al., 2007; Tørris, Molin, & Småstuen, 2017). Sin embargo, más interés parece existir en la evaluación de la asociación entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 (principalmente a través de suplementos dietéticos de aceite de pescado) en niños de corta edad y su presión arterial durante la infancia. Distintos estudios han publicado asociaciones inversas (Asserhøj, Nehammer, Matthiessen, Michaelsen, & Lauritzen, 2009; Damsgaard et al., 2006; Forsyth et al., 2003; Lauritzen et al., 2012; Pedersen, Mølgaard, Hellgren, & Lauritzen, 2010; Skilton, Raitakari, & Celermajer, 2013; van Rossem et al., 2012), aunque otros no encontraron asociaciones significativas (Ayer et al., 2009; C. de Jong, Boehm, Kikkert, & Hadders-Algra, 2011; Larnkjaer, Christensen, Michaelsen, & Lauritzen, 2006; Ulbak, Lauritzen, Hansen, & Michaelsen, 2004; van den Hooven et al., 2013). En población adulta, una revisión Cochrane publicada en 2018 concluyó que la ingesta de ácidos grasos omega 3 ha mostrado tener nulo o escaso efecto en la presión arterial. A la misma conclusión llegaron con la ingesta del ácido graso poliinsaturado α -linolénico (ALA) (Abdelhamid, Brown, et al., 2018; Abdelhamid, Martin, et al., 2018).

Por otra parte, y en relación a la **exposición prenatal a bifenilos policlorados (PCBs)**, en nuestro estudio se encontraron correlaciones negativas significativas con la presión arterial a los 4 años. Estos resultados son consistentes con la evidencia previa procedente de la cohorte de nacimiento griega The Rhea, que se estudió esta misma relación en 689 niños de 4 años. En dicha cohorte encontraron una relación negativa no significativa con la presión arterial, más fuerte con la PAD, así como un posible efecto confusor de algunos pesticidas organoclorados (Vafeiadi et al., 2015). Los niveles de exposición a los congéneres PCB153, PCB138 y PCB180 fueron superiores en la cohorte griega (media geométrica 258 ng/g de lípido) que en nuestro estudio (media geométrica 98 ng/g de lípido).

Los modelos basales de presión arterial sistólica y diastólica explicaron poco la variabilidad de la presión arterial. La introducción en los modelos de la variable “**peso al nacer**” podría haber mejorado la misma, ya que existe evidencia de su importancia en la presión arterial (Horikoshi et al., 2016; Lurbe, Torro, Rodríguez, Alvarez, & Redón, 2001; Lurbe & Ingelfinger, 2016; Warrington et al., 2019). Sin embargo, en este estudio no se consideró adecuada su inclusión en los modelos porque distintos estudios han encontrado una asociación entre la exposición prenatal a mercurio y el peso al nacer (Lee et al., 2010; Murcia et al., 2016; Ramón et al., 2009; Sikorski, Paszkowski, & Szprengier-Juszkiewicz, 1986; Vejrup et al., 2014), aunque otros no la encontraron (Ding et al., 2013; Drouillet-Pinard et al., 2010). En el Proyecto INMA, en el cual se enmarca este estudio, se ha encontrado una relación heterogénea entre la exposición prenatal a mercurio y el peso al nacer: mientras que en las cohortes de Valencia y Sabadell se encontró una asociación inversa, en las cohortes de Asturias y Gipuzkoa no se encontró asociación (Murcia et al., 2016). El peso al nacer podría actuar como variable intermediaria entre la exposición a mercurio y la presión arterial a los 4 años, lo cual nos previno de incluirla en los modelos de asociación. La importancia relativa del peso al nacer, la ganancia de peso y el peso actual en la presión arterial de la población infantil ha sido discutida previamente (Lurbe et al., 2001, 2018, 2014; Min et al., 2007; Wibaek et al., 2019). A los 5 años, tanto el peso al nacer como el peso actual parecen ser determinantes de la presión arterial, aunque al crecer el impacto del peso al nacer disminuye (Lurbe et al., 2014, 2018). Una ganancia de peso más rápida se asoció con mayor presión arterial a los 5 años (Lurbe et al., 2014; Ramirez-Silva et al., 2018; Wibaek et al., 2019).

En un estudio piloto realizado en 56 niños de 3-5 años en Alabama (EEUU) se evaluó la magnitud de efecto en la PA de distintos factores con influencia en adolescentes o adultos: sexo, raza, nacimiento pretérmino, IMC, circunferencia de la cintura, lugar de residencia (zona urbana o rural), proteína C-reactiva (marcador de inflamación) y cortisol (marcador de estrés). (Rice et al., 2018). Se encontraron efectos en el z score de PAS de diferente magnitud, pequeña (r Pearson < 0,1) (IMC, circunferencia de la cintura, nivel de cortisol medido por la mañana) o pequeña-media (r Pearson = 0,1-0,3) (nivel de cortisol medido por la tarde, proteína C-reactiva). La magnitud de los efectos en el z score de PAD fue pequeña (r Pearson < 0,1) (IMC, circunferencia de la cintura), pequeña-media (r Pearson = 0,1-0,3) (nivel de cortisol medido por la mañana o por la tarde) o media (r Pearson = 0,3-0,5) (proteína C-reactiva). Adicionalmente, en este estudio se clasificó la presión arterial de los participantes en las categorías normotensión, prehipertensión e hipertensión según la guía estadounidense de manejo de la presión arterial alta en niños y adolescentes del año 2004 (National High Blood Pressure

Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). La relación entre la clasificación de la PA y la raza, el sexo y el lugar de residencia fue pequeña (corrección V de Cramer: 0,1-0,3), mientras que fue pequeña-media (corrección V de Cramer: 0,3-0,5) con la prematuridad.

En el marco del Proyecto HELIX se encontró una relación positiva no significativa entre la exposición prenatal a mercurio y la PAS [β (IC95%) = 0,69(-0,47; 1,86)], así como con la PAD [β (IC95%) = 0,56 (-0,51; 1,63)]. La relación de la exposición postnatal a mercurio con la PAS fue positiva [β (IC95%) = 0,09 (-0,79; 0,97)] y con la PAD fue negativa [β (IC95%) = (-0,43) (-1,25; 0,39)], en todo caso no significativas. El nivel de mercurio en el estudio HELIX fue unas tres veces inferior al encontrado en nuestro estudio (2,7 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón y 1,4 $\mu\text{g/L}$ de sangre). El sentido de estas relaciones fue el mismo al considerar los z score de PAS/PAD ajustados por edad, sexo y talla, en lugar de PAS/PAD. Se observaron incrementos en la PAS con la temperatura exterior durante la gestación, el elevado consumo de pescado durante la gestación (>4 veces/semana), la concentración de cotinina durante la gestación y el nivel de perfluorooctanoato (PFOA) en el niño. Se observaron disminuciones en la PAS con la distancia al centro sanitario, el nivel de PCB 118 durante la gestación y los niveles del niño del pesticida diclorodifenildicloroetileno (DDE), del fungicida hexaclorobenceno (HCB) y del mono-bencil ftalato (MBzP). En cuanto a la PAD, se observaron incrementos con el nivel de bisfenol A (BPA) durante la gestación, el elevado consumo de pescado durante la gestación (>4 veces/semana) y el nivel de cobre del niño. Se observaron disminuciones en la PAD con la temperatura exterior durante la gestación y los niveles del niño del pesticida DDE (Warembourg et al., 2019).

El conocimiento existente sobre los factores determinantes de la presión arterial en edad preescolar no es amplio y se necesitaría más investigación al respecto.

5.1.3. Efectos de la exposición a mercurio en la presión arterial a los 4 años.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio deben interpretarse con cautela debido a la imprecisión que acompaña a la evaluación tanto de la exposición a mercurio (Grandjean & Budtz-Jørgensen, 2007) como a la medición de la presión arterial (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016) y a la inestabilidad de los bajos coeficientes de regresión. La ausencia de significación estadística encontrada en el análisis de sensibilidad también debe ser considerada con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra (N=151) (Wasserstein, Schirm, & Lazar, 2019).

5.1.3.1. Exposición prenatal a mercurio y presión arterial a los 4 años.

5.1.3.1.1 Resumen de resultados.

En nuestro estudio se evaluó la relación entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial en niños y niñas a los 4 años. En los análisis principales realizados se utilizó la primera medida válida de presión arterial registrada en las 3 cohortes del Proyecto INMA que componen la población en estudio (Asturias, Sabadell y Valencia), utilizando el máximo de muestra disponible (N=991).

Se encontró una relación inversa no significativa entre el nivel de exposición prenatal a mercurio y la presión arterial, tanto la PAS como la PAD. El consumo materno de pescado azul durante la gestación y la exposición prenatal a bifenilos policlorados (PCBs) actuaron como confusoras de esta relación. Al ajustar el modelo por consumo materno de pescado azul durante la gestación la relación entre mercurio prenatal y presión arterial se atenuó, tendiendo a la nulidad. El ajuste adicional por PCBs atenuó aún más la relación, llegando a hacerse directa en el caso de la PAD. No se observó modificación de efecto por sexo, por consumo materno de pescado total o azul durante la gestación ni por la exposición prenatal a PCBs durante la gestación. El modelo que mejor ajustó en todos los casos fue el modelo lineal.

Cuando la asociación entre exposición prenatal a mercurio y PAS se ajustó adicionalmente por la exposición postnatal a mercurio se observó una relación inversa más fuerte en el modelo ajustado por el consumo materno de pescado azul y la exposición prenatal a PCBs. También se observaron relaciones inversas más fuertes en los modelos ajustados de la exposición prenatal a mercurio y la PAD. No se alcanzó la significación estadística en ningún caso.

Con posterioridad se efectuó un análisis de sensibilidad para valorar la influencia de la medición de la presión arterial en los resultados de la asociación estudiada, utilizando los datos con menor error en la medición de la presión arterial. Al utilizar la media de la segunda y tercera medidas de presión arterial como variable resultado de PAS y de PAD, se encontró una asociación inversa significativa entre la **exposición prenatal a mercurio y la presión arterial sistólica y diastólica a los 4 años**, tras ajustar por sexo, edad, talla, índice de masa corporal para la edad, ingesta de sodio, estacionalidad de la medición, consumo materno de pescado azul grande durante la gestación, consumo materno de pescado azul pequeño y mediano durante la gestación y exposición prenatal a PCBs. El tamaño de la muestra se redujo

considerablemente (11,7% de los datos disponibles, N=116). Esta asociación no se observó en el análisis realizado en la misma muestra (N=116) pero utilizando la primera medida válida de presión arterial. El consumo materno de pescado total y el consumo materno de pescado azul durante la gestación, así como la exposición prenatal a PCBs, confundieron la asociación. La asociación inversa entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial se reforzó al ajustar por estas variables confusoras. El modelo que mejor ajustó fue un modelo no lineal en forma de U, con un cambio de tendencia en 11-12 $\mu\text{g/L}$ de mercurio en sangre de cordón umbilical. Cuando los modelos que relacionaban la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial se ajustaron adicionalmente por la exposición postnatal a mercurio, se mantuvo la asociación inversa observada. Los coeficientes de regresión (β) apenas se modificaron respecto a los modelos no ajustados por mercurio postnatal, aunque aumentó su imprecisión. Se mantuvo la significación estadística en los modelos ajustados por el consumo materno de pescado azul y exposición prenatal a PCBs, de forma marginal en la PAS.

5.1.3.1.2. Comparación con otros estudios.

En general, la comparabilidad entre estudios es difícil por la heterogeneidad en las poblaciones en estudio, con diferentes patrones de exposición, así como a la presencia de sesgos, ligados a la evaluación de la exposición a mercurio, la medición de la presión arterial y las distintas covariables confusoras analizadas.

Según la revisión sistemática realizada, la relación entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial en población pediátrica se evaluó previamente en 5 estudios de cohortes.

Los tres primeros estudios, publicados entre 1999 y 2012, se llevaron a cabo en poblaciones con **elevados niveles de mercurio** (en torno a 20-35 $\mu\text{g/L}$ sangre cordón): islas Feroe (Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999), islas Seychelles (Thurston et al., 2007) y población inuit en Canadá (Valera et al., 2012).

Los dos estudios siguientes, publicados entre 2014 y 2016, fueron realizados en el marco de la cohorte británica ALSPAC (Gregory et al., 2016) y la cohorte estadounidense Project Viva (Kalish et al., 2014), en poblaciones con **menores niveles de exposición a mercurio**, alrededor de un orden de magnitud menor (en torno a 2-4 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón).

Nuestra población en estudio presentó unos niveles de exposición prenatal a mercurio de 9,2 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón, situándonos en un nivel de exposición intermedio a los dos

grupos anteriores. Los niveles en nuestra población fueron elevados, inferiores a los encontrados en las cohortes de islas Feroe, islas Seychelles y población inuit de Canadá y superiores a los encontrados en las cohortes estadounidense y británica.

En tres de estos cinco estudios (Gregory et al., 2016; Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007) se encontró una asociación directa significativa entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial en niños o adolescentes (islas Feroe, islas Seychelles y cohorte británica ALSPAC).

Dos de los tres estudios que encontraron una asociación directa significativa entre la exposición prenatal a mercurio y presión arterial en niños o adolescentes se realizaron en poblaciones con niveles de mercurio muy elevados, entre 32 y 35 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón (islas Feroe a los 7 años e islas Seychelles a los 15 años) (Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007). En estas poblaciones, caracterizadas por un elevado consumo de pescado, la forma química predominante del mercurio fue MeHg (National Research Council, 2000). Es interesante resaltar que en islas Seychelles se observó asociación significativa en chicos pero no en chicas. Estas mismas cohortes, en cambio, no encontraron asociaciones significativas a otras edades (islas Feroe a los 14 años, con un nivel de exposición de 23 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón, e islas Seychelles a los 12 años, con el mismo nivel de exposición prenatal a mercurio que a los 15 años) (Grandjean et al., 2004; Thurston et al., 2007). En islas Feroe a los 14 años y en islas Seychelles a los 12 años la relación observada entre la exposición prenatal a mercurio y la PA fue -directa, excepto en la cohorte de las islas Seychelles a los 12 años en la que la exposición prenatal a mercurio y la PAD se relacionaron de forma inversa (Thurston et al., 2007).

Otro estudio realizado en población inuit de 11 años, con alto nivel de exposición a mercurio (22 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón), no encontró ninguna asociación significativa (Valera et al., 2012). El nivel de exposición en la cohorte inuit fue inferior al descrito en islas Feroe a los 7 años y en islas Seychelles, y similar al descrito en islas Feroe a los 14 años. Esta población también se caracterizó por un elevado consumo de pescado. En la cohorte inuit se observó una relación directa del mercurio con la PAS y una relación inversa con la PAD. La potencia estadística de este estudio fue menor que en islas Feroe y en islas Seychelles. Se considera que en la cohorte inuit el riesgo de sesgo de confusión fue menor que en los estudios realizados en islas Feroe e islas Seychelles. Por una parte, la medición de la presión arterial se realizó de acuerdo a un protocolo de medición ajustado a las recomendaciones de medición y realizaron mediciones repetidas, descartando la primera medida y utilizando la media de segunda y

tercera medidas. Por otra, en el control de la confusión incluyeron variables clave, como variables antropométricas del niño y nutrientes de pescado (selenio y ácidos grasos omega 3), además de otros contaminantes (plomo y bifenilos policlorados). Tanto los nutrientes como los contaminantes se obtuvieron a través de biomarcadores y no por cuestionario.

El tercer estudio que encontró asociaciones directas significativas entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial fue el realizado en población británica de 11 años (Gregory et al., 2016). El nivel de exposición a mercurio fue unas diez veces inferior (nivel estimado 2-4 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón) que el descrito en islas Feroe e islas Seychelles. En esta cohorte británica ALSPAC se evaluó la relación entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial en 6 ocasiones a lo largo de diez años (7, 9, 11, 13, 15 y 17 años) y no se encontraron relaciones consistentes. En los modelos ajustados, sólo se observó una asociación directa significativa en niños de 11 años cuyas madres consumían pescado menos de 2 veces/mes, por lo que los autores concluyeron que podría ser una asociación espuria. En esta población, con menor consumo de pescado, la concentración de mercurio fue menor. Se desconoce si existían otras fuentes de mercurio y otras formas químicas relevantes, diferentes al MeHg, cuya relación con la presión arterial no fuese confundida por el consumo de pescado.

La cohorte estadounidense Project Viva, con bajo nivel de exposición prenatal a mercurio (nivel estimado 1,8 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón) no encontró, en cambio, ninguna asociación con la presión arterial en niños a los 3 y 8 años (Kalish et al., 2014). En esta cohorte estadounidense se observó una relación directa con la PAS a partir de un nivel estimado de mercurio de 1,6 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón al ajustar por consumo de pescado. Estos hallazgos podrían indicar la existencia de un valor límite de exposición prenatal a mercurio por debajo del cual no son esperables efectos en la presión arterial de la descendencia.

Se conoce que algunos nutrientes presentes en el pescado (como selenio y ácidos grasos poliinsaturados) pueden confundir la relación entre mercurio y enfermedades cardiovasculares, incluida la presión arterial alta (Choi et al., 2008; Mozaffarian & Rimm, 2006; Mozaffarian et al., 2011; WHO-UNEP, 2008). Aunque los ácidos grasos poliinsaturados procedentes del pescado pueden reducir el riesgo de eventos coronarios agudos, el mercurio presente en el mismo podría atenuar este efecto beneficioso (Mozaffarian & Rimm, 2006). Un reciente estudio realizado en 1277 niños y niñas de 6 a 11 años, participantes de las 6 cohortes que componen el Proyecto europeo HELIX, encontró que el consumo materno de pescado durante la gestación se asoció de forma directa con la PAS de la descendencia (Warembourg et al., 2019). En consecuencia, el riesgo de sesgo de confusión fue considerado mínimo en

aquellos estudios que incluyeron como confusores el consumo materno de pescado o la ingesta de nutrientes de pescado durante la gestación (Kalish et al., 2014; Valera et al., 2012).

En ninguno de los tres estudios que encontraron una asociación significativa entre la exposición prenatal a mercurio y presión arterial (islas Feroe, islas Seychelles y cohorte británica ALSPAC) se consideró el consumo materno de pescado durante la gestación como confusor de la asociación entre mercurio y la presión arterial, lo que podría subestimar los efectos del mercurio en la misma (Choi et al., 2008; Warembourg et al., 2019). En la cohorte de las islas Seychelles el efecto confusor del consumo de pescado podría ser mayor que en la cohorte de las islas Feroe, ya que el consumo de pescado es mayor en la primera, siendo mayor la ingesta de ácidos grasos omega 3, y además es la única fuente de exposición a MeHg (Clarkson & Strain, 2003), mientras que en las islas Feroe la ingesta de ácidos grasos omega 3 fue menor mientras que la exposición a MeHg fue elevada por el elevado consumo de carne de mamíferos marinos (Budtz-Jørgensen, Grandjean, & Weihe, 2007). Adicionalmente, en la cohorte británica el sesgo de confusión se consideró mayor porque no se consideraron como confusoras aquellas variables antropométricas que definen el crecimiento corporal (sexo, talla, peso, índice de masa corporal para la edad).

Los resultados de nuestro estudio sugieren un efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs en la relación entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial en niños de 4 años. Esta variable no fue considerada confusora en los estudios previos, excepto en la cohorte inuit (Valera et al., 2012). Los resultados del Proyecto HELIX sugieren una asociación inversa entre la exposición prenatal a PCBs y la PAS en la descendencia (Warembourg et al., 2019).

Por otra parte, en la cohorte de las islas Seychelles se evaluó la exposición a mercurio a través de muestras de cabello materno durante la gestación. La concentración de mercurio en cabello es un biomarcador menos preciso que la concentración de mercurio en sangre (Budtz-Jørgensen, Grandjean, Jørgensen, Weihe, & Keiding, 2004). Para la evaluación de efectos en salud del mercurio la matriz de preferencia es la sangre, siendo la sangre de cordón umbilical la matriz de preferencia para la evaluación de la exposición prenatal (Ha et al., 2016). En nuestro estudio, al igual que en el estudio de islas Feroe (Sørensen et al., 1999) la evaluación de la exposición a mercurio prenatal se realizó mediante el análisis de la concentración de mercurio en sangre de cordón, que representa principalmente la exposición en el último trimestre de gestación. En la cohorte británica ALSPAC (Gregory et al., 2016) y en la cohorte estadounidense Project Viva (Kalish et al., 2014) utilizaron para ello muestras de sangre materna durante la gestación, aunque en distintos momentos del embarazo (en el segundo y

primer trimestre, respectivamente), evaluando la exposición en distintos momentos del desarrollo fetal.

En relación a la medición de la presión arterial, ésta requiere condiciones estandarizadas e instrumentos de medición precisos (Stergiou, Parati, Asmar, O'Brien, & European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring, 2012a). Según la consulta realizada el 21 de abril de 2018 en la base de datos de dispositivos de medición *dabl*® Educational Trust (www.dableducational.org), ninguno de los tres estudios que midieron la presión arterial mediante técnica oscilométrica (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Thurston et al., 2007) utilizaron dispositivos validados en población pediátrica. La actual guía europea para el manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes (Lurbe et al., 2016) recomienda tomar 3 medidas de presión arterial mediante auscultación, con un intervalo de 3 minutos entre medidas y utilizar las dos últimas para calcular la media. La guía estadounidense de práctica clínica para el cribado y manejo de la presión arterial alta en niños y adolescentes (Flynn et al., 2017) indica que, cuando la medida inicial de presión arterial en consulta es elevada (superior al percentil 90), es necesario obtener dos medidas adicionales en la misma visita y hacer la media, y, en caso de utilizar un dispositivo oscilométrico, descartar la primera medida y hacer la media de las siguientes.

Únicamente en uno de los estudios, el realizado por Sorensen et al. (1999) en islas Feroe, se realizó una sola medida de la presión arterial, por lo que en este artículo se espera una medida sesgada de presión arterial, específicamente, niveles más elevados de presión arterial sistólica y diastólica.

Por otra parte, en la edad pediátrica es conocido que la presión arterial es un parámetro cuyos valores normales varían en función del sexo y que aumenta progresivamente con el crecimiento corporal y desarrollo (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016). Así pues, se consideró que los estudios que no ajustaron la asociación por las características antropométricas del niño o niña tenían un alto riesgo de sesgo (Gregory et al., 2016).

En cuanto a la medición de la presión arterial, consideramos que nuestro estudio tiene un riesgo de sesgo moderado en los análisis principales, por la utilización de una única medida de presión arterial, procedente parcialmente de un dispositivo no validado para su uso en la edad pediátrica. Los análisis de sensibilidad realizados disminuyeron el error de medición de la PA, evaluándose el riesgo de sesgo en la medición de la PA como bajo, aunque disminuyó considerablemente la potencia estadística del estudio. También en la cohorte Project Viva se

utilizó un dispositivo de medición sin datos de validación, por lo que es, junto al nuestro, el estudio con mayor sesgo en relación a la medición de la PA. No es posible predecir el sentido de este sesgo, pues cada dispositivo es diferente en función del algoritmo de cálculo de la PAS y de la PAD propio.

Respecto a la forma de la relación, en islas Feroe, a la edad de 7 años, Sørensen et al. (1999) encontraron que los mayores cambios en presión arterial asociados a la exposición a mercurio se daban en niños y niñas con niveles de mercurio en sangre de cordón inferiores a 10 µg/L, mostrando en este caso una relación lineal directa. Sin embargo, por encima de este valor no encontraron asociación con los niveles de mercurio. Este mismo patrón fue encontrado en adolescentes varones de islas Seychelles a los 15 años por Thurston et al. (2007). En este sentido, los resultados de nuestro estudio son contradictorios. En los análisis principales observamos una relación lineal inversa. En el análisis de sensibilidad posterior, utilizando la media de la segunda y la tercera medida de presión arterial, a niveles inferiores a 10 µg/L encontramos una relación inversa. Nuestro modelo sugiere un cambio de tendencia en 11-12 µg/L (próximo a los 10 µg/L observado en islas Feroe e islas Seychelles) que es compatible con una meseta o aplanamiento de la asociación a partir de este nivel de exposición. Estos resultados deben ser considerados con precaución por las limitaciones de nuestro estudio.

5.1.3.2. Exposición postnatal a mercurio y presión arterial a los 4 años.

5.1.3.2.1. Resumen de resultados.

En nuestro estudio se evaluó la relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial en niños a los 4 años. En los análisis principales realizados se utilizó la primera medida válida de presión arterial registrada en 2 cohortes del Proyecto INMA, Sabadell y Valencia, utilizando el máximo de muestra disponible (N=941).

En nuestro estudio se encontró una asociación inversa significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la PAS, tras ajustar por cohorte, variables antropométricas (talla, IMC para la edad y sexo), ingesta de sodio del niño, estacionalidad de medición de la presión arterial y consumo del niño de pescado azul grande, mediano y pequeño. Esta asociación significativa desapareció al ajustar adicionalmente por la exposición prenatal a PCBs y el estimador de efecto tendió a la nulidad, aunque estos cambios podrían deberse a la

disminución en el tamaño muestral (N=858) más que a un posible efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs.

Se encontró una relación inversa entre la exposición postnatal a mercurio y la PAD en los modelos ajustados, sin alcanzar la significación estadística. Al ajustar por consumo del niño de pescado azul grande, mediano y pequeño, el estimador de efecto no se modificó. Al ajustar adicionalmente por la exposición prenatal a PCBs, el estimador de efecto tendió a la nulidad, sugiriéndose un posible efecto confusor en la relación entre exposición postnatal a mercurio y PAD.

Al ajustar los modelos de exposición postnatal adicionalmente por la exposición prenatal a mercurio, se observó una asociación inversa marginalmente significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la PAS. La relación entre la exposición postnatal a mercurio y la PAD continuó siendo inversa y no significativa. El posible efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs en la relación entre exposición postnatal a mercurio y PAD desapareció.

Estos resultados sugirieron que el aparente efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs en la relación entre exposición postnatal a mercurio y la PAD podría deberse a la confusión por la exposición prenatal a mercurio. Como ya se ha comentado anteriormente, el pescado es una fuente importante de nutrientes pero también puede contener distintos contaminantes, entre ellos mercurio y PCBs.

El consumo de pescado azul (grande, mediano y pequeño) por parte del niño no pareció confundir la relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial.

No se observó modificación de efecto en la relación entre mercurio y presión arterial por sexo, por consumo del niño de pescado total o azul ni por la exposición prenatal a PCBs. El modelo que mejor ajustó a nuestros datos fue el modelo lineal. La imprecisión de los modelos fue compatible con la ausencia de asociación.

Cuando la asociación entre exposición postnatal a mercurio y PAS se ajustó adicionalmente por la exposición prenatal a mercurio se mantuvo la relación inversa y se perdió la significación estadística observada previamente, pasando a ser marginalmente significativa. Los estimadores de efecto no sufrieron cambios importantes, aunque aumentaron sus intervalos de confianza (aumentó la imprecisión en las estimaciones). En la relación entre exposición postnatal a mercurio y PAD, al ajustar adicionalmente por la exposición prenatal, los estimadores de efecto sufrieron pocos cambios, produciéndose el mayor cambio en el modelo

ajustado por la exposición prenatal a PCBs en el que se observó una relación inversa más fuerte. No se alcanzó la significación estadística en ningún caso. El efecto confusor de la exposición prenatal a PCBs en la relación entre exposición postnatal a mercurio y presión arterial diastólica podría explicar estos cambios (Lee et al., 2016).

En el análisis de sensibilidad, al utilizar la media de la segunda y tercera medidas de presión arterial como variable resultado de PAS y de PAD, la asociación inversa que se había observado en los análisis principales se debilitó y perdió la significación estadística. Se encontró una relación inversa no significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial a los 4 años, tras ajustar por cohorte, sexo, edad, talla, índice de masa corporal para la edad, ingesta de sodio, estacionalidad de medición de la presión arterial, consumo del niño de pescado azul grande, mediano y pequeño y exposición prenatal a PCBs. El tamaño muestral se redujo considerablemente (16,0% de los datos disponibles, N=151). La relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial se vio confundida por el consumo del niño de pescado total, el consumo del niño de pescado azul y la exposición prenatal a PCBs, excepto en el caso de la relación con la PAD en la que el consumo del niño de pescado azul no mostró efecto confusor. La relación entre exposición postnatal a mercurio y PAS se hizo más negativa al ajustar por estas variables confusoras. En cuanto a la PAD, al ajustar por el consumo del niño de pescado total el estimador de efecto tendió a la nulidad, y se hizo más negativo al ajustar por la exposición prenatal a PCBs. Cuando la exposición postnatal se ajustó adicionalmente por la exposición prenatal a mercurio, se observó una relación directa, no significativa, en los modelos ajustados, excepto en la relación con la PAS en la que la relación observada continuó siendo inversa en el modelo ajustado por la exposición prenatal a PCBs. El consumo materno de pescado total y el consumo materno de pescado azul durante la gestación, así como la exposición prenatal a PCBs, confundieron la relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial sistólica y diastólica. Los modelos que mejor ajustaron fueron el modelo lineal en la relación con la PAS y el modelo no lineal en forma de U, con un cambio de tendencia en 1 µg/g de cabello, en la relación con la PAD.

5.1.3.2.1. Comparación con otros estudios.

La comparabilidad entre estudios es difícil por la heterogeneidad en las poblaciones en estudio, así como a la presencia de sesgos, ligados a la evaluación de la exposición a mercurio, la medición de la presión arterial y las distintas covariables confusoras analizadas.

Según la revisión sistemática realizada, la relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial en población pediátrica se evaluó previamente en dos estudios de cohortes (Valera et al., 2004; Valera et al., 2012), un estudio de casos y controles (Poursafa et al., 2014) y dos estudios transversales (Valera et al., 2011; Zhang et al., 2018).

Los tres primeros estudios, publicados entre 2004 y 2012, se llevaron a cabo en poblaciones con **elevados niveles de mercurio** (en torno a 4-8 $\mu\text{g/L}$ de sangre): islas Feroe (Grandjean et al., 2004), Polinesia francesa (Valera et al., 2011) y población inuit en Canadá (Valera et al., 2012).

Los dos estudios siguientes, publicados en 2014 y 2018, fueron un estudio de casos y controles realizado en población iraní (Poursafa et al., 2014) y un estudio transversal realizado en población estadounidense con datos de la encuesta NHANES (Zhang et al., 2018). En estas poblaciones **los niveles de exposición postnatal a mercurio fueron menores** (nivel estimado de 0,1 $\mu\text{g/L}$ de sangre en población iraní y 0,7-0,9 $\mu\text{g/L}$ de sangre en población estadounidense).

Nuestra población en estudio presentó unos niveles de exposición postnatal a mercurio de 0,98 $\mu\text{g/g}$ de cabello, siendo el nivel equivalente de 2,5 $\mu\text{g/L}$ de sangre. Esto sitúa a nuestra población en un nivel de exposición elevado, intermedio a los dos grupos anteriores.

Los tres estudios realizados en las poblaciones con elevados niveles de exposición (islas Feroe, Polinesia francesa y población inuit) no encontraron asociaciones significativas entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial. Estas tres poblaciones estaban altamente expuestas a MeHg por su patrón de consumo de pescado (Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2011, 2012). En el estudio realizado en islas Feroe (Grandjean et al., 2004) se observó una relación inversa entre mercurio y presión arterial a los 14 años, en sentido contrario a lo observado en la Polinesia francesa a los 14 años de edad (Valera et al., 2011) en la que el nivel de exposición fue aproximadamente el doble que en islas Feroe. En población inuit, con niveles de exposición más similares a los encontrados en islas Feroe (4,5 $\mu\text{g/L}$ de sangre en población inuit y en torno a 4 $\mu\text{g/L}$ de sangre en población de islas Feroe) se observaron relaciones directas, excepto la relación con la PAD cuando el biomarcador de exposición utilizado fue mercurio en cabello.

Los estudios realizados en población estadounidense (Zhang et al., 2018) y Polinesia francesa (Valera et al., 2011) están limitados por su diseño transversal, que no les permite establecer causalidad.

Uno de los dos estudios realizados en poblaciones con menor nivel de exposición, realizado en población iraní (Poursafa et al., 2014), encontró una asociación significativa entre exposición postnatal a mercurio y presión arterial en adolescentes de 15 años. Sin embargo, el riesgo de sesgo de este estudio se consideró moderado-alto.

La evaluación de la exposición es un factor clave en los estudios epidemiológicos. Así, el uso de un indicador de exposición a mercurio inapropiado puede conducir al riesgo de tener resultados sesgados. Las matrices de preferencia para evaluar la exposición a MeHg son cabello, sangre total y eritrocitos, y orina para evaluar la exposición a mercurio inorgánico (WHO, 2010). Por tanto, la medición de mercurio en otras matrices, como suero (Poursafa et al., 2014), podría implicar errores de clasificación (Berglund et al., 2005; Grandjean et al., 2005).

El otro estudio con menor nivel de exposición, realizado en población estadounidense con datos procedentes de la encuesta de salud NHANES 2011-2012, no encontró asociaciones significativas en población adolescente entre 12 y 19 años. En este estudio se encontró una relación inversa entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial (Zhang et al., 2018).

Se necesitarían más estudios para clarificar la posible relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica.

5.2. Mecanismos biológicos.

En referencia a la plausibilidad biológica de la asociación entre mercurio y presión arterial, Sørensen et al. (1999) sugirieron que el MeHg podría afectar dianas involucradas en la regulación de la presión arterial, como la regulación de los flujos de cationes (canales de calcio), y originar disfunción parasimpática. Hasta la fecha se han propuesto diferentes mecanismos de actuación del mercurio (da Cunha Martins, Carneiro, Grotto, Adeyemi, & Barbosa, 2018). Se sabe que el mercurio tiene gran afinidad por los grupos tiol o sulfhidrilo (–SH) y actúa inactivando numerosas enzimas, aminoácidos y antioxidantes que contienen estos grupos, como algunas involucradas en el sistema renina-angiotensina. Parece que la activación

del sistema renina-angiotensina por el mercurio también produce disfunciones en el sistema renal. El mercurio también induce disfunción mitocondrial y peroxidación lipídica, promueve la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea (Houston, 2014). La disminución del poder antioxidante y el incremento del estrés oxidativo es una respuesta biológica temprana que puede producir daño en las células del endotelio vascular, disminuye la biodisponibilidad y expresión de la óxido nítrico sintasa, promoviendo la inflamación y vasoconstricción (da Cunha Martins et al., 2018; Roman et al., 2011).

5.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.

Debido a la gran heterogeneidad de los estudios identificados, no se pudo realizar un meta-análisis o síntesis cuantitativa de los resultados de la revisión sistemática de la literatura científica, como inicialmente se había previsto, por lo que los resultados de nuestra revisión sistemática son cualitativos.

La principal limitación de nuestro estudio fue la medición de la presión arterial. La presión arterial es un parámetro altamente variable. La medición ambulatoria de la presión arterial habría proporcionado mejores estimaciones que la medición en consulta. Las recomendaciones de medición en consulta incluyen la realización de medidas repetidas dentro de la misma visita. Por otra parte, en la edad pediátrica la medición de la presión arterial debe realizarse mediante auscultación con esfigmomanómetro o bien, si se determina mediante un dispositivo oscilométrico, éste debe estar validado de acuerdo a uno o más protocolos internacionales para su utilización en población pediátrica. En nuestro estudio, no se dispuso de un protocolo estandarizado de medición de presión arterial para las tres cohortes. Dos de las tres cohortes participantes aportaron una única medición de la presión arterial, según su protocolo de medición. Para realizar el análisis con datos de las tres cohortes fue necesario utilizar la primera medida válida de presión arterial de las tres cohortes. Se cree que, por este motivo, la medición de la presión arterial podría haber introducido cierto sesgo de información (estando las medidas de presión arterial sobrevaloradas en nuestro estudio) y disminuido la potencia del estudio en cuanto a la relación entre mercurio y presión arterial (no diferencial). Además, dos de las cohortes (Sabadell y Valencia) utilizaron dispositivos oscilométricos equivalentes, pero la tercera (Asturias) utilizó un dispositivo no equivalente a los anteriores y no validado para su utilización en población pediátrica. La validación de dispositivos oscilométricos es importante puesto que éstos no miden, sino que estiman la presión arterial sistólica y diastólica a partir de algoritmos propios, y las funciones varían en función de la

población en estudio. El riesgo de sesgo en la medición de la presión arterial se considera “moderado” en los análisis principales de nuestro estudio, aunque se valora como “mínimo” en el análisis de sensibilidad posterior, en el que se utilizaron las mediciones repetidas de la cohorte Valencia.

Otra limitación de nuestro estudio, propia de un diseño de cohortes prospectivo, es la pérdida de seguimiento y abandono de la población en estudio. Entre la población en estudio que no llegó a realizar la visita de 4 años se observa una mayor proporción de familias con nivel socioeconómico bajo, respecto a la población participante en nuestro estudio. En el estudio INMA se realiza un gran esfuerzo para minimizar las pérdidas de participantes, cuidando especialmente el feedback con las familias, proporcionándoles información personalizada relativa a sus visitas e información acerca de los resultados del estudio y consejos de salud mediante boletines y a través de la página web, y estando abiertos a posibles cuestiones o inquietudes de las mismas (Guxens et al., 2012).

De modo general, el diseño transversal del análisis de asociación entre exposición postnatal a mercurio y presión arterial y el carácter observacional de nuestro estudio implica que los resultados deben interpretarse con precaución, en el sentido de que asociación no implica que se pueda derivar directamente como causalidad.

No se midió mercurio en cabello a los 4 años de edad en la cohorte de Asturias. Esta circunstancia disminuyó la potencia de nuestro estudio de la relación entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial. Además, en nuestro estudio podría haber cierto sesgo de selección, puesto que los niños participantes en nuestro estudio mostraron un nivel más elevado de mercurio prenatal y mayor presión arterial que los niños excluidos del estudio. Los criterios de inclusión en nuestro estudio no estuvieron relacionados con los niveles de exposición o de presión arterial. El 14,5% de los niños con visita a los cuatro años fue excluido de nuestro estudio por no disponer de medición de presión arterial y/o medición de mercurio prenatal o postnatal. La principal causa de exclusión (63% de los excluidos) fue no disponer de datos sobre la exposición a mercurio, procedentes principalmente (87%) de la cohorte de Asturias. Las características de la población participante y excluida del estudio también fueron diferentes (ingesta de sodio, actividad física, prematuridad, estacionalidad en la medición de presión arterial,...). Aunque esto podría afectar a la generalización de los resultados de nuestro estudio, la validez interna del mismo no debería verse afectada.

Otros factores se han relacionado con la presión arterial en la edad pediátrica, como el consumo de determinados medicamentos en el día de la medición o la ganancia de peso desde el nacimiento. No se dispuso de información relativa a los mismos, y considerarlos podría haber mejorado la capacidad predictiva de los modelos. No podemos descartar la presencia de factores de confusión no controlados. Sin embargo, se considera que los factores principales han sido tenidos en cuenta (factores antropométricos y consumo de pescado), lo cual constituye una fortaleza de nuestro estudio (Choi et al., 2008; Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016; Warembourg et al., 2019).

En nuestro estudio se evaluó el consumo de pescado a través de dos cuestionarios de frecuencia alimentaria (CFA) administrados a la madre durante la gestación y en la visita de 4 años, en relación al consumo de alimentos del niño o niña. Ambos CFA han sido validados, es decir, se ha verificado la reproducibilidad y la validez de sus mediciones (Vioque et al., 2016; Vioque et al., 2013). No se dispone de datos de biomarcadores de todos los nutrientes que aporta el pescado ni para todos los niños y niñas participantes en nuestro estudio. En este sentido, el ajuste por “consumo de pescado” permite tener en cuenta todos los nutrientes en una única variable, aunque la interpretación de los resultados podría ser más compleja. Por otra parte, un CFA permite obtener información del consumo de pescado habitual a largo plazo, en comparación con la utilización de biomarcadores que ofrecen información sobre la ingesta de nutrientes a más corto plazo. En general, los CFA presentan ventajas, como su facilidad de administración y tratamiento en bases de datos (especialmente si son cerrados), su bajo coste relativo y la clasificación de las personas en categorías de consumo (Pérez Rodrigo, Aranceta, Salvador, & Varela-Moreiras, 2015). Sin embargo, su uso tiene limitaciones y puede presentar sesgos importantes, como la infraestimación de las porciones consumidas, el sesgo de memoria o el sesgo por deseabilidad y aprobación social (Hébert et al., 2014; Pérez Rodrigo et al., 2015; Pérez-Rodrigo, Artiach Escauriaza, Artiach Escauriaza, & Polanco Allúe, 2015).

La disponibilidad de datos relativos a la exposición prenatal a PCBs a través de biomarcador fue otra fortaleza de nuestro estudio. La principal fuente de exposición a PCBs es la dieta, principalmente pescados, lácteos y carnes (Agudo et al., 2009; Domingo & Bocio, 2007). Podría existir cierto sobreajuste al incluir en el mismo modelo de asociación las variables de consumo de pescado de la madre durante la gestación y la exposición prenatal a PCBs.

Por otra parte, podemos señalar diversas fortalezas en nuestro estudio. En cuanto a la revisión sistemática realizada, destacamos la exhaustividad en la búsqueda bibliográfica

realizada. La selección de las 6 bases de datos se realizó con el fin de maximizar la cobertura geográfica, temporal y temática (Abad García, González Teruel, Argento, & Rodríguez Gairín, 2015). La base de datos Lilacs se incluyó para cubrir la literatura latino-americana y del Caribe. La base de datos Índice Médico Español (IME) se incluyó para extender la cobertura temporal de las revistas españolas. Además, la búsqueda se extendió a tesis y disertaciones. Cuatro de las 6 bases de datos utilizadas (PubMed, Embase, Scopus, WOS) recuperaron todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática. Lilacs recuperó 3 artículos (43%), mientras que IME no recuperó ninguno de los artículos. En la revisión se dispuso de criterios claros de inclusión y exclusión. Además, con la actualización de la búsqueda bibliográfica en febrero de 2019, tras la publicación del manuscrito, se recuperó un nuevo estudio que fue incorporado a la tesis. La evaluación del riesgo de sesgo en los artículos originales incluidos en la revisión sistemática, según las recomendaciones de la guía PRISMA, constituye otra fortaleza de la revisión sistemática. Para la extracción de los datos de los artículos originales se siguieron los criterios sugeridos por la declaración STROBE.

En nuestro estudio, con datos de tres cohortes del Proyecto INMA, se intentó minimizar el sesgo de información seleccionando adecuadamente los biomarcadores de exposición a mercurio prenatal y postnatal.

Al tratarse de un estudio multicéntrico, el estudio tiene mayor potencia estadística por el aumento del número de participantes. Sin embargo, esta potencia se vio limitada por los sesgos introducidos por la medición de la presión arterial. La realización de un análisis de sensibilidad posterior minimizó el sesgo en la medición de la presión arterial, aunque disminuyó la potencia estadística del estudio.

Nuestro estudio es, hasta donde sabemos, el primer estudio con niveles de exposición a mercurio intermedios entre poblaciones con niveles muy elevados (islas Feroe, islas Seychelles y población inuit) y poblaciones con bajos niveles de exposición (como la estadounidense o la británica), las cuales han sido objeto de estudio hasta la fecha.

En nuestro estudio se examinó la forma de la relación entre mercurio prenatal y postnatal y la presión arterial en edad preescolar, valorando la posible existencia de valores techo o umbrales de exposición. Además, se abordó la posibilidad de modificaciones de efecto del mercurio en la presión arterial por sexo y por consumo de pescado.

Otra fortaleza de nuestro estudio, como parte del estudio INMA, deriva de su diseño de cohorte. Se dispone de amplia información recogida a lo largo del tiempo, que permite realizar un seguimiento de la población participante. Se dispuso de información relativa a la exposición a mercurio en edades muy tempranas (prenatal y a los 4 años). Mayor seguimiento permitirá evaluar la posibilidad de aparición de efectos del mercurio a más largo plazo (más tardíos), en distintos momentos del desarrollo. Por otra parte, se dispone de gran cantidad de información relativa a variables que pueden ser confusoras o modificar los efectos de contaminantes como el mercurio en la salud.

5.4. Implicaciones para la Salud Pública y políticas en salud.

Los niveles de exposición a mercurio de nuestra población fueron elevados, tanto en la etapa prenatal como a los 4 años de edad. Esta exposición se ha asociado en el consumo de pescado durante el embarazo (exposición prenatal) y durante la infancia (exposición postnatal). La población infantil es altamente vulnerable frente a la exposición a compuestos tóxicos, por diversos motivos. Las exposiciones tempranas tienen lugar en momentos en los que sus órganos y sistemas de detoxificación están en desarrollo, además de que su exposición es mayor dado que comen y beben más por unidad de peso corporal. Por otra parte, exposiciones tóxicas tempranas van a condicionar su salud y calidad del resto de la vida. Sin embargo, además de tóxicos, el pescado contiene nutrientes beneficiosos para el desarrollo fetal e infantil como son ácidos grasos, vitamina E o selenio. Nuestro estudio sugiere reforzar los consejos y recomendaciones dietéticas sobre el consumo de pescado en población vulnerable, como mujeres embarazadas y población infantil.

Existe una ausencia de consenso entre instituciones y organismos internacionales acerca de los niveles de mercurio que deben ser considerados seguros para la exposición humana. La actual evaluación del riesgo de exposición a mercurio considera los efectos en neurodesarrollo por una exposición por ingestión. Distintas incertidumbres acompañan a esta evaluación, como la existencia de otros efectos en salud o absorción intestinal de mercurio. Nuestro estudio aporta evidencia acerca de los posibles efectos, distintos a neurodesarrollo, de la exposición a mercurio en la presión arterial en una población vulnerable.

En relación a la presión arterial, nuestro estudio pone de manifiesto la necesidad de disponer de protocolos de medición estandarizados y ajustados a las recomendaciones de medición. El entrenamiento de los trabajadores de campo es fundamental para el

cumplimiento de los mismos. Mejorar la fiabilidad y la precisión de la medición de la presión arterial podría mejorar la estimación del efecto, sin disminuir la potencia estadística del estudio.

6. CONCLUSIONES

6.1. En relación a la revisión sistemática de la literatura científica

- La revisión sistemática de la literatura científica muestra que existen pocos estudios (8 estudios) que hayan evaluado la exposición a mercurio en etapas tempranas de la vida y su relación con la presión arterial durante la edad pediátrica. El seguimiento desde la etapa prenatal mediante estudios de cohortes es escaso (2 estudios).

- Los primeros estudios se realizaron en poblaciones con niveles de exposición a mercurio muy elevados (del orden de 20-35 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón y 4-8 $\mu\text{g/g}$ de cabello), entre 1999 y 2012. Estudios posteriores han evaluado la relación en poblaciones con una exposición sustancialmente inferior, aproximadamente un orden de magnitud menor.

- Los estudios realizados muestran gran heterogeneidad en cuanto a la evaluación de la exposición a mercurio, la medición de la presión arterial y las covariables consideradas para el control de la confusión y la valoración de las posibles interacciones. Este hecho dificulta su comparabilidad y el establecimiento de conclusiones acerca de la posible asociación entre la exposición a mercurio y la presión arterial en la edad pediátrica.

- Los resultados encontrados en estudios previos fueron inconsistentes. De los cinco estudios de cohortes que estudiaron la posible asociación entre mercurio prenatal y presión arterial en niños o adolescentes, tres de ellos (dos con niveles de exposición muy elevados) encontraron asociaciones directas significativas. De los cinco estudios (2 cohortes, 1 casos-controles y 2 transversales) que estudiaron la posible asociación entre mercurio postnatal y presión arterial en niños, uno de ellos (con un nivel de exposición muy bajo y un riesgo de sesgo moderado) encontró una asociación directa significativa. Estos hallazgos podrían sugerir que el periodo fetal es el más vulnerable.

- Uno de los cuatro estudios que evaluaron la posible asociación entre mercurio prenatal y presión arterial encontró diferencias de efecto por sexo. Este estudio evaluó el efecto de una exposición prenatal a mercurio muy elevada en población adolescente y encontró efectos en el sexo masculino, pero no en el femenino. Dos estudios evaluaron la interacción por sexo en la relación entre mercurio postnatal y presión arterial, sin encontrar ninguna modificación de efecto.

- Los dos estudios realizados en poblaciones con mayor exposición prenatal a mercurio (más de 30 $\mu\text{g/L}$ de sangre de cordón) encontraron asociaciones directas significativas, lo que podría sugerir la existencia de un valor límite de exposición prenatal a mercurio por debajo del

cual no son esperables efectos en la presión arterial en la edad pediátrica. Estos mismos estudios sugieren, por otra parte, la existencia de un valor techo en los efectos tóxicos de la exposición prenatal a mercurio en la presión arterial en la edad pediátrica, en aproximadamente 10 µg/L de sangre de cordón. Los resultados de otros estudios en poblaciones con menor nivel de exposición prenatal a mercurio no apoyan, en cambio, esta posibilidad.

6.2. En relación a los resultados del estudio en el Proyecto INMA.

- Los recién nacidos de nuestro estudio presentaron unos niveles elevados de mercurio en sangre de cordón (media geométrica 9,2 µg/L). El porcentaje de recién nacidos que superó el nivel de mercurio en sangre de cordón equivalente a los límites considerados como seguros para la salud humana por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS fue de un 68%, un 40% y un 30% respectivamente.

- El nivel de mercurio en sangre de cordón se asoció positivamente con el consumo materno de pescado durante la gestación, especialmente de pescado azul grande. En esta población la principal forma química de mercurio en sangre de cordón fue MeHg. Otros factores asociados directamente fueron la edad materna preconcepcional, la clase social, el nivel educativo, la situación laboral durante la gestación, el origen español de la madre, el nacimiento en verano y la paridad.

- Los niños y las niñas de 4 años de nuestro estudio presentaron unos niveles elevados de mercurio en cabello (media geométrica 1,0 µg/g). El porcentaje de niños y niñas que superó el nivel de mercurio en cabello equivalente a los límites considerados como seguros para la salud humana por la US EPA, la EFSA y la FAO/OMS fue de un 48%, un 21% y un 15% respectivamente.

- El nivel de mercurio en cabello se asoció de forma directa con su consumo de pescado en el último año, especialmente de pescado azul grande y mediano. Esta concentración también se asoció directamente con el nivel de mercurio en sangre de cordón, la clase social, el nivel de estudios y el empleo materno a los 4 años e inversamente con el índice de masa corporal materno preconcepcional, el hábito tabáquico materno durante la gestación, la exposición pasiva a tabaco, el origen no español de la madre, la paridad y la edad del niño.

- La media geométrica de la primera medida válida de presión arterial a los 4 años fue 100/63 mmHg. En la cohorte de Valencia se encontró que la presión arterial a los 4 años disminuye al realizar medidas repetidas en una misma visita. La adhesión al protocolo de

medición de la presión arterial previamente establecido, en cuanto al número de mediciones a realizar, fue baja.

- Los factores relacionados con la presión arterial a los 4 años fueron la talla, el índice de masa corporal para la edad, la estacionalidad en la medición de la presión arterial y la ingesta de sodio del niño en el último año. El consumo materno de pescado durante la gestación, así como el consumo por parte del niño de pescado total y de pescado azul en el último año no se asociaron con su presión arterial. Se encontró una correlación negativa entre la exposición prenatal a bifenilos policlorados y la presión arterial a los 4 años.

- En los análisis principales, utilizando la primera medida válida de presión arterial, se encontró una relación inversa no significativa entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial. Se encontró una asociación inversa significativa entre la exposición postnatal a mercurio y la PAS, que se debilitó y perdió la significación estadística al ajustar el modelo adicionalmente por la exposición prenatal a mercurio y a bifenilos policlorados.

- En el análisis de sensibilidad, utilizando la media de la segunda y tercera medidas válidas de presión arterial, se encontró una modesta asociación inversa significativa entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial a los 4 años. La relación negativa observada entre la exposición postnatal a mercurio y la presión arterial cambió a positiva al ajustar los modelos por la exposición prenatal a mercurio, sin alcanzar la significación estadística en ningún caso. La imprecisión de la estimación del efecto aumentó más del doble respecto a los análisis principales.

- Los resultados principales de nuestro estudio sugieren un efecto confusor de la exposición prenatal a bifenilos policlorados y del consumo materno de pescado azul durante la gestación en la relación entre la exposición prenatal a mercurio y la presión arterial a los cuatro años.

- En nuestro estudio no se encontró ninguna modificación de efecto del mercurio en la presión arterial por sexo, consumo de pescado (materno durante la gestación ni del niño) ni exposición prenatal a bifenilos policlorados.

- En los análisis principales la forma de la relación es compatible con la ausencia de asociación entre mercurio y presión arterial. En cambio, los resultados de nuestro estudio de sensibilidad sugieren una relación no lineal entre exposición prenatal a mercurio y presión arterial, con forma de U, con un cambio de tendencia en 11-12 $\mu\text{g}/\text{L}$ de sangre de cordón.

- Nuestros resultados sobre la asociación entre la exposición a mercurio y la presión arterial a los 4 años deben ser interpretados con cautela por la imprecisión asociada a las

medidas de exposición a mercurio y presión arterial, así como al reducido tamaño de la muestra para el análisis de sensibilidad realizado.

- Nuestro estudio sugiere que, en caso de existir una asociación, la magnitud de efecto sería pequeña y, por tanto, su significación clínica en la infancia es incierta.

7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La evidencia sobre exposiciones tempranas a mercurio y su efecto en la presión arterial de niños y adolescentes es todavía limitada y heterogénea. El número de estudios epidemiológicos que abordan esta cuestión aún es escaso y no se ha identificado un patrón claro sobre la exposición a mercurio y la presión arterial en edad pediátrica. La investigación adicional está justificada y se deberían considerar algunos aspectos como los descritos en los siguientes párrafos.

En relación a la evaluación de la exposición a mercurio, futuros estudios en el marco del Proyecto INMA podrían mejorar la evaluación de la exposición mediante el ajuste de las concentraciones de mercurio en sangre por niveles de hemoglobina o la consideración de la imprecisión en la medida del biomarcador o de factores confusores, como se especifica más adelante.

Por otra parte, diversos estudios sugieren que ciertos polimorfismos genéticos podrían influenciar en el metabolismo y toxicidad del mercurio, por lo que sería interesante considerar este factor en futuras investigaciones. En el Proyecto INMA se dispone de una amplia información genética de los niños y de las niñas participantes. Concretamente se ha genotipado más de un millón de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) a través de un estudio de asociación del genoma completo (GWAs). Toda esta información puede ser de utilidad para identificar qué polimorfismos genéticos son capaces de modificar la asociación entre la exposición a mercurio y la presión arterial.

Ciertos mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, han sido relacionados tanto con la exposición a mercurio como con la presión arterial, por lo que su exploración podría ayudar a clarificar los mecanismos de la acción tóxica del mercurio. En el Proyecto INMA disponemos de información relativa a metilación del ADN, evaluada al nacimiento (en placenta y en sangre de cordón umbilical) y a los 4 años.

Futuros estudios de investigación en los que la variable respuesta o intermediaria de algún otro efecto en salud fuese la presión arterial podrían mejorar su medición siguiendo protocolos estandarizados y ajustados a las recomendaciones de medición. En el Proyecto INMA se realiza un esfuerzo importante en la mejora de la medición de la presión arterial en las sucesivas visitas de seguimiento, incluyendo el diseño del protocolo de medición, la visita de campo y el registro en la base de datos. El protocolo de medición se ha ido ajustando a las

recomendaciones de medición vigentes a la edad de seguimiento y se ha redactado de modo claro y concreto, para evitar subjetividades. Se ha incidido en la instrucción de las personas que realizan las exploraciones físicas en la visita, pues la aparente simplicidad de la técnica de medición (aún más en dispositivos oscilométricos) podría ser un impedimento para la adhesión al mismo. También se ha trabajado en la incorporación de la medición de presión arterial en el protocolo de visita de modo que ésta pueda realizarse tal cual se describe, respetando los tiempos de espera (tiempo de reposo previo, tiempo entre mediciones). Por todo ello, en el Proyecto INMA disponemos en la actualidad de mejores mediciones de presión arterial a los 7, 9 y 15-16 años de edad.

En el Proyecto INMA disponemos también de determinaciones de mercurio en cabello a los 9 años y de muestras biológicas (sangre, cabello, diente, saliva, orina y/o heces) tomadas a los 7, 9, 11 y aquellas de las que se dispondrá cuando se complete la visita de los -15-16 años, en las que determinar distintos nutrientes y contaminantes como mercurio, u otros que, según la literatura científica publicada, podrían ser de interés como posibles confusores de la relación entre mercurio y presión arterial (como ftalatos o pesticidas). Por otra parte, en cada visita de seguimiento se recoge amplia información mediante cuestionarios sobre el desarrollo del niño o niña, información sociodemográfica, dietética, de estilo de vida y registros clínicos.

El diseño de cohorte de nuestro estudio nos permitirá el seguimiento de la relación entre mercurio y presión arterial de la población en estudio a edades más avanzadas, como en la adolescencia y en la etapa de adulto joven, ajustando por variables confusoras. La realización de estudios multicéntricos en el ámbito internacional, con la participación de las cohortes del Proyecto INMA (como se está llevando a cabo en otros aspectos), nos permitirá además aumentar la potencia estadística de nuestros estudios. La modificación de efecto, al menos por sexo y por consumo de pescado, así como la forma de la relación, deben ser nuevamente exploradas.

Por último, debemos considerar que en la publicación de nuestros futuros resultados será importante incluir aspectos técnicos y metodológicos de la medición de la presión arterial, así como el entrenamiento de las personas de campo, lo que permitirá mejorar la evaluación de posibles sesgos ligados a esta medición y la comparabilidad entre estudios que evalúen la relación entre mercurio y presión arterial.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaseth, J., Hilt, B., & Bjørklund, G. (2018). Mercury exposure and health impacts in dental personnel. *Environmental Research*, 164, 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.02.019>
- Abad García, M. F., González Teruel, A., Argento, J., & Rodríguez Gairín, J. M. (2015). Características y visibilidad de las revistas españolas de ciencias de la salud en bases de datos. *Profesional de la Informacion* 24 5 537 550. <https://doi.org/10.3145/epi.2015.sep.04>
- Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., ... Hooper, L. (2018). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD003177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub4>
- Abdelhamid, A. S., Martin, N., Bridges, C., Brainard, J. S., Wang, X., Brown, T. J., ... Hooper, L. (2018). Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD012345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub2>
- Aboderin, I., Kalache, A., Ben-Shlomo, Y., Lynch, J.W., Yajnik, C.S., Kuh, D., & Yach, D. (2002). *Life Course Perspectives on Coronary Heart Disease, Stroke and Diabetes: Key Issues and Implications for Policy and Research*. Recuperado de World Health Organization website: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67174/WHO_NMH_NPH_02.1.pdf;jsessionid=7BFA149FA0A7B13E93EF3A6FB894D1A4?sequence=1
- Aburto, N. J., Ziolkovska, A., Hooper, L., Elliott, P., Cappuccio, F. P., & Meerpohl, J. J. (2013). Effect of lower sodium intake on health: Systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 346, f1326.
- Aceti, A., Santhakumaran, S., Logan, K. M., Philipps, L. H., Prior, E., Gale, C., ... Modi, N. (2012). The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(11), 3114-3127. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2689-8>
- AESAN. (2011). *Recomendaciones de consumo de pescado para poblaciones sensibles debido a la presencia de mercurio* (p. 1).

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2018). Glossary of Terms | ATSDR. Recuperado 28 de abril de 2018, de <https://www.atsdr.cdc.gov/glossary.html#G-A->
- Agudo, A., Goñi, F., Etxeandia, A., Vives, A., Millán, E., López, R., ... González, C. A. (2009). Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: Determinants of serum concentrations. *Environmental Research*, *109*(5), 620-628. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.03.009>
- Alpert, B. S. (2017). «Oscillometric»: A type of device, not a type of measurement. Oh when will they ever learn? *Journal of Hypertension*, *35*(8), 1717. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001392>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., Mohamed, G. E. D., & Rabah, A. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *International journal of hygiene and environmental health*, *214*(2), 79-101.
- Álvarez Pitti, J. C. (2014). *Significado de la hipertensión arterial enmascarada en niños y adolescentes* (tesis doctoral). Universitat de València, Valencia, España. Recuperado de <http://roderic.uv.es/handle/10550/36665>
- Andersen, L. B., Riddoch, C., Kriemler, S., Hills, A. P., & Hills, A. (2011). Physical activity and cardiovascular risk factors in children. *British Journal of Sports Medicine*, *45*(11), 871-876. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090333>
- ANSI/AAMI. (1993). *Electronic or automated sphygmomanometers* (N.º SP10:1992). Recuperado de <https://webstore.ansi.org/standards/aami/ansiaamisp101992>
- Arafat, M., & Mattoo, T. K. (1999). Measurement of blood pressure in children: Recommendations and perceptions on cuff selection. *Pediatrics*, *104*(3), e30. <https://doi.org/10.1542/peds.104.3.e30>
- Arif, M., Sadayappan, S., Becker, R. C., Martin, L. J., & Urbina, E. M. (2019). Epigenetic modification: A regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0248-0>
- Assadi, F. (2007). Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatric Cardiology*, *28*(1), 27-33. <https://doi.org/10.1007/s00246-006-1390-4>
- Asserhøj, M., Nehammer, S., Matthiessen, J., Michaelsen, K. F., & Lauritzen, L. (2009). Maternal fish oil supplementation during lactation may adversely affect long-term blood pressure,

- energy intake, and physical activity of 7-year-old boys. *The Journal of Nutrition*, 139(2), 298-304. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095745>
- Au, C. T., Ho, C. K. W., Wing, Y. K., Lam, H. S., & Li, A. M. (2014). Acute and chronic effects of sleep duration on blood pressure. *Pediatrics*, 133(1), e64-72. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1379>
- Avila-Palencia, I., Laeremans, M., Hoffmann, B., Anaya-Boig, E., Carrasco-Turigas, G., Cole-Hunter, T., ... Nieuwenhuijsen, M. J. (2019). Effects of physical activity and air pollution on blood pressure. *Environmental Research*, 173, 387-396. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.032>
- Ayer, J. G., Harmer, J. A., Xuan, W., Toelle, B., Webb, K., Almqvist, C., ... Celermajer, D. S. (2009). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in early childhood: Effects on blood pressure and arterial structure and function at age 8 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(2), 438-446. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27811>
- Azevedo, B. F., Simões, null, Fiorim, J., Botelho, T., Angeli, J. K., Vieira, J. V. A., ... Vassallo, D. V. (2016). Chronic mercury exposure at different concentrations produces opposed vascular responses in rat aorta. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12578>
- Badnjevic, A., Cifrek, M., Magjarevic, R., & DZemic, Z. (Eds.). (2018). *Inspection of medical devices* (Springer Nature). Recuperado de <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-981-10-6650-4#about>
- Baker-Smith, C. M., Flinn, S. K., Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Blowey, D., Carroll, A. E., ... SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BP IN CHILDREN. (2018). Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 142(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2096>
- Bakulski, K. M., Lee, H., Feinberg, J. I., Wells, E. M., Brown, S., Herbstman, J. B., ... Fallin, M. D. (2015). Prenatal mercury concentration is associated with changes in DNA methylation at TCEANC2 in newborns. *International Journal of Epidemiology*, 44(4), 1249-1262. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv032>
- Balbus, J. M., Barouki, R., Birnbaum, L. S., Etzel, R. A., Gluckman, P. D., Grandjean, P., ... Tang, K.-C. (2013). Early-life prevention of non-communicable diseases. *Lancet (London, England)*, 381(9860), 3-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61609-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61609-2)

- Bao, W., Threefoot, S. A., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (1995). Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: The Bogalusa Heart Study. *American Journal of Hypertension*, 8(7), 657-665. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00116-7](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00116-7)
- Barba, G., Buck, C., Bammann, K., Hadjigeorgiou, C., Hebestreit, A., Mårild, S., ... IDEFICS consortium. (2014). Blood pressure reference values for European non-overweight school children: The IDEFICS study. *International Journal of Obesity (2005)*, 38 Suppl 2, S48-56. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.135>
- Barbieri, F. L., Cournil, A., & Gardon, J. (2009). Mercury exposure in a high fish eating Bolivian Amazonian population with intense small-scale gold-mining activities. *International Journal of Environmental Health Research*, 19(4), 267-277. <https://doi.org/10.1080/09603120802559342>
- Barcelos, G. R. M., Grotto, D., de Marco, K. C., Valentini, J., Lengert, A. van H., de Oliveira, A. Á. S., ... Barbosa, F. (2013). Polymorphisms in glutathione-related genes modify mercury concentrations and antioxidant status in subjects environmentally exposed to methylmercury. *The Science of the Total Environment*, 463-464, 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.029>
- Barcelos, G. R. M., Souza, M. F. de, Oliveira, A. Á. S. de, Lengert, A. van H., Oliveira, M. T. de, Camargo, R. B. de O. G., ... Barbosa, F. (2015). Effects of genetic polymorphisms on antioxidant status and concentrations of the metals in the blood of riverside Amazonian communities co-exposed to Hg and Pb. *Environmental Research*, 138, 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.017>
- Barker, A. R., Gracia-Marco, L., Ruiz, J. R., Castillo, M. J., Aparicio-Ugarriza, R., González-Gross, M., ... Moreno, L. A. (2018). Physical activity, sedentary time, TV viewing, physical fitness and cardiovascular disease risk in adolescents: The HELENA study. *International Journal of Cardiology*, 254, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.080>
- Barker, D. J. P. (2000). In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology*, 53(2), 555-574. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(99\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(99)00258-7)
- Basu, N., Tutino, R., Zhang, Z., Cantonwine, D. E., Goodrich, J. M., Somers, E. C., ... Maria Téllez-Rojo, M. (2014). Mercury levels in pregnant women, children, and seafood from Mexico City. *Environmental Research*, 135, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.029>

- Batista, J., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Corbella, J. (1996). Mercury in hair for a child population from Tarragona Province, Spain. *The Science of the Total Environment*, *193*(2), 143-148.
- Beckett, L. A., Rosner, B., Roche, A. F., & Guo, S. (1992). Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. *American Journal of Epidemiology*, *135*(10), 1166-1177. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116217>
- Becton, L. J., Egan, B. M., Hailpern, S. M., & Shatat, I. F. (2013). Blood pressure reclassification in adolescents based on repeat clinic blood pressure measurements. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, *15*(10), 717-722. <https://doi.org/10.1111/jch.12168>
- Beevers, G., Lip, G. Y., & O'Brien, E. (2001). ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *322*(7293), 1043-1047.
- Bellanger, M., Pichery, C., Aerts, D., Berglund, M., Castaño, A., Cejchanová, M., ... DEMO/COPHES. (2013). Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: Monetary value of neurotoxicity prevention. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *12*, 3. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-3>
- Belles-Isles, M., Ayotte, P., Dewailly, E., Weber, J. P., & Roy, R. (2002). Cord blood lymphocyte functions in newborns from a remote maritime population exposed to organochlorines and methylmercury. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, *65*(2), 165-182.
- Benziger, C. P., Roth, G. A., & Moran, A. E. (2016). The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Global Heart*, *11*(4), 393-397. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.10.024>
- Berglund, M., Lind, B., Björnberg, K. A., Palm, B., Einarsson, O., & Vahter, M. (2005). Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: A cross-sectional assessment. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *4*, 20. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-4-20>
- Bernhoft, R. A. (2012). Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, *2012*, 460508. <https://doi.org/10.1155/2012/460508>
- Bijlsma, M. W., Blufpand, H. N., Kaspers, G. J. L., & Bökenkamp, A. (2014). Why pediatricians fail to diagnose hypertension: A multicenter survey. *The Journal of Pediatrics*, *164*(1), 173-177.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.066>

- Bilenko, N., van Rossem, L., Brunekreef, B., Beelen, R., Eeftens, M., Hoek, G., ... Gehring, U. (2015). Traffic-related air pollution and noise and children's blood pressure: Results from the PIAMA birth cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(1), 4-12. <https://doi.org/10.1177/2047487313505821>
- Bjerregaard, P., & Hansen, J. C. (2000). Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the Disko Bay area in Greenland. *The Science of the Total Environment*, 245(1-3), 195-202. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(99\)00444-1](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(99)00444-1)
- Bjørklund, G., Stejskal, V., Urbina, M. A., Dadar, M., Chirumbolo, S., & Mutter, J. (2018). Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes. *Current Medicinal Chemistry*, 25(19), 2198-2214. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171129124616>
- Bjørklund, G., Tinkov, A. A., Dadar, M., Rahman, M. M., Chirumbolo, S., Skalny, A. V., ... Aaseth, J. (2019). Insights into the Potential Role of Mercury in Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 67(4), 511-533. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01274-3>
- Björnberg, K. A., Vahter, M., Petersson-Grawé, K., Glynn, A., Cnattingius, S., Darnerud, P. O., ... Berglund, M. (2003). Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: Influence of fish consumption. *Environmental Health Perspectives*, 111(4), 637-641. <https://doi.org/10.1289/ehp.111-1241457>
- Blumenthal, S., Epps, R. P., Heavenrich, R., Lauer, R. M., Lieberman, E., Mirkin, B., ... Upson, D. (1977). Report of the task force on blood pressure control in children. *Pediatrics*, 59(5 2 suppl), I-II, 797-820.
- Bose-O'Reilly, S., McCarty, K. M., Steckling, N., & Lettmeier, B. (2010). Mercury Exposure and Children's Health. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 40(8), 186-215. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2010.07.002>
- Boyd, A., Golding, J., Macleod, J., Lawlor, D. A., Fraser, A., Henderson, J., ... Davey Smith, G. (2013). Cohort Profile: The 'Children of the 90s'—the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *International Journal of Epidemiology*, 42(1), 111-127. <https://doi.org/10.1093/ije/dys064>
- Bradley, M. A., Barst, B. D., & Basu, N. (2017). A Review of Mercury Bioavailability in Humans and Fish. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph14020169>

- Brady, T. M., Fivush, B., Flynn, J. T., & Parekh, R. (2008). Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *The Journal of Pediatrics*, *152*(1), 73-78, 78.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.053>
- Brady, T. M., Solomon, B. S., Neu, A. M., Siberry, G. K., & Parekh, R. S. (2010). Patient-, provider-, and clinic-level predictors of unrecognized elevated blood pressure in children. *Pediatrics*, *125*(6), e1286-1293. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0555>
- Brady, T. M., Stefani-Glücksberg, A., & Simonetti, G. D. (2018). Management of high blood pressure in children: Similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3946-y>
- Branco, V., Caito, S., Farina, M., Teixeira da Rocha, J., Aschner, M., & Carvalho, C. (2017). Biomarkers of mercury toxicity: Past, present, and future trends. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, *20*(3), 119-154. <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1289834>
- Brion, M.-J. A., Leary, S. D., Lawlor, D. A., Smith, G. D., & Ness, A. R. (2008). Modifiable maternal exposures and offspring blood pressure: A review of epidemiological studies of maternal age, diet, and smoking. *Pediatric Research*, *63*(6), 593-598. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31816fdbd3>
- Brook, R. D. (2007). Why physicians who treat hypertension should know more about air pollution. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, *9*(8), 629-635.
- Brune, D., Nordberg, G. F., Vesterberg, O., Gerhardsson, L., & Wester, P. O. (1991). A review of normal concentrations of mercury in human blood. *The Science of the Total Environment*, *100 Spec No*, 235-282.
- Budtz-Jørgensen, E., Grandjean, P., Jørgensen, P. J., Weihe, P., & Keiding, N. (2004). Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environmental Research*, *95*(3), 385-393. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.11.001>
- Budtz-Jørgensen, E., Grandjean, P., & Weihe, P. (2007). Separation of risks and benefits of seafood intake. *Environmental Health Perspectives*, *115*(3), 323-327. <https://doi.org/10.1289/ehp.9738>
- Burkard, T., Mayr, M., Winterhalder, C., Leonardi, L., Eckstein, J., & Vischer, A. (2018). Reliability of single office blood pressure measurements. *Heart*, *104*(14), 1173-1179. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312523>

- Butler Walker, J., Houseman, J., Seddon, L., McMullen, E., Tofflemire, K., Mills, C., ... Van Oostdam, J. (2006). Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environmental Research*, *100*(3), 295-318. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.05.006>
- Caito, S. W., Jackson, B. P., Punshon, T., Scrimale, T., Grier, A., Gill, S. R., ... Rand, M. D. (2018). Editor's Highlight: Variation in Methylmercury Metabolism and Elimination Status in Humans Following Fish Consumption. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *161*(2), 443-453. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx226>
- Campbell, N. R., Khalsa, T., World Hypertension League Executive:, Lackland, D. T., Niebylski, M. L., Nilsson, P. M., ... International Society of Nephrology. (2016). High Blood Pressure 2016: Why Prevention and Control Are Urgent and Important. The World Hypertension League, International Society of Hypertension, World Stroke Organization, International Diabetes Foundation, International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, International Society of Nephrology. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. <https://doi.org/10.1111/jch.12840>
- Carmignani, M., & Boscolo, P. (1984). Cardiovascular homeostasis in rats chronically exposed to mercuric chloride. *Archives of Toxicology. Supplement. = Archiv Fur Toxikologie. Supplement*, *7*, 383-388.
- Carmignani, M., Boscolo, P., Artese, L., Del Rosso, G., Porcelli, G., Felaco, M., ... Giuliano, G. (1992). Renal mechanisms in the cardiovascular effects of chronic exposure to inorganic mercury in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, *49*(4), 226-232. <https://doi.org/10.1136/oem.49.4.226>
- Cascaes da Silva, F., Arancibia, V., Angélica, B., da Rosa Iop, R., Filho, B. G., Jose, P., & da Silva, R. (2013). Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, *24*(3), 295-312.
- Cassidy-Bushrow, A. E., Johnson, D. A., Peters, R. M., Burmeister, C., & Joseph, C. L. M. (2015). Time Spent on the Internet and Adolescent Blood Pressure. *The Journal of School Nursing: The Official Publication of the National Association of School Nurses*, *31*(5), 374-384. <https://doi.org/10.1177/1059840514556772>
- Castaño, Cutanda, F., Esteban, M., Pärt, P., Navarro, C., Gómez, S., ... Posada, M. (2015). Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU

- countries. *Environmental Research*, *141*, 58-68.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.029>
- Castaño A., Pedraza-Díaz, S., Cañas, A. I., Pérez-Gómez, B., Ramos, J. J., Bartolomé, M., ... Bioambient.es. (2019). Mercury levels in blood, urine and hair in a nation-wide sample of Spanish adults. *The Science of the Total Environment*, *670*, 262-270.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.174>
- Cesa, C. C., Sbruzzi, G., Ribeiro, R. A., Barbiero, S. M., de Oliveira Petkowicz, R., Eibel, B., ... Pellanda, L. C. (2014). Physical activity and cardiovascular risk factors in children: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Preventive Medicine*, *69*, 54-62.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.08.014>
- Chan, S. E., Pudwell, J., & Smith, G. N. (2019). Effects of Preeclampsia on Maternal and Pediatric Health at 11 Years Postpartum. *American Journal of Perinatology*, *36*(8), 806-811. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675374>
- Channa, K., Odland, J. Ø., Kootbodien, T., Theodorou, P., Naik, I., Sandanger, T. M., & Röllin, H. B. (2013). Differences in prenatal exposure to mercury in South African communities residing along the Indian Ocean. *The Science of the Total Environment*, *463-464*, 11-19.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.055>
- Chen, X., & Wang, Y. (2008). Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*, *117*(25), 3171-3180.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366>
- Cheung, B., & Cheung, A. (2015). Factors Predicting the Fall in Clinic Blood Pressure on Repeated Measurements. *GSTF Journal of Advances in Medical Research (JAMR)*, *1*(3). Recuperado de <http://dl6.globalstf.org/index.php/jamr/article/view/1500>
- Cheung, E. L., Bell, C. S., Samuel, J. P., Poffenbarger, T., Redwine, K. M., & Samuels, J. A. (2017). Race and Obesity in Adolescent Hypertension. *Pediatrics*, *139*(5).
<https://doi.org/10.1542/peds.2016-1433>
- Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., & Quintanilla-Vega, B. (2015). Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 124. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00124>
- Chiolero, A., Bovet, P., & Paradis, G. (2013). Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: A critical appraisal. *JAMA Pediatrics*, *167*(3), 266-273.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.438>

- Choi, A. L., Cordier, S., Weihe, P., & Grandjean, P. (2008). Negative confounding in the evaluation of toxicity: The case of methylmercury in fish and seafood. *Critical Reviews in Toxicology*, 38(10), 877-893. <https://doi.org/10.1080/10408440802273164>
- Choi, A. L., Mogensen, U. B., Bjerve, K. S., Debes, F., Weihe, P., Grandjean, P., & Budtz-Jørgensen, E. (2014). Negative confounding by essential fatty acids in methylmercury neurotoxicity associations. *Neurotoxicology and Teratology*, 42, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.02.003>
- Choi, A. L., Weihe, P., Budtz-Jørgensen, E., Jørgensen, P. J., Salonen, J. T., Tuomainen, T.-P., ... Grandjean, P. (2009). Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in Faroese whaling men. *Environmental Health Perspectives*, 117(3), 367-372. <https://doi.org/10.1289/ehp.11608>
- Clarkson, T. W., & Strain, J. J. (2003). Nutritional factors may modify the toxic action of methylmercury in fish-eating populations. *The Journal of Nutrition*, 133(5 Suppl 1), 1539S-43S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1539S>
- Cohen Hubal, E. A., Sheldon, L. S., Burke, J. M., McCurdy, T. R., Berry, M. R., Rigas, M. L., ... Freeman, N. C. (2000). Children's exposure assessment: A review of factors influencing Children's exposure, and the data available to characterize and assess that exposure. *Environmental Health Perspectives*, 108(6), 475-486. <https://doi.org/10.1289/ehp.108-1638158>
- Cohen, J. B., Padwal, R. S., Gutkin, M., Green, B. B., Bloch, M. J., Germino, F. W., ... Townsend, R. R. (2019). History and Justification of a National Blood Pressure Measurement Validated Device Listing. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 73(2), 258-264. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11990>
- Comisión de las Comunidades Europeas. *Estrategia europea de medio ambiente y salud*. , Pub. L. No. COM(2003) 338 final (2003).
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. (2012, abril 24). Mercurio en las vacunas. Recuperado 27 de julio de 2019, de <https://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/adyuvantesconservantes/mercurio-en-las-vacunas>
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. (2018, noviembre 10). Mercurio vacuna gripe. Recuperado 27 de julio de 2019, de <https://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/desconfianza-de-las-vacunas/mercurio-vacuna-gripe>

- Consejo de la Unión Europea. *Decisión del Consejo de 10 de diciembre de 2010 relativa a las ayudas estatales destinadas a facilitar el cierre de minas de carbón no competitivas.* , Pub. L. No. 2010/787/UE (2010).
- Consortium, T. (2018). Recommended standards for assessing blood pressure in human research where blood pressure or hypertension is a major focus. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)*, 40(6), 509-513. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1281939>
- Croes, K., De Coster, S., De Galan, S., Morrens, B., Loots, I., Van de Mieroop, E., ... Gao, Y. (2014). Health effects in the Flemish population in relation to low levels of mercury exposure: From organ to transcriptome level. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.06.004>
- Cullen, E., Evans, D. S., Davidson, F., Burke, P., Burns, D., Flanagan, A., ... Aerts, D. (2014). Mercury exposure in Ireland: Results of the DEMOCOPHES human biomonitoring study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(9), 9760-9775. <https://doi.org/10.3390/ijerph110909760>
- Cushman, W. C., Cooper, K. M., Horne, R. A., & Meydrech, E. F. (1990). Effect of back support and stethoscope head on seated blood pressure determinations. *American Journal of Hypertension*, 3(3), 240-241. <https://doi.org/10.1093/ajh/3.3.240>
- Custodio, H. M., Harari, R., Gerhardsson, L., Skerfving, S., & Broberg, K. (2005). Genetic influences on the retention of inorganic mercury. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 60(1), 17-23. <https://doi.org/10.3200/AEOH.60.1.17-23>
- da Cunha Martins, A., Carneiro, M. F. H., Grotto, D., Adeyemi, J. A., & Barbosa, F. (2018). Arsenic, cadmium, and mercury-induced hypertension: Mechanisms and epidemiological findings. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 21(2), 61-82. <https://doi.org/10.1080/10937404.2018.1432025>
- Daimee, U. A., Done, D., Tang, W., Tu, X. M., Bisognano, J. D., & Bayer, W. H. (2016). The Utility of Repeating Automated Blood Pressure Measurements in the Primary Care Office. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 18(3), 250-251. <https://doi.org/10.1111/jch.12657>
- Damsgaard, C. T., Schack-Nielsen, L., Michaelsen, K. F., Fruekilde, M.-B., Hels, O., & Lauritzen, L. (2006). Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants. *The Journal of Nutrition*, 136(1), 94-99. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.94>

- Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., ... Clarkson, T. W. (1998). 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*, *280*(8), 701-707. <https://doi.org/10.1001/jama.280.8.701>
- Davidson, Philip W., Leste, A., Benstrong, E., Burns, C. M., Valentin, J., Sloane-Reeves, J., ... Myers, G. J. (2010). Fish consumption, mercury exposure, and their associations with scholastic achievement in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, *31*(5), 439-447. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.05.010>
- Davidson, Philip W., Strain, J. J., Myers, G. J., Thurston, S. W., Bonham, M. P., Shamlaye, C. F., ... Clarkson, T. W. (2008). Neurodevelopmental Effects of Maternal Nutritional Status and Exposure to Methylmercury from Eating Fish during Pregnancy. *Neurotoxicology*, *29*(5), 767-775. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.06.001>
- de Jong, C., Boehm, G., Kikkert, H. K., & Hadders-Algra, M. (2011). The Groningen LCPUFA study: No effect of short-term postnatal long-chain polyunsaturated fatty acids in healthy term infants on cardiovascular and anthropometric development at 9 years. *Pediatric Research*, *70*(4), 411-416. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822a5ee0>
- de Jong, F., Monuteaux, M. C., van Elburg, R. M., Gillman, M. W., & Belfort, M. B. (2012). Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*, *59*(2), 226-234. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784>
- de Oliveira, A. Á. S., de Souza, M. F., Lengert, A. van H., de Oliveira, M. T., Camargo, R. B. de O. G., Braga, G. Ú. L., ... Barcelos, G. R. M. (2014). Genetic polymorphisms in glutathione (GSH-) related genes affect the plasmatic Hg/whole blood Hg partitioning and the distribution between inorganic and methylmercury levels in plasma collected from a fish-eating population. *BioMed Research International*, *2014*, 940952. <https://doi.org/10.1155/2014/940952>
- Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Gillman, J., Castillo, P. R., Zambrano, M., & Ha, J.-E. (2016). Dietary Oily Fish Intake and Blood Pressure Levels: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, *18*(4), 337-341. <https://doi.org/10.1111/jch.12684>
- Den Hond, E., Govarts, E., Willems, H., Smolders, R., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., ... Schoeters, G. (2015). First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe:

Demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 255-263. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408616>

Deroma, L., Parpinel, M., Tognin, V., Channoufi, L., Tratnik, J., Horvat, M., ... Barbone, F. (2013). Neuropsychological assessment at school-age and prenatal low-level exposure to mercury through fish consumption in an Italian birth cohort living near a contaminated site. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(4), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.004>

Derraik, J. G. B., Ayyavoo, A., Hofman, P. L., Biggs, J. B., & Cutfield, W. S. (2015). Increasing maternal prepregnancy body mass index is associated with reduced insulin sensitivity and increased blood pressure in their children. *Clinical Endocrinology*, 83(3), 352-356. <https://doi.org/10.1111/cen.12665>

Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Lebel, G., Levallois, P., & Weber, J. P. (2001). Exposure of the Inuit population of Nunavik (Arctic Quebec) to lead and mercury. *Archives of Environmental Health*, 56(4), 350-357. <https://doi.org/10.1080/00039890109604467>

Dewailly, Eric, Suhas, E., Mou, Y., Dallaire, R., Chateau-Degat, L., & Chansin, R. (2008). High fish consumption in French Polynesia and prenatal exposure to metals and nutrients. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17(3), 461-470.

Dieterle, T. (2012). Blood pressure measurement—An overview. *Swiss Medical Weekly*, 142, w13517. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13517>

Díez, S., Delgado, S., Aguilera, I., Astray, J., Pérez-Gómez, B., Torrent, M., ... Bayona, J. M. (2009). Prenatal and early childhood exposure to mercury and methylmercury in Spain, a high-fish-consumer country. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 56(3), 615-622. <https://doi.org/10.1007/s00244-008-9213-7>

Ding, G., Cui, C., Chen, L., Gao, Y., Zhou, Y., Shi, R., & Tian, Y. (2013). Prenatal low-level mercury exposure and neonatal anthropometry in rural northern China. *Chemosphere*, 92(9), 1085-1089. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.045>

Dionne, J. M. (2017). Updated Guideline May Improve the Recognition and Diagnosis of Hypertension in Children and Adolescents; Review of the 2017 AAP Blood Pressure Clinical Practice Guideline. *Current Hypertension Reports*, 19(10), 84. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0780-8>

- Dionne, J. M., Abitbol, C. L., & Flynn, J. T. (2012). Hypertension in infancy: Diagnosis, management and outcome. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 27(1), 17-32. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1755-z>
- Domingo, J. L., & Bocio, A. (2007). Levels of PCDD/PCDFs and PCBs in edible marine species and human intake: A literature review. *Environment International*, 33(3), 397-405. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2006.12.004>
- Domingo-Salvany, A., Regidor, E., Alonso, J., & Álvarez-Dardet, C. (2000). Una propuesta de medida de la clase social. *Atención Primaria*, 25(5), 350-363. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(00\)78518-0](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(00)78518-0)
- Donaldson, S. G., Van Oostdam, J., Tikhonov, C., Feeley, M., Armstrong, B., Ayotte, P., ... Shearer, R. G. (2010). Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *The Science of the Total Environment*, 408(22), 5165-5234. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.04.059>
- Dong, G.-H., Wang, J., Zeng, X.-W., Chen, L., Qin, X.-D., Zhou, Y., ... Hu, Q.-S. (2015). Interactions Between Air Pollution and Obesity on Blood Pressure and Hypertension in Chinese Children. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 26(5), 740-747. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000336>
- Dórea, J. G. (2018). Low-dose Thimerosal (ethyl-mercury) is still used in infants` vaccines: Should we be concerned with this form of exposure? *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 49, 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.05.010>
- Drouillet-Pinard, P., Huel, G., Slama, R., Forhan, A., Sahuquillo, J., Goua, V., ... Charles, M.-A. (2010). Prenatal mercury contamination: Relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the «EDEN mother-child» cohort. *The British Journal of Nutrition*, 104(8), 1096-1100. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001947>
- Du, B., Li, P., Feng, X., Qiu, G., Zhou, J., & Maurice, L. (2016). Mercury Exposure in Children of the Wanshan Mercury Mining Area, Guizhou, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph13111107>

- Duncombe, S. L., Voss, C., & Harris, K. C. (2017a). Oscillometric and auscultatory blood pressure measurement methods in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, *35*(2), 213-224. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001178>
- Duncombe, S. L., Voss, C., & Harris, K. C. (2017b). Reply. *Journal of Hypertension*, *35*(4), 897-898. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001282>
- Dunn, J. E., Trachtenberg, F. L., Barregard, L., Bellinger, D., & McKinlay, S. (2008). Scalp hair and urine mercury content of children in the Northeast United States: The New England Children's Amalgam Trial. *Environmental Research*, *107*(1), 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.08.015>
- Dutra, M. D. S., Jesus, I. M. de, Santos, E. C. de O., Lima, M. de O., Medeiros, R. L. F. de, Cavadas, M., ... Câmara, V. de M. (2012). Longitudinal assessment of mercury exposure in schoolchildren in an urban area of the Brazilian Amazon. *Cadernos De Saude Publica*, *28*(8), 1539-1545. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2012000800012>
- Eagles-Smith, C. A., Silbergeld, E. K., Basu, N., Bustamante, P., Diaz-Barriga, F., Hopkins, W. A., ... Nyland, J. F. (2018). Modulators of mercury risk to wildlife and humans in the context of rapid global change. *Ambio*, *47*(2), 170-197. <https://doi.org/10.1007/s13280-017-1011-x>
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [CONTAM]. (2012). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal*, *10*, 241. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2985>
- Ekstrand, J., Nielsen, J. B., Havarinasab, S., Zalups, R. K., Söderkvist, P., & Hultman, P. (2010). Mercury toxicokinetics—Dependency on strain and gender. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *243*(3), 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.08.026>
- Eliasdottir, S. B., Steinhorsdottir, S. D., Indridason, O. S., Palsson, R., & Edvardsson, V. O. (2013). Comparison of aneroid and oscillometric blood pressure measurements in children. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, *15*(11), 776-783. <https://doi.org/10.1111/jch.12196>
- Erkkilä, A. T., Schwab, U. S., de Mello, V. D. F., Lappalainen, T., Mussalo, H., Lehto, S., ... Uusitupa, M. I. J. (2008). Effects of fatty and lean fish intake on blood pressure in subjects with coronary heart disease using multiple medications. *European Journal of Nutrition*, *47*(6), 319-328. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0728-5>

- Eşer, I., Khorshid, L., Güneş, U. Y., & Demir, Y. (2007). The effect of different body positions on blood pressure. *Journal of Clinical Nursing*, *16*(1), 137-140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01494.x>
- Esteban, M., Schindler, B. K., Jiménez, J. A., Koch, H. M., Angerer, J., Rosado, M., ... EQUAS Reference Laboratories. (2015). Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. *Environmental Research*, *141*, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.014>
- Evangelou, E., Warren, H. R., Mosen-Ansorena, D., Mifsud, B., Pazoki, R., Gao, H., ... Million Veteran Program. (2018). Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*, *50*(10), 1412-1425. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x>
- Everett, C. J., Mainous, A. G., Frithsen, I. L., Player, M. S., & Matheson, E. M. (2008). Association of polychlorinated biphenyls with hypertension in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental Research*, *108*(1), 94-97. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.05.006>
- Exley, K., Aerts, D., Biot, P., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., ... Sepai, O. (2015). Pilot study testing a European human biomonitoring framework for biomarkers of chemical exposure in children and their mothers: Experiences in the UK. *Environmental Science and Pollution Research International*, *22*(20), 15821-15834. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4772-4>
- Fábelová, L., Vandentorren, S., Vuillermoz, C., Garnier, R., Lioret, S., & Botton, J. (2018). Hair concentration of trace elements and growth in homeless children aged <6years: Results from the ENFAMS study. *Environment International*, *114*, 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.012>
- Faggion, C. M. (2015). Critical appraisal of AMSTAR: Challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*, *15*, 63. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0062-6>
- Fagius, J., & Karhuvaara, S. (1989). Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension*, *14*(5), 511-517.
- Falkner, B. (2017). Changes in the 2017 Pediatric Hypertension Clinical Guidelines. *American Journal of Hypertension*, *31*(1), 18-20. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx190>

- Falkner, B. (2019a). Maternal and gestational influences on childhood blood pressure. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-4201-x>
- Falkner, B. (2019b). Too Much Sugar Is Not Good for the Fetus. *American Journal of Hypertension*, 32(4), 329-330. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz025>
- Falkner, B., Lurbe, E., & Schaefer, F. (2010). High blood pressure in children: Clinical and health policy implications. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 12(4), 261-276. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00245.x>
- FAO/WHO. (2010). *Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption* (p. 63). Recuperado de <http://www.fao.org/3/ba0136e/ba0136e00.htm>
- Farzan, S. F., Howe, C. G., Chen, Y., Gilbert-Diamond, D., Cottingham, K. L., Jackson, B. P., ... Karagas, M. R. (2018). Prenatal lead exposure and elevated blood pressure in children. *Environment International*, 121(Pt 2), 1289-1296. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.049>
- Flechtner-Mors, M., Neuhauser, H., Reinehr, T., Roost, H.-P., Wiegand, S., Siegfried, W., ... APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. (2015). Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *The American Journal of Cardiology*, 115(11), 1587-1594. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.063>
- Floras, J. S. (2013). Blood pressure variability: A novel and important risk factor. *The Canadian Journal of Cardiology*, 29(5), 557-563. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.02.012>
- Flynn, J. T. (2013). Assessment of blood pressure in children: It's all in the details. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 15(11), 772-773. <https://doi.org/10.1111/jch.12192>
- Flynn, J. T., Ingelfinger, J. R., & Redwine, K. (Eds.). (2018). *Pediatric Hypertension*. Recuperado de <https://link.springer.com/referencework/10.1007%2F978-3-319-31420-4>
- Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., Blowey, D., Carroll, A. E., Daniels, S. R., ... SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. (2017). Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 140(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>

- Fok, T. F., Lam, H. S., Ng, P. C., Yip, A. S. K., Sin, N. C., Chan, I. H. S., ... Lam, C. W. K. (2007). Fetal methylmercury exposure as measured by cord blood mercury concentrations in a mother-infant cohort in Hong Kong. *Environment International*, 33(1), 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2006.08.002>
- Foraster, M., Basagaña, X., Aguilera, I., Rivera, M., Agis, D., Bouso, L., ... Künzli, N. (2014). Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environmental Health Perspectives*, 122(4), 404-411. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306497>
- Forsyth, J. S., Willatts, P., Agostoni, C., Bissenden, J., Casaer, P., & Boehm, G. (2003). Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: Follow up of a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7396), 953. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7396.953>
- Forysová, K., Pinkr-Grafnetterová, A., Malý, M., Krsková, A., Mráz, J., Kašparová, L., ... Černá, M. (2017). Urinary Cadmium and Cotinine Levels and Hair Mercury Levels in Czech Children and Their Mothers Within the Framework of the COPHES/DEMOCOPHES Projects. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 73(3), 421-430. <https://doi.org/10.1007/s00244-017-0412-y>
- Freire, C., Ramos, R., Lopez-Espinosa, M.-J., Díez, S., Vioque, J., Ballester, F., & Fernández, M.-F. (2010). Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environmental Research*, 110(1), 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.10.005>
- Fréry, N., Vandentorren, S., Etchevers, A., & Fillol, C. (2012). Highlights of recent studies and future plans for the French human biomonitoring (HBM) programme. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(2), 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.008>
- Friedemann, C., Heneghan, C., Mahtani, K., Thompson, M., Perera, R., & Ward, A. M. (2012). Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e4759.
- Friso, S., Carvajal, C. A., Fardella, C. E., & Olivieri, O. (2015). Epigenetics and arterial hypertension: The challenge of emerging evidence. *Translational Research: The Journal of*

Laboratory and Clinical Medicine, 165(1), 154-165.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.06.007>

Furieri, L. B., Fioresi, M., Junior, R. F. R., Bartolomé, M. V., Fernandes, A. A., Cachofeiro, V., ... Vassallo, D. V. (2011). Exposure to low mercury concentration in vivo impairs myocardial contractile function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255(2), 193-199.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.015>

Gao, Y., Yan, C.-H., Tian, Y., Wang, Y., Xie, H.-F., Zhou, X., ... Shen, X.-M. (2007). Prenatal exposure to mercury and neurobehavioral development of neonates in Zhoushan City, China. *Environmental Research*, 105(3), 390-399.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.05.015>

García-Esquinas, E., Pérez-Gómez, B., Fernández-Navarro, P., Fernández, M. A., de Paz, C., Pérez-Meixeira, A. M., ... Aragonés, N. (2013). Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. *BMC Public Health*, 13, 841. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-841>

Garí, M., Grimalt, J. O., Torrent, M., & Sunyer, J. (2013). Influence of socio-demographic and diet determinants on the levels of mercury in preschool children from a Mediterranean island. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 182, 291-298.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.07.022>

GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1859-1922.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)

GBD 2017 Risk Factor Collaborators. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1923-1994.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)

GBD Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Cause-Specific Mortality 1980-2017. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. Recuperado 15 de julio de 2019, de

<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-cause-specific-mortality-1980-2017>

Geary, D. F., & Schaefer, F. (Eds.). (2016). *Pediatric Kidney Disease* (Second edition). Recuperado de <https://www.springer.com/gp/book/9783662529706>

Geelhoed, J. J. M., Fraser, A., Tilling, K., Benfield, L., Davey Smith, G., Sattar, N., ... Lawlor, D. A. (2010). Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*, *122*(12), 1192-1199. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936674>

Geer, L. A., Persad, M. D., Palmer, C. D., Steuerwald, A. J., Dalloul, M., Abulafia, O., & Parsons, P. J. (2012). Assessment of prenatal mercury exposure in a predominately Caribbean immigrant community in Brooklyn, NY. *Journal of Environmental Monitoring: JEM*, *14*(3), 1035-1043. <https://doi.org/10.1039/c2em10835f>

Geleijnse, J. M., Giltay, E. J., Grobbee, D. E., Donders, A. R. T., & Kok, F. J. (2002). Blood pressure response to fish oil supplementation: Metaregression analysis of randomized trials. *Journal of Hypertension*, *20*(8), 1493-1499.

Genchi, G., Sinicropi, M. S., Carocci, A., Lauria, G., & Catalano, A. (2017). Mercury Exposure and Heart Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *14*(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph14010074>

GHO (2016). *Global Health Observatory data repository*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Recuperado de nt/gho/data/node.main.A875STANDARD?lang=en

Gibb, H., & O'Leary, K. G. (2014). Mercury exposure and health impacts among individuals in the artisanal and small-scale gold mining community: A comprehensive review. *Environmental Health Perspectives*, *122*(7), 667-672. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307864>

Gibicar, D., Horvat, M., Nakou, S., Sarafidou, J., & Yager, J. (2006). Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands, Greece. *The Science of the Total Environment*, *367*(2-3), 586-595. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.01.017>

Gidding, S. S., Whelton, P. K., Carey, R. M., Flynn, J., Kaelber, D. C., & Baker-Smith, C. (2019). Aligning Adult and Pediatric Blood Pressure Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *73*(5), 938-943. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12653>

- Gillman, M. W., & Cook, N. R. (1995). Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. *Circulation*, *92*(4), 1049-1057.
- Giorgini, P., Di Giosia, P., Grassi, D., Rubenfire, M., Brook, R. D., & Ferri, C. (2016). Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Current Pharmaceutical Design*, *22*(1), 28-51.
- Gluckman, P. D., Cutfield, W., Hofman, P., & Hanson, M. A. (2005). The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Human Development*, *81*(1), 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.003>
- Golding, J., Pembrey, M., Jones, R., & ALSPAC Study Team. (2001). ALSPAC--the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *15*(1), 74-87.
- Goncharov, A., Pavuk, M., Foushee, H. R., Carpenter, D. O., & Anniston Environmental Health Research Consortium. (2011). Blood pressure in relation to concentrations of PCB congeners and chlorinated pesticides. *Environmental Health Perspectives*, *119*(3), 319-325. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002830>
- Goñi, F., López, R., Etxeandia, A., Millán, E., & Amiano, P. (2007). High throughput method for the determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *852*(1-2), 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.049>
- Goodrich, J. M., Wang, Y., Gillespie, B., Werner, R., Franzblau, A., & Basu, N. (2011). Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *257*(2), 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.09.014>
- Goodrich, J. M., Wang, Y., Gillespie, B., Werner, R., Franzblau, A., & Basu, N. (2013). Methylmercury and elemental mercury differentially associate with blood pressure among dental professionals. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *216*(2), 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.03.001>
- Gopinath, B., Baur, L. A., Wang, J. J., Teber, E., Liew, G., Cheung, N., ... Mitchell, P. (2010). Blood pressure is associated with retinal vessel signs in preadolescent children. *Journal of Hypertension*, *28*(7), 1406-1412. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283395223>

- Grajda, A., Kułaga, Z., Gurzkowska, B., Wojtyło, M., Gózdź, M., & Litwin, M. (2017). Preschool children blood pressure percentiles by age and height. *Journal of Human Hypertension*, 31(6), 400-408. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.90>
- Grandjean, P., & Budtz-Jørgensen, E. (2007). Total imprecision of exposure biomarkers: Implications for calculating exposure limits. *American Journal of Industrial Medicine*, 50(10), 712-719. <https://doi.org/10.1002/ajim.20474>
- Grandjean, P., & Budtz-Jørgensen, E. (2010). An ignored risk factor in toxicology: The total imprecision of exposure assessment. *Pure and applied chemistry. Chimie pure et appliquee*, 82(2), 383-391. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-09-05-04>
- Grandjean, P., Budtz-Jørgensen, E., Jørgensen, P. J., & Weihe, P. (2005). Umbilical cord mercury concentration as biomarker of prenatal exposure to methylmercury. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 905-908.
- Grandjean, P., Murata, K., & Weihe, P. (2004). Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *The Journal of Pediatrics*, 144(2), 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.10.058>
- Grandjean, P., Satoh, H., Murata, K., & Eto, K. (2010). Adverse effects of methylmercury: Environmental health research implications. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1137-1145. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901757>
- Grandjean, P., Weihe, P., Jørgensen, P. J., Clarkson, T., Cernichiari, E., & Viderø, T. (1992). Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Archives of Environmental Health*, 47(3), 185-195. <https://doi.org/10.1080/00039896.1992.9938348>
- Grandjean, P., Weihe, P., Needham, L. L., Burse, V. W., Patterson, D. G., Sampson, E. J., ... Vahter, M. (1995). Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk. *Environmental Research*, 71(1), 29-38. <https://doi.org/10.1006/enrs.1995.1064>
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., ... Jørgensen, P.J. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 19(6), 417-428. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(97\)00097-4](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(97)00097-4)
- Gregory, S., Iles-Caven, Y., Hibbeln, J. R., Taylor, C. M., & Golding, J. (2016). Are prenatal mercury levels associated with subsequent blood pressure in childhood and adolescence?

- The Avon prebirth cohort study. *BMJ Open*, 6(10), e012425. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012425>
- Gribble, M. O., Cheng, A., Berger, R. D., Rosman, L., & Guallar, E. (2015). Mercury Exposure and Heart Rate Variability: A Systematic Review. *Current Environmental Health Reports*, 2(3), 304-314. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0053-0>
- Grotto, D., de Castro, M. M., Barcelos, G. R. M., Garcia, S. C., & Barbosa, F. (2009). Low level and sub-chronic exposure to methylmercury induces hypertension in rats: Nitric oxide depletion and oxidative damage as possible mechanisms. *Archives of Toxicology*, 83(7), 653-662. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0437-8>
- Guallar, E., Sanz-Gallardo, M. I., van't Veer, P., Bode, P., Aro, A., Gómez-Aracena, J., ... Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. (2002). Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 347(22), 1747-1754. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020157>
- Guerrero, S. (2016). The history of silver refining in New Spain, 16c to 18c: Back to the basics. *History and Technology*, 32(1), 2-32. <https://doi.org/10.1080/07341512.2016.1191864>
- Guerrero, Saúl. (2012). Chemistry as a tool for historical research: Identifying paths of historical mercury pollution in the hispanic New World. *Bulletin for the History of Chemistry*, 37(2), 10.
- Gump, B. B., MacKenzie, J. A., Dumas, A. K., Palmer, C. D., Parsons, P. J., Segu, Z. M., ... Bendinskas, K. G. (2012). Fish consumption, low-level mercury, lipids, and inflammatory markers in children. *Environmental Research*, 112, 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.10.002>
- Gundacker, C., Fröhlich, S., Graf-Rohrmeister, K., Eibenberger, B., Jessenig, V., Gicic, D., ... Husslein, P. (2010). Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Science of The Total Environment*, 408(23), 5744-5749. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.079>
- Gundacker, C., Komarnicki, G., Jagiello, P., Gencikova, A., Dahmen, N., Wittmann, K. J., & Gencik, M. (2007). Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *The Science of the Total Environment*, 385(1-3), 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.07.033>
- Guo, B.-Q., Cai, S.-Z., Guo, J.-L., Xu, J., Wu, W., Li, H., ... Lü, H.-D. (2013). Levels of prenatal mercury exposure and their relationships to neonatal anthropometry in Wujiang City,

- China. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 182, 184-189.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.07.023>
- Guxens, M., Ballester, F., Espada, M., Fernández, M. F., Grimalt, J. O., Ibarluzea, J., ... INMA Project. (2012). Cohort Profile: The INMA-INfancia y Medio Ambiente-(Environment and Childhood) Project. *International Journal of Epidemiology*, 41(4), 930-940.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyr054>
- Ha, E., Basu, N., Bose-O'Reilly, S., Dórea, J. G., McSorley, E., Sakamoto, M., & Chan, H. M. (2016). Current progress on understanding the impact of mercury on human health. *Environmental Research*. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.042>
- Hall, J. G. (2014). Epigenetics: What does it mean for paediatric practice? *Paediatrics & Child Health*, 19(1), 27-30. <https://doi.org/10.1093/pch/19.1.27>
- Handler, J., Zhao, Y., & Egan, B. M. (2012). Impact of the number of blood pressure measurements on blood pressure classification in US adults: NHANES 1999-2008. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 14(11), 751-759.
<https://doi.org/10.1111/jch.12009>
- Hanevold, C. D., Pollock, J. S., & Harshfield, G. A. (2008). Racial differences in microalbumin excretion in healthy adolescents. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 51(2), 334-338.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098095>
- Hansen, M. L., Gunn, P. W., & Kaelber, D. C. (2007). Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 298(8), 874-879.
<https://doi.org/10.1001/jama.298.8.874>
- Hao, G., Youssef, N. A., Davis, C. L., & Su, S. (2018). The role of DNA methylation in the association between childhood adversity and cardiometabolic disease. *International Journal of Cardiology*, 255, 168-174. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.063>
- Hao, Y., Wu, B., Shi, J., Chen, Y., Sun, Z., Zheng, L., ... Sun, Y. (2011). Association of tag SNPs of GPx-3 with essential hypertension in rural Han Chinese in Fuxin, Liaoning, China. *Chinese Medical Journal*, 124(14), 2113-2116.
- Hardy, R., Lawlor, D. A., & Kuh, D. (2015). A life course approach to cardiovascular aging. *Future Cardiology*, 11(1), 101-113. <https://doi.org/10.2217/fca.14.67>

- Haugen, A. C., Schug, T. T., Collman, G., & Heindel, J. J. (2015). Evolution of DOHaD: The impact of environmental health sciences. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6(2), 55-64. <https://doi.org/10.1017/S2040174414000580>
- Hawkesworth, S., Wagatsuma, Y., Kippler, M., Fulford, A. J. C., Arifeen, S. E., Persson, L.-A., ... Vahter, M. (2013). Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh. *International Journal of Epidemiology*, 42(1), 176-185. <https://doi.org/10.1093/ije/dys215>
- He, F. J., & MacGregor, G. A. (2006). Importance of salt in determining blood pressure in children: Meta-analysis of controlled trials. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 48(5), 861-869. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000245672.27270.4a>
- Hébert, J. R., Hurley, T. G., Steck, S. E., Miller, D. R., Tabung, F. K., Peterson, K. E., ... Frongillo, E. A. (2014). Considering the value of dietary assessment data in informing nutrition-related health policy. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 5(4), 447-455. <https://doi.org/10.3945/an.114.006189>
- Herouvi, D., Karanasios, E., Karayianni, C., & Karavanaki, K. (2013). Cardiovascular disease in childhood: The role of obesity. *European Journal of Pediatrics*, 172(6), 721-732. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1932-8>
- Higgins JPT, & Green S. (2011). *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (p. 639). Recuperado de The Cochrane Collaboration website: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf
- Hintelmann, H. (2010). Organomercurials. Their formation and pathways in the environment. *Metal Ions in Life Sciences*, 7, 365-401. <https://doi.org/10.1039/BK9781847551771-00365>
- Hishashi Yokoyama. (2018). *Mercury Pollution in Minamata*. Singapore: Springer Open.
- Hoffman, D. J., Reynolds, R. M., & Hardy, D. B. (2017). Developmental origins of health and disease: Current knowledge and potential mechanisms. *Nutrition Reviews*, 75(12), 951-970. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux053>
- Hohenblum, P., Steinbichl, P., Rafflesberg, W., Weiss, S., Moche, W., Vallant, B., ... Hutter, H.-P. (2012). Pollution gets personal! A first population-based human biomonitoring study in Austria. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(2), 176-179. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.015>

- Holmes, P., James, K. A. F., & Levy, L. S. (2009). Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *The Science of the Total Environment*, 408(2), 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.09.043>
- Hoq, S., Chen, W., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2002). Childhood blood pressure predicts adult microalbuminuria in African Americans, but not in whites: The Bogalusa Heart Study. *American Journal of Hypertension*, 15(12), 1036-1041. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03066-2](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03066-2)
- Horikoshi, M., Beaumont, R. N., Day, F. R., Warrington, N. M., Kooijman, M. N., Fernandez-Tajés, J., ... Freathy, R. M. (2016). Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease. *Nature*, 538(7624), 248-252. <https://doi.org/10.1038/nature19806>
- Houston, M. C. (2011). Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 13(8), 621-627. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x>
- Houston, M. C. (2014). The Role of Mercury in Cardiovascular Disease. *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis*, 2014. <https://doi.org/10.4172/2329-9517.1000170>
- Hu, X. F., Singh, K., & Chan, H. M. (2018). Mercury Exposure, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 126(7), 076002. <https://doi.org/10.1289/EHP2863>
- Hu, Y., Chen, L., Wang, C., Zhou, Y., Zhang, Y., Wang, Y., ... Tian, Y. (2016). Prenatal low-level mercury exposure and infant neurodevelopment at 12 months in rural northern China. *Environmental Science and Pollution Research International*, 23(12), 12050-12059. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6395-9>
- Instituto Geográfico Nacional (2016). *Agenda Astronómica*. Madrid, España: Ministerio de Fomento. Recuperado de <https://astronomia.ign.es/web/guest/agenda-astronomica>.
- International Agency for Research on Cancer. (1993). *Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry*. Recuperado de <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono58.pdf>
- International Labour Organization. (2006). *Child labour in gold mining: The problem* [Fact sheet]. Recuperado de http://www.ilo.org/ipec/Informationresources/WCMS_IPEC_PUB_4146/lang-en/index.htm

- ISCIII. (2016, diciembre 15). *Europa lanza una nueva iniciativa de biomonitorización humana*. Recuperado de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/pdf_noticias/pdf_2016/15-12-2016_Biovigilancia.pdf
- ISCIII. (2017a, junio 20). *El Centro Nacional de Sanidad Ambiental organiza un encuentro para sentar las bases de un nodo nacional de biomonitorización humana*. Recuperado de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/pdf_noticias/20_06_017BIO.pdf
- ISCIII. (2017b, noviembre 6). *El ISCIII pone en marcha el primer estudio español de biomonitorización en adolescentes*. Recuperado de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/pdf_noticias/pdf_2017/2017116_El_ISCIII_pone_en_marcha_el_primer_estudio.pdf
- Islam, M. Z., Van Dao, C., Shiraishi, M., & Miyamoto, A. (2016). Methylmercury affects cerebrovascular reactivity to angiotensin II and acetylcholine via Rho-kinase and nitric oxide pathways in mice. *Life Sciences*, *147*, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.033>
- Iwai-Shimada, M., Kameo, S., Nakai, K., Yaginuma-Sakurai, K., Tatsuta, N., Kurokawa, N., ... Satoh, H. (2019). Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: The Tohoku Study of Child Development in Japan. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *24*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0783-y>
- Jackson, S. L. (2018). Hypertension Among Youths—United States, 2001–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6727a2>
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, É., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environmental Health Perspectives*, *123*(8), 827-833. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408554>
- James, G. D. (2013). Ambulatory blood pressure variation: Allostasis and adaptation. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, *177*(2), 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.03.012>
- Jedrychowski, W., Jankowski, J., Flak, E., Skarupa, A., Mroz, E., Sochacka-Tatara, E., ... Perera, F. (2006). Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in

- one-year-old infants: Epidemiologic cohort study in Poland. *Annals of Epidemiology*, 16(6), 439-447. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.06.059>
- Jo, S., Woo, H. D., Kwon, H.-J., Oh, S.-Y., Park, J.-D., Hong, Y.-S., ... Kim, J. (2015). Estimation of the Biological Half-Life of Methylmercury Using a Population Toxicokinetic Model. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(8), 9054-9067. <https://doi.org/10.3390/ijerph120809054>
- Joas, R., Casteleyn, L., Biot, P., Kolossa-Gehring, M., Castano, A., Angerer, J., ... Bloemen, L. (2012). Harmonised human biomonitoring in Europe: Activities towards an EU HBM framework. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(2), 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.010>
- Johansen, P., Mulvad, G., Pedersen, H. S., Hansen, J. C., & Riget, F. (2007). Human accumulation of mercury in Greenland. *The Science of the Total Environment*, 377(2-3), 173-178. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.004>
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (1972). *Evaluation of mercury, lead, cadmium and the food additives amaranth, diethylpyrocarbonate, and octyl gallate*. Recuperado de <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v004je02.htm>
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2004). *Evaluation of certain food additives and contaminants*. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42849/1/WHO_TRS_922.pdf
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2007). *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. Recuperado de http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631_eng.pdf
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2011). *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. Recuperado de http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241660631_eng.pdf
- Juhanoja, E. (2018). *Home blood pressure variability—Assessment and clinical significance* (University of Turku). Turku, Finland.
- Julvez, J., Smith, G. D., Ring, S., & Grandjean, P. (2019). A Birth Cohort Study about the Genetic Modification of Prenatal Methylmercury Association with Child Cognitive Development. *American Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz156>

- Kaczmarek, M., Stawińska-Witoszyńska, B., Krzyżaniak, A., Krzywińska-Wiewiorowska, M., & Siwińska, A. (2015). Who is at higher risk of hypertension? Socioeconomic status differences in blood pressure among Polish adolescents: a population-based ADOPOLNOR study. *European Journal of Pediatrics*, *174*(11), 1461-1473. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2554-0>
- Kalish, B. T., Rifas-Shiman, S. L., Wright, R. O., Amarasiriwardena, C. J., Jayawardene, I., Gillman, M. W., ... Oken, E. (2014). Associations of prenatal maternal blood mercury concentrations with early and mid-childhood blood pressure: A prospective study. *Environmental Research*, *133*, 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.004>
- Kallioinen, N., Hill, A., Horswill, M. S., Ward, H. E., & Watson, M. O. (2017). Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: A systematic review. *Journal of Hypertension*, *35*(3), 421-441. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001197>
- Karagas, M. R., Choi, A. L., Oken, E., Horvat, M., Schoeny, R., Kamai, E., ... Korrnick, S. (2012). Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environmental Health Perspectives*, *120*(6), 799-806. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104494>
- Katsonouri, A., Fischer, M. E., Hadjipanayis, A., Arendt, M., Lavranos, G., Hoffmann, L., ... Gutleb, A. C. (2015). Harmonized European human biomonitoring in small countries: Challenges, opportunities and lessons learned in Cyprus and Luxembourg from the DEMOCOPHES study. *Biomonitoring*, *2*(1). <https://doi.org/10.1515/bimo-2015-0005>
- Katz, S. H., Hediger, M. L., Schall, J. I., Bowers, E. J., Barker, W. F., Aurand, S., ... Parks, J. S. (1980). Blood pressure, growth and maturation from childhood through adolescence. Mixed longitudinal analyses of the Philadelphia Blood Pressure Project. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *2*(4 Pt 2), 55-69.
- Kelishadi, R., Heshmat, R., Motlagh, M. E., Majdzadeh, R., Keramatian, K., Qorbani, M., ... Larijani, B. (2012). Methodology and Early Findings of the Third Survey of CASPIAN Study: A National School-based Surveillance of Students' High Risk Behaviors. *International Journal of Preventive Medicine*, *3*(6), 394-401.
- Kelly, R. K., Thomson, R., Smith, K. J., Dwyer, T., Venn, A., & Magnusson, C. G. (2015). Factors Affecting Tracking of Blood Pressure from Childhood to Adulthood: The Childhood

Determinants of Adult Health Study. *The Journal of Pediatrics*.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.055>

- Kessler, R. (2013). The Minamata Convention on Mercury: A first step toward protecting future generations. *Environmental Health Perspectives*, *121*(10), A304-309.
- Kim, B.-M., Chen, M.-H., Chen, P.-C., Park, H., Ha, M., Kim, Y., ... Ha, E.-H. (2017). Path analysis of prenatal mercury levels and birth weights in Korean and Taiwanese birth cohorts. *The Science of the Total Environment*, *605-606*, 1003-1010.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.151>
- Kim, B.-M., Choi, A. L., Ha, E.-H., Pedersen, L., Nielsen, F., Weihe, P., ... Grandjean, P. (2014). Effect of hemoglobin adjustment on the precision of mercury concentrations in maternal and cord blood. *Environmental Research*, *132*, 407-412.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.030>
- Kim, B.-M., Lee, B.-E., Hong, Y.-C., Park, H., Ha, M., Kim, Y.-J., ... Ha, E.-H. (2011). Mercury levels in maternal and cord blood and attained weight through the 24 months of life. *The Science of the Total Environment*, *410-411*, 26-33.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.08.060>
- Kim, S. A., Jeon, C. K., & Paek, D. M. (2008). Hair mercury concentrations of children and mothers in Korea: Implication for exposure and evaluation. *The Science of the Total Environment*, *402*(1), 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.04.010>
- Kit, B. K., Kuklina, E., Carroll, M. D., Ostchega, Y., Freedman, D. S., & Ogden, C. L. (2015). Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*, *169*(3), 272-279.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3216>
- Kobal, A. B., Horvat, M., Prezelj, M., Briski, A. S., Krsnik, M., Dizdarevic, T., ... Osredkar, J. (2004). The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, *17*(4), 261-274.
[https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(04\)80028-2](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(04)80028-2)
- Kobal, A. B., Snoj Tratnik, J., Mazej, D., Fajon, V., Gibičar, D., Miklavčič, A., ... Horvat, M. (2017). Exposure to mercury in susceptible population groups living in the former mercury mining town of Idrija, Slovenia. *Environmental Research*, *152*, 434-445.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.037>

- Kollias, A., Kyriakoulis, K., Stambolliu, E., & Stergiou, G. S. (2019). Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 37, e79. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000571160.30236.81>
- Kusanagi, E., Takamura, H., Chen, S.-J., Adachi, M., & Hoshi, N. (2018). Children's Hair Mercury Concentrations and Seafood Consumption in Five Regions of Japan. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 74(2), 259-272. <https://doi.org/10.1007/s00244-017-0502-x>
- Kvestad, I., Vabø, S., Kjellevoid, M., Nøstbakken, O. J., Midtbø, L. K., Hysing, M., ... Øyen, J. (2018). Fatty fish, hair mercury and cognitive function in Norwegian preschool children: Results from the randomized controlled trial FINS-KIDS. *Environment International*, 121(Pt 2), 1098-1105. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.022>
- Lacruz, M. E., Kluttig, A., Kuss, O., Tiller, D., Medenwald, D., Nuding, S., ... Haerting, J. (2017). Short-term blood pressure variability - variation between arm side, body position and successive measurements: A population-based cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0468-7>
- Lancet, T. (2017). Minamata Convention on mercury: A contemporary reminder. *The Lancet*, 390(10097), 822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32287-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32287-0)
- Lande, M. B., Batsky, D. L., Kupferman, J. C., Samuels, J., Hooper, S. R., Falkner, B., ... Adams, H. R. (2017). Neurocognitive Function in Children with Primary Hypertension. *The Journal of Pediatrics*, 180, 148-155.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.076>
- Lara, J. J., Economou, M., Wallace, A. M., Rumley, A., Lowe, G., Slater, C., ... Lean, M. E. J. (2007). Benefits of salmon eating on traditional and novel vascular risk factors in young, non-obese healthy subjects. *Atherosclerosis*, 193(1), 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.018>
- Larnkjaer, A., Christensen, J. H., Michaelsen, K. F., & Lauritzen, L. (2006). Maternal fish oil supplementation during lactation does not affect blood pressure, pulse wave velocity, or heart rate variability in 2.5-y-old children. *The Journal of Nutrition*, 136(6), 1539-1544. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1539>
- Larsen, T. L. J. (2017). *The association between whole blood mercury and the risk of developing CVD among the Greenlandic population* (tesis doctoral). University of Tromsø, Noruega. Recuperado de <https://munin.uit.no/handle/10037/11339>

- Lauer, R. M., & Clarke, W. R. (1989). Childhood risk factors for high adult blood pressure: The Muscatine Study. *Pediatrics*, *84*(4), 633-641.
- Lauritzen, L., Harsløf, L. B. S., Hellgren, L. I., Pedersen, M. H., Mølgaard, C., & Michaelsen, K. F. (2012). Fish intake, erythrocyte n-3 fatty acid status and metabolic health in Danish adolescent girls and boys. *The British Journal of Nutrition*, *107*(5), 697-704. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002418>
- Le Pailleur, C., Helft, G., Landais, P., Montgermont, P., Feder, J. M., Metzger, J. P., & Vacheron, A. (1998). The effects of talking, reading, and silence on the «white coat» phenomenon in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, *11*(2), 203-207.
- Leary, S. D., Ness, A. R., Emmett, P. M., Davey Smith, G., Headley, J. E., & ALSPAC Study Team. (2005). Maternal diet in pregnancy and offspring blood pressure. *Archives of Disease in Childhood*, *90*(5), 492-493. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.070698>
- Lederman, S. A., Jones, R. L., Caldwell, K. L., Rauh, V., Sheets, S. E., Tang, D., ... Perera, F. P. (2008). Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environmental Health Perspectives*, *116*(8), 1085-1091. <https://doi.org/10.1289/ehp.10831>
- Lee, B.-E., Hong, Y.-C., Park, H., Ha, M., Koo, B. S., Chang, N., ... Ha, E.-H. (2010). Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. *Environmental Health Perspectives*, *118*(3), 437-443. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900731>
- Lee, B.-K., Ahn, J., Kim, N.-S., Lee, C. B., Park, J., & Kim, Y. (2016). Association of Blood Pressure with Exposure to Lead and Cadmium: Analysis of Data from the 2008-2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biological Trace Element Research*, *174*(1), 40-51. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0699-y>
- Lee, C.-S., & Fisher, N. S. (2019). Microbial generation of elemental mercury from dissolved methylmercury in seawater. *Limnology and Oceanography*, *64*(2), 679-693. <https://doi.org/10.1002/lno.11068>
- Lee, H. A., Park, S. H., Hong, Y. S., Ha, E. H., & Park, H. (2016). The Effect of Exposure to Persistent Organic Pollutants on Metabolic Health among KOREAN Children during a 1-Year Follow-Up. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *13*(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph13030270>

- Levy, J., Gerber, L. M., Wu, X., & Mann, S. J. (2016). Nonadherence to Recommended Guidelines for Blood Pressure Measurement. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 18(11), 1157-1161. <https://doi.org/10.1111/jch.12846>
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., & Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 360(9349), 1903-1913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
- Leyvraz, M., Chatelan, A., da Costa, B. R., Taffé, P., Paradis, G., Bovet, P., ... Chiolero, A. (2018). Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *International Journal of Epidemiology*, 47(6), 1796-1810. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy121>
- Li, Q., Guo, Y., Wei, D.-M., Song, Y., Song, J.-Y., Ma, J., & Wang, H.-J. (2016). Does local ambient temperature impact children's blood pressure? A Chinese National Survey. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 15, 21. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0119-y>
- Liang, M. (2018). Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 72(6), 1244-1254. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11171>
- Liberda, EN, Tsuji LJ, Martin, ID, Ayotte, P, Dewailly, E, & Nieboer, E. (2014). The complexity of hair/blood mercury concentration ratios and its implications. *Environmental Research*, 2014 Oct(134), 286-294.
- Liu, K. (1988). Measurement error and its impact on partial correlation and multiple linear regression analyses. *American Journal of Epidemiology*, 127(4), 864-874.
- Llop, S., Ballester, F., & Broberg, K. (2015). Effect of Gene-Mercury Interactions on Mercury Toxicokinetics and Neurotoxicity. *Current Environmental Health Reports*, 2(2), 179-194. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0047-y>
- Llop, S., Ballester, F., Murcia, M., Forn, J., Tardon, A., Andiarena, A., ... Lopez-Espinosa, M.-J. (2017). Prenatal exposure to mercury and neuropsychological development in young children: The role of fish consumption. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 827-838. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw259>
- Llop, S., Engström, K., Ballester, F., Franforte, E., Alhamdow, A., Pisa, F., ... Broberg, K. (2014). Polymorphisms in ABC transporter genes and concentrations of mercury in newborns—

- Evidence from two Mediterranean birth cohorts. *PLoS One*, 9(5), e97172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097172>
- Llop, S., Ibarlucea, J., Sunyer, J., & Ballester, F. (2013). [Current dietary exposure to mercury during pregnancy and childhood, and public health recommendations]. *Gaceta Sanitaria*, 27(3), 273-278. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.09.002>
- Llop, S., Lopez-Espinosa, M.-J., Rebagliato, M., & Ballester, F. (2013). Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology*, 311(1-2), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.04.015>
- Llop, S., Murcia, M., Aguinagalde, X., Vioque, J., Rebagliato, M., Cases, A., ... Ballester, F. (2014). Exposure to mercury among Spanish preschool children: Trend from birth to age four. *Environmental Research*, 132C, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.023>
- Lope, V., Pollán, M., Fernández, M., de León, A., González, M. J., Sanz, J. C., ... Aragonés, N. (2010). Cytogenetic status in newborns and their parents in Madrid: The BioMadrid study. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 51(4), 267-277. <https://doi.org/10.1002/em.20541>
- Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., ... Zanchetti, A. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
- Lurbe, E., Aguilar, F., Álvarez, J., Redon, P., Torró, M. I., & Redon, J. (2018). Determinants of Cardiometabolic Risk Factors in the First Decade of Life: A Longitudinal Study Starting at Birth. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 71(3), 437-443. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10529>
- Lurbe, E., Cifkova, R., Cruickshank, J. K., Dillon, M. J., Ferreira, I., Invitti, C., ... European Society of Hypertension. (2009). Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 27(9), 1719-1742. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b>
- Lurbe, E., Garcia-Vicent, C., Torro, M. I., Aguilar, F., & Redon, J. (2014). Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension*, 63(6), 1326-1332. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03137>

- Lurbe, E., & Ingelfinger, J. R. (2016). Blood pressure in children and adolescents: Current insights. *Journal of Hypertension*, *34*(2), 176-183. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000790>
- Lurbe, E., Thijs, L., Torro, M. I., Alvarez, J., Staessen, J. A., & Redon, J. (2013). Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. *Hypertension*, *62*(2), 410-414. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01549>
- Lurbe, E., Torro, I., Rodríguez, C., Alvarez, V., & Redón, J. (2001). Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension*, *38*(3), 389-393.
- Lurbe i Ferrer, E. (2018). La hipertensión arterial en niños y adolescentes a examen: Implicaciones clínicas de las diferencias entre la Guía Europea y la Americana. *Anales de Pediatría*, *89*(4), 255.e1-255.e5. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.08.004>
- Magos, L. (2003). Neurotoxic character of thimerosal and the allometric extrapolation of adult clearance half-time to infants. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, *23*(4), 263-269. <https://doi.org/10.1002/jat.918>
- Mahaffey, K. R. (2004). Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the omega-3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: Risks and benefits. *Environmental Research*, *95*(3), 414-428. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.02.006>
- Mahaffey, K. R., Sunderland, E. M., Chan, H. M., Choi, A. L., Grandjean, P., Mariën, K., ... Yasutake, A. (2011). Balancing the benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids and the risks of methylmercury exposure from fish consumption. *Nutrition Reviews*, *69*(9), 493-508. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00415.x>
- Maqbool, F., Niaz, K., Hassan, F. I., Khan, F., & Abdollahi, M. (2017). Immunotoxicity of mercury: Pathological and toxicological effects. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, *35*(1), 29-46. <https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1278299>
- Marques, R. C., Bernardi, J. V. E., Cunha, M. P. L., & Dórea, J. G. (2016). Impact of organic mercury exposure and home delivery on neurodevelopment of Amazonian children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *219*(6), 498-502. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.002>
- Marques, R. C., Dórea, J. G., Bastos, W. R., & Malm, O. (2007). Changes in children hair-Hg concentrations during the first 5 years: Maternal, environmental and iatrogenic modifying

- factors. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 49(1), 17-24.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.05.001>
- Martí-Cid, R., Bocio, A., Llobet, J. M., & Domingo, J. L. (2007). Intake of chemical contaminants through fish and seafood consumption by children of Catalonia, Spain: Health risks. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 45(10), 1968-1974.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.04.014>
- Martin, E. M., & Fry, R. C. (2018). Environmental Influences on the Epigenome: Exposure-Associated DNA Methylation in Human Populations. *Annual Review of Public Health*, 39, 309-333. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014629>
- Martin, R. M., Ness, A. R., Gunnell, D., Emmett, P., Davey Smith, G., & ALSPAC Study Team. (2004). Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation*, 109(10), 1259-1266.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118468.76447.CE>
- Martinez-Gomez, D., Tucker, J., Heelan, K. A., Welk, G. J., & Eisenmann, J. C. (2009). Associations between sedentary behavior and blood pressure in young children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163(8), 724-730.
<https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.90>
- Martinovic, M., Belojevic, G., Evans, G. W., Asanin, B., Lausevic, D., Kovacevic, N. D., ... Pantovic, S. (2014). Blood pressure among rural Montenegrin children in relation to poverty and gender. *European Journal of Public Health*, 24(3), 385-389.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt181>
- Masih, A., Taneja, A., & Singhvi, R. (2016). Exposure profiles of mercury in human hair at a terai belt of North India. *Environmental Geochemistry and Health*, 38(1), 145-156.
<https://doi.org/10.1007/s10653-015-9698-8>
- Maslova, E., Rifas-Shiman, S. L., Olsen, S. F., Gillman, M. W., & Oken, E. (2018). Prenatal n-3 long-chain fatty acid status and offspring metabolic health in early and mid-childhood: Results from Project Viva. *Nutrition & Diabetes*, 8(1), 29. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0040-2>
- Massaroni, L., Rossoni, L. V., Amaral, S. M., Stefanon, I., Oliveira, E. M., & Vassallo, D. V. (1995). Haemodynamic and electrophysiological acute toxic effects of mercury in anaesthetized rats and in langendorff perfused rat hearts. *Pharmacological Research*, 32(1-2), 27-36.

- McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S., Murphy, K. E., Beyene, J., Ohlsson, A., & Knowledge Synthesis Group. (2009). Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 146(2), 138-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.05.035>
- McDowell, M. A., Dillon, C. F., Osterloh, J., Bolger, P. M., Pellizzari, E., Fernando, R., ... Mahaffey, K. R. (2004). Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: Reference range data from NHANES 1999-2000. *Environmental Health Perspectives*, 112(11), 1165-1171. <https://doi.org/10.1289/ehp.7046>
- McNiece, K. L., Gupta-Malhotra, M., Samuels, J., Bell, C., Garcia, K., Poffenbarger, T., ... National High Blood Pressure Education Program Working Group. (2007). Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: Analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*, 50(2), 392-395. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092197>
- McNiece, K. L., Poffenbarger, T. S., Turner, J. L., Franco, K. D., Sorof, J. M., & Portman, R. J. (2007). Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 150(6), 640-644, 644.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.01.052>
- Miersch, A., Vogel, M., Gausche, R., Siekmeyer, W., Pfäffle, R., Dittrich, K., & Kiess, W. (2013). Influence of seasonal variation on blood pressure measurements in children, adolescents and young adults. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 28(12), 2343-2349. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2562-0>
- Min, J. W., Kong, K. A., Park, B. H., Hong, J. H., Park, E. A., Cho, S. J., ... Park, H. (2007). Effect of postnatal catch-up growth on blood pressure in children at 3 years of age. *Journal of Human Hypertension*, 21(11), 868-874. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002215>
- Miranda, J. J., Stanojevic, S., Bernabe-Ortiz, A., Gilman, R. H., & Smeeth, L. (2008). Performance of oscillometric blood pressure devices in children in resource-poor settings. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 15(3), 362-364. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f738b8>

- Modesti, P. A. (2013). Season, temperature and blood pressure: A complex interaction. *European Journal of Internal Medicine*, 24(7), 604-607. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.002>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4, 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Mokdad, A. H., Forouzanfar, M. H., Daoud, F., Mokdad, A. A., El Bcheraoui, C., Moradi-Lakeh, M., ... Murray, C. J. L. (2016). Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 387(10036), 2383-2401. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00648-6)
- Molina-Villalba, I., Lacasaña, M., Rodríguez-Barranco, M., Hernández, A. F., Gonzalez-Alzaga, B., Aguilar-Garduño, C., & Gil, F. (2015). Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas. *Chemosphere*, 124, 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.11.016>
- Montuori, P., Jover, E., Díez, S., Ribas-Fitó, N., Sunyer, J., Triassi, M., & Bayona, J. M. (2006). Mercury speciation in the hair of pre-school children living near a chlor-alkali plant. *The Science of the Total Environment*, 369(1-3), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.04.003>
- Mørck, T. A., Nielsen, F., Nielsen, J. K. S., Jensen, J. F., Hansen, P. W., Hansen, A. K., ... Knudsen, L. E. (2015). The Danish contribution to the European DEMOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environmental Research*, 141, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.07.028>
- Morrison, K. M., Anand, S. S., Yusuf, S., Atkinson, S. A., Schulze, K. M., Rao-Melacini, P., ... FAMILY (Family Atherosclerosis Monitoring In earLY Life) Study investigators. (2013). Maternal and pregnancy related predictors of cardiometabolic traits in newborns. *PLoS One*, 8(2), e55815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055815>
- Morrisette, J., Takser, L., St-Amour, G., Smargiassi, A., Lafond, J., & Mergler, D. (2004). Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish

- consumption history in a population living along the St. Lawrence River. *Environmental Research*, 95(3), 363-374. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.12.007>
- Moser, M., Giles, T. D., Falkner, B., Schwartz, A. B., & Townsend, R. R. (2005). Roundtable discussion: Hypertension in children and adolescents. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 7(1), 24-30.
- Mozaffarian, D. (2009). Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: Current evidence and unanswered questions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6(6), 1894-1916. <https://doi.org/10.3390/ijerph6061894>
- Mozaffarian, D., & Rimm, E. B. (2006). Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 296(15), 1885-1899. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1885>
- Mozaffarian, D., Shi, P., Morris, J. S., Spiegelman, D., Grandjean, P., Siscovick, D. S., ... Rimm, E. B. (2011). Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *The New England Journal of Medicine*, 364(12), 1116-1125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006876>
- Mozaffarian, D., & Wu, J. H. Y. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(20), 2047-2067. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.063>
- Muckle, G., Ayotte, P., E, E. D., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Québec Inuit infants to environmental contaminants. *Environmental Health Perspectives*, 109(12), 1291. <https://doi.org/10.1289/ehp.011091291>
- Muntner, P., Shimbo, D., Carey, R. M., Charleston, J. B., Gaillard, T., Misra, S., ... Wright, J. T. (2019). Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 73(5), e35-e66. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000087>
- Murcia, M., Ballester, F., Enning, A. M., Iñiguez, C., Valvi, D., Basterrechea, M., ... Llop, S. (2016). Prenatal mercury exposure and birth outcomes. *Environmental Research*, 151, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.003>
- Murgan, I., Beyer, S., Kotliar, K. E., Weber, L., Bechtold-Dalla Pozza, S., Dalla Pozza, R., ... Baumann, M. (2013). Arterial and retinal vascular changes in hypertensive and prehypertensive adolescents. *American Journal of Hypertension*, 26(3), 400-408. <https://doi.org/10.1093/ajh/hps091>

- Mutter, J., Curth, A., Naumann, J., Deth, R., & Walach, H. (2010). Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 22(2), 357-374. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100705>
- Myers, G. J., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Palumbo, D., Cernichiari, E., ... Clarkson, T. W. (2003). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet (London, England)*, 361(9370), 1686-1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13371-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13371-5)
- Naciones Unidas. (2011). Reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2011. Recuperado 15 de julio de 2019, de <https://www.un.org/es/ga/ncdmeeting2011/>
- Naciones Unidas. (2015). Desarrollo Sostenible. Recuperado 15 de julio de 2019, de Objetivos de Desarrollo Sostenible website: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/>
- Nagpal, N., Bettiol, S. S., Isham, A., Hoang, H., & Crocombe, L. A. (2017). A Review of Mercury Exposure and Health of Dental Personnel. *Safety and Health at Work*, 8(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2016.05.007>
- Nakamura, S., Kugiyama, K., Sugiyama, S., Miyamoto, S., Koide, S., Fukushima, H., ... Ogawa, H. (2002). Polymorphism in the 5'-flanking region of human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with myocardial infarction. *Circulation*, 105(25), 2968-2973.
- National Heart, Lung and Blood Institute. (1987). Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics*, 79(1), 1-25.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 114(2 Suppl 4th Report), 555-576.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. (1996). Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program

- Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 98(4 Pt 1), 649-658.
- National Research Council. (2000). *Toxicological Effects of Methylmercury*. Recuperado de <http://www.nap.edu/catalog/9899/toxicological-effects-of-methylmercury>
- National Research Council. (2006). *Human Biomonitoring for Environmental Chemicals*. <https://doi.org/10.17226/11700>
- NCD Countdown 2030 collaborators. (2018). NCD Countdown 2030: Worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet (London, England)*, 392(10152), 1072-1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31992-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31992-5)
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet (London, England)*, 389(10064), 37-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- Negróni-Balasquide, X., Bell, C. S., Samuel, J., & Samuels, J. A. (2016). Is one measurement enough to evaluate blood pressure among adolescents? A blood pressure screening experience in more than 9000 children with a subset comparison of auscultatory to mercury measurements. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*, 10(2), 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.001>
- Nerenberg, K. A., Zarnke, K. B., Leung, A. A., Dasgupta, K., Butalia, S., McBrien, K., ... Hypertension Canada. (2018). Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *The Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 506-525. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 384(9945), 766-781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Nichols, K. H., Rice, M., & Howell, C. (2011). Anger, stress and blood pressure in overweight children. *Journal of Pediatric Nursing*, 26(5), 446-455. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2010.05.002>

- Nobre, L. N., & Lessa, A. do C. (2016). Influence of breastfeeding in the first months of life on blood pressure levels of preschool children. *Jornal De Pediatria*, 92(6), 588-594. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.02.011>
- Nordberg, G., Fowler, B., & Nordberg, M. (Eds.). (2015). *Handbook on the Toxicology of Metals* (Fourth Edition). Elsevier.
- Obi, E., Okafor, C., Igwebe, A., Ebenebe, J., Afonne, O. J., Ifediata, F., ... Basu, N. (2015). Elevated prenatal methylmercury exposure in Nigeria: Evidence from maternal and cord blood. *Chemosphere*, 119, 485-489. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.038>
- O'Brien, E., Petrie, J., Littler, W., de Swiet, M., Padfield, P. L., O'Malley, K., ... Atkins, N. (1990). The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *Journal of Hypertension*, 8(7), 607-619.
- O'Brien, E., Waeber, B., Parati, G., Staessen, J., & Myers, M. G. (2001). Blood pressure measuring devices: Recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 322(7285), 531-536.
- O'Brien, Eoin. (2017). The Lancet Commission on hypertension: Addressing the global burden of raised blood pressure on current and future generations. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 19(6), 564-568. <https://doi.org/10.1111/jch.12998>
- O'Brien, Eoin, Atkins, N., Stergiou, G., Karpettas, N., Parati, G., Asmar, R., ... Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. (2010). European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Pressure Monitoring*, 15(1), 23-38. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e3283360e98>
- O'Brien, Eoin, & Stergiou, G. S. (2017). The pursuit of accurate blood pressure measurement: A 35-year travail. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 19(8), 746-752. <https://doi.org/10.1111/jch.13005>
- O'Brien, Eoin, Stergiou, G. S., & Turner, M. J. (2018). The quest for accuracy of blood pressure measuring devices. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 20(7), 1092-1095. <https://doi.org/10.1111/jch.13279>
- Obrist, D., Kirk, J. L., Zhang, L., Sunderland, E. M., Jiskra, M., & Selin, N. E. (2018). A review of global environmental mercury processes in response to human and natural perturbations:

- Changes of emissions, climate, and land use. *Ambio*, 47(2), 116-140.
<https://doi.org/10.1007/s13280-017-1004-9>
- O'Connor, D., Hou, D., Ok, Y. S., Mulder, J., Duan, L., Wu, Q., ... Rinklebe, J. (2019). Mercury speciation, transformation, and transportation in soils, atmospheric flux, and implications for risk management: A critical review. *Environment International*, 126, 747-761.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.019>
- Oficina Internacional del Trabajo. (2017). *Estimaciones mundiales sobre el trabajo infantil: Resultados y tendencias 2012-2016* (p. 72). Recuperado de https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---dcomm/documents/publication/wcms_651815.pdf
- Ogden, C. L., Flegal, K. M., Carroll, M. D., & Johnson, C. L. (2002). Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*, 288(14), 1728-1732.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1728>
- Ogedegbe, G., & Pickering, T. (2010). Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiology clinics*, 28(4), 571-586.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2010.07.006>
- Oken, E., Baccarelli, A. A., Gold, D. R., Kleinman, K. P., Litonjua, A. A., De Meo, D., ... Gillman, M. W. (2015). Cohort profile: Project viva. *International Journal of Epidemiology*, 44(1), 37-48.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyu008>
- Olmedo, P., Hernández, A. F., Pla, A., Femia, P., Navas-Acien, A., & Gil, F. (2013). Determination of essential elements (copper, manganese, selenium and zinc) in fish and shellfish samples. Risk and nutritional assessment and mercury-selenium balance. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 62, 299-307. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.076>
- Olmedo, P., Pla, A., Hernández, A. F., Barbier, F., Ayouni, L., & Gil, F. (2013). Determination of toxic elements (mercury, cadmium, lead, tin and arsenic) in fish and shellfish samples. Risk assessment for the consumers. *Environment International*, 59, 63-72.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.05.005>
- OMS. (2002). *Declaración de Bangkok: Un compromiso para promover la protección de la salubridad del entorno del niño*. Recuperado de <https://www.who.int/docstore/peh/ceh/Bangkok/bkkdeclbooksp.pdf>

- OMS. (2013). El mercurio y la salud. Nota descriptiva N°361. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/es/>
- OMS. (2017). *Monitoreo de avances en materia de las enfermedades no transmisibles, 2017* (p. 234). Recuperado de Organización Mundial de la Salud website: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259806/9789243513027-spa.pdf;jsessionid=786D5DF94385F73FA321857FFAC4D9D3?sequence=1>
- OMS. (2019). *Patrones de crecimiento infantil*. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud. Recuperado 8 de marzo de 2019, de Patrones de crecimiento infantil website: <https://www.who.int/childgrowth/standards/es/>
- Ou, L., Chen, C., Chen, L., Wang, H., Yang, T., Xie, H., ... Wang, X. (2015). Low-level prenatal mercury exposure in north China: An exploratory study of anthropometric effects. *Environmental Science & Technology*, 49(11), 6899-6908. <https://doi.org/10.1021/es5055868>
- Ou, L., Chen, L., Chen, C., Yang, T., Wang, H., Tong, Y., ... Wang, X. (2014). Associations of methylmercury and inorganic mercury between human cord blood and maternal blood: A meta-analysis and its application. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 191, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.04.016>
- Outridge, P. M., Mason, R. P., Wang, F., Guerrero, S., & Heimbürger-Boavida, L. E. (2018). Updated Global and Oceanic Mercury Budgets for the United Nations Global Mercury Assessment 2018. *Environmental Science & Technology*, 52(20), 11466-11477. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b01246>
- Ouzounian, J. G., & Elkayam, U. (2012). Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiology Clinics*, 30(3), 317-329. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.004>
- Palkovicova, L., Ursinyova, M., Masanova, V., Yu, Z., & Hertz-Picciotto, I. (2008). Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18(3), 326.
- Panagiotakos, D. B., Zeimbekis, A., Boutziouka, V., Economou, M., Kourlaba, G., Toutouzas, P., & Polychronopoulos, E. (2007). Long-term fish intake is associated with better lipid profile, arterial blood pressure, and blood glucose levels in elderly people from Mediterranean islands (MEDIS epidemiological study). *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 13(7), CR307-312.

- Parajuli, R. P., Goodrich, J. M., Chan, L. H. M., Ayotte, P., Lemire, M., Hegele, R. A., & Basu, N. (2018). Genetic polymorphisms are associated with exposure biomarkers for metals and persistent organic pollutants among Inuit from the Inuvialuit Settlement Region, Canada. *The Science of the Total Environment*, *634*, 569-578. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.331>
- Parajuli, R. P., Goodrich, J. M., Chou, H.-N., Gruninger, S. E., Dolinoy, D. C., Franzblau, A., & Basu, N. (2016). Genetic polymorphisms are associated with hair, blood, and urine mercury levels in the American Dental Association (ADA) study participants. *Environmental Research*, *149*, 247-258. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.032>
- Parati, G., Ochoa, J. E., Lombardi, C., & Bilo, G. (2013). Assessment and management of blood-pressure variability. *Nature Reviews. Cardiology*, *10*(3), 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>
- Park, J.-D., & Zheng, W. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Ŭihakhoe Chi*, *45*(6), 344-352. <https://doi.org/10.3961/jpmp.2012.45.6.344>
- Park, S. K., Lee, S., Basu, N., & Franzblau, A. (2013). Associations of blood and urinary mercury with hypertension in U.S. adults: The NHANES 2003-2006. *Environmental Research*, *123*, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.02.003>
- Parks, J. M., Johs, A., Podar, M., Bridou, R., Hurt, R. A., Smith, S. D., ... Liang, L. (2013). The genetic basis for bacterial mercury methylation. *Science (New York, N.Y.)*, *339*(6125), 1332-1335. <https://doi.org/10.1126/science.1230667>
- Pedersen, M. H., Mølgaard, C., Hellgren, L. I., & Lauritzen, L. (2010). Effects of fish oil supplementation on markers of the metabolic syndrome. *The Journal of Pediatrics*, *157*(3), 395-400, 400.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.001>
- Peña-Fernández, A., Del Carmen Lobo-Bedmar, M., & González-Muñoz, M. J. (2017). Effects of sex on the levels of metals and metalloids in the hair of a group of healthy Spanish adolescents (13 to 16 years old). *Environmental Science and Pollution Research International*, *24*(30), 23666-23678. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9984-3>
- Pérez, R., Suelves, T., Molina, Y., Corpas-Burgos, F., Yusà, V., & BIOVAL task force. (2019). Biomonitoring of mercury in hair of children living in the Valencian Region (Spain). Exposure and risk assessment. *Chemosphere*, *217*, 558-566. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.017>

- Pérez Rodrigo, C., Aranceta, J., Salvador, G., & Varela-Moreiras, G. (2015). Food frequency questionnaires. *Nutricion Hospitalaria*, *31 Suppl 3*, 49-56. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8751>
- Pérez-Rodrigo, C., Artiach Escauriaza, B., Artiach Escauriaza, J., & Polanco Allúe, I. (2015). Dietary assessment in children and adolescents: Issues and recommendations. *Nutricion Hospitalaria*, *31 Suppl 3*, 76-83. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8755>
- Perng, W., Rifas-Shiman, S. L., Kramer, M. S., Haugaard, L. K., Oken, E., Gillman, M. W., & Belfort, M. B. (2016). Early Weight Gain, Linear Growth, and Mid-Childhood Blood Pressure: A Prospective Study in Project Viva. *Hypertension*, *67*(2), 301-308. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06635>
- Pickering, T. G. (2002). Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiology Clinics*, *20*(2), 207-223.
- Pickering, T. G., Hall, J. E., Appel, L. J., Falkner, B. E., Graves, J., Hill, M. N., ... Roccella, E. J. (2005). Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*, *111*(5), 697-716. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6>
- Pino, A., Bocca, B., Forte, G., Majorani, C., Petrucci, F., Senofonte, O., & Alimonti, A. (2018). Determination of mercury in hair of children. *Toxicology Letters*, *298*, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.1215>
- Piñeiro Pérez, R., Hernández Martín, D., Carro Rodríguez, M. Á., de la Parte Cancho, M., Casado Verrier, E., Galán Arévalo, S., & Carabaño Aguado, I. (2017). Consulta de asesoramiento en vacunas: El encuentro es posible. *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, *86*(6), 314-320. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.004>
- Pirard, C., Koppen, G., De Cremer, K., Van Overmeire, I., Govarts, E., Dewolf, M.-C., ... Charlier, C. (2014). Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *The Science of the Total Environment*, *472*, 730-740. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.028>
- PNUMA. (2002). *Evaluación mundial sobre el mercurio* (p. 303). Recuperado de <http://www.chem.unep.ch/mercury/GMA%20in%20F%20and%20S/final-assessment-report-Nov05-Spanish.pdf>

- Poole, C. J. M., & Basu, S. (2017). Systematic Review: Occupational illness in the waste and recycling sector. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 67(8), 626-636. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqx153>
- Poursafa, P., Ataee, E., Motlagh, M. E., Ardalan, G., Tajadini, M. H., Yazdi, M., & Kelishadi, R. (2014). Association of serum lead and mercury level with cardiometabolic risk factors and liver enzymes in a nationally representative sample of adolescents: The CASPIAN-III study. *Environmental Science and Pollution Research International*, 21(23), 13496-13502. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3238-4>
- Powers, B. J., Olsen, M. K., Smith, V. A., Woolson, R. F., Bosworth, H. B., & Oddone, E. Z. (2011). Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: Where and how many measures? *Annals of Internal Medicine*, 154(12), 781-788, W-289-290. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00005>
- Prpić, I., Milardović, A., Vlašić-Cicvarić, I., Špiric, Z., Radić Nišević, J., Vukelić, P., ... Horvat, M. (2017). Prenatal exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. *Environmental Research*, 152, 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.10.011>
- Puklová, V., Krsková, A., Cerná, M., Cejchanová, M., Rehůrková, I., Ruprich, J., ... Zimová, M. (2010). The mercury burden of the Czech population: An integrated approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213(4), 243-251. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.02.002>
- Rajaei, M. (2015). *Mercury Exposure, Cardiovascular Health, and Pulmonary Function in a Small-Scale Gold Mining Community in Northeast Ghana* (tesis doctoral). University of Michigan Estados Unidos. Recuperado de <https://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/111499>
- Ramel, A., Jonsdottir, M. T., & Thorsdottir, I. (2009). Consumption of cod and weight loss in young overweight and obese adults on an energy reduced diet for 8-weeks. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 19(10), 690-696. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.12.013>
- Ramirez-Silva, I., Rivera, J. A., Trejo-Valdivia, B., Stein, A. D., Martorell, R., Romieu, I., ... Ramakrishnan, U. (2018). Relative Weight Gain Through Age 4 Years Is Associated with Increased Adiposity, and Higher Blood Pressure and Insulinemia at 4-5 Years of Age in

- Mexican Children. *The Journal of Nutrition*, 148(7), 1135-1143.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxy068>
- Ramón, R., Ballester, F., Aguinagalde, X., Amurrio, A., Vioque, J., Lacasaña, M., ... Iñiguez, C. (2009). Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 1047-1055.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27944>
- Ramón, R., Ballester, F., Rebagliato, M., Ribas, N., Torrent, M., Fernández, M., ... Red INMA. (2005). [The Environment and Childhood Research Network («INMA» network): Study protocol]. *Revista Española De Salud Pública*, 79(2), 203-220.
- Ramon, R., Murcia, M., Aguinagalde, X., Amurrio, A., Llop, S., Ibarluzea, J., ... Ballester, F. (2011). Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environment International*, 37(3), 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.12.004>
- Ramón, R., Murcia, M., Ballester, F., Rebagliato, M., Lacasaña, M., Vioque, J., ... Ribas-Fitó, N. (2008). Prenatal exposure to mercury in a prospective mother-infant cohort study in a Mediterranean area, Valencia, Spain. *The Science of the Total Environment*, 392(1), 69-78.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.11.025>
- Rayman, M. P. (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet*, 356(9225), 233-241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02490-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02490-9)
- Rebelo, F. M., & Caldas, E. D. (2016). Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental Research*, 151, 671-688.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.027>
- Redwine, K. M., Acosta, A. A., Poffenbarger, T., Portman, R. J., & Samuels, J. (2012). Development of hypertension in adolescents with pre-hypertension. *The Journal of Pediatrics*, 160(1), 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.07.010>
- Reid, B. M., Harbin, M. M., Arend, J. L., Kelly, A. S., Dengel, D. R., & Gunnar, M. R. (2018). Early Life Adversity with Height Stunting Is Associated with Cardiometabolic Risk in Adolescents Independent of Body Mass Index. *The Journal of Pediatrics*, 202, 143-149.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.047>
- Reiriz Palacios, J. (2008). *Sistema inmune y la sangre*. Recuperado de <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/102/Sangre.pdf?1358605574>

- Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, É., & Ayotte, P. (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 54(1), 40-47.
- Rice, K. M., Walker, E. M., Wu, M., Gillette, C., & Blough, E. R. (2014). Environmental mercury and its toxic effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Ūihakhoe Chi*, 47(2), 74-83. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2014.47.2.74>
- Rice, M., Turner-Henson, A., Hage, F. G., Azuero, A., Joiner, C., Affuso, O., ... Soistmann, H. (2018). Factors That Influence Blood Pressure in 3- to 5-Year-Old Children: A Pilot Study. *Biological Research for Nursing*, 20(1), 25-31. <https://doi.org/10.1177/1099800417726598>
- Richardson, G. M., Wilson, R., Allard, D., Purtill, C., Douma, S., & Gravière, J. (2011). Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *The Science of the Total Environment*, 409(20), 4257-4268. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.06.035>
- Rimárová, K., Dorko, E., Diabelková, J., Sulínová, Z., Frank, K., Baková, J., ... Konrádyová, N. (2018). Anthropometric predictors of systolic and diastolic blood pressure considering intersexual differences in a group of selected schoolchildren. *Central European Journal of Public Health*, 26 Suppl, S4-S11. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5536>
- Ringrose, J. S., Wong, J., Yousefi, F., & Padwal, R. (2017). The effect of back and feet support on oscillometric blood pressure measurements. *Blood Pressure Monitoring*, 22(4), 213-216. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000265>
- Rinke, M. L., Singh, H., Heo, M., Adelman, J. S., O'Donnell, H. C., Choi, S. J., ... Bundy, D. G. (2018). Diagnostic Errors in Primary Care Pediatrics: Project RedDE. *Academic Pediatrics*, 18(2), 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.08.005>
- Rios-Leyvraz, M., Bloetzer, C., Chatelan, A., Bochud, M., Burnier, M., Santschi, V., ... Chiolero, A. (2019). Sodium intake and blood pressure in children with clinical conditions: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 21(1), 118-126. <https://doi.org/10.1111/jch.13436>
- Rizzetti, D. A., Torres, J. G. D., Escobar, A. G., da Silva, T. M., Moraes, P. Z., Hernanz, R., ... Wiggers, G. A. (2017). The cessation of the long-term exposure to low doses of mercury ameliorates the increase in systolic blood pressure and vascular damage in rats. *Environmental Research*, 155, 182-192. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.02.022>

- Roman, H. A., Walsh, T. L., Coull, B. A., Dewailly, É., Guallar, E., Hattis, D., ... Rice, G. (2011). Evaluation of the cardiovascular effects of methylmercury exposures: Current evidence supports development of a dose-response function for regulatory benefits analysis. *Environmental Health Perspectives*, 119(5), 607-614. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003012>
- Rosner, B., Cook, N. R., Evans, D. A., Keough, M. E., Taylor, J. O., Polk, B. F., & Hennekens, C. H. (1987). Reproducibility and predictive values of routine blood pressure measurements in children. Comparison with adult values and implications for screening children for elevated blood pressure. *American Journal of Epidemiology*, 126(6), 1115-1125.
- Rosner, Bernard, Cook, N., Portman, R., Daniels, S., & Falkner, B. (2009). Blood pressure differences by ethnic group among United States children and adolescents. *Hypertension*, 54(3), 502-508. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134049>
- Rosner, Bernard, Cook, N. R., Daniels, S., & Falkner, B. (2013). Childhood Blood Pressure Trends and Risk Factors for High Blood Pressure: The NHANES Experience 1988-2008. *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02128>
- Rothenberg, S. E., Windham-Myers, L., & Creswell, J. E. (2014). Rice methylmercury exposure and mitigation: A comprehensive review. *Environmental Research*, 133, 407-423. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.001>
- Roulet, C., Bovet, P., Brauchli, T., Simeoni, U., Xi, B., Santschi, V., ... Chiolero, A. (2017). Secular trends in blood pressure in children: A systematic review. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 19(5), 488-497. <https://doi.org/10.1111/jch.12955>
- Ruggieri, F., Majorani, C., Domanico, F., & Alimonti, A. (2017). Mercury in Children: Current State on Exposure through Human Biomonitoring Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph14050519>
- Sakamoto, M., Chan, H. M., Domingo, J. L., Oliveira, R. B., Kawakami, S., & Murata, K. (2015). Significance of fingernail and toenail mercury concentrations as biomarkers for prenatal methylmercury exposure in relation to segmental hair mercury concentrations. *Environmental Research*, 136, 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.034>
- Sakamoto, M., Kaneoka, T., Murata, K., Nakai, K., Satoh, H., & Akagi, H. (2007). Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal

- exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environmental Research*, 103(1), 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.03.004>
- Sakamoto, M., Kubota, M., Liu, X. J., Murata, K., Nakai, K., & Satoh, H. (2004). Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environmental Science & Technology*, 38(14), 3860-3863. <https://doi.org/10.1021/es034983m>
- Sakamoto, M., Tatsuta, N., Izumo, K., Phan, P. T., Vu, L. D., Yamamoto, M., ... Murata, K. (2018). Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. *Toxics*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/toxics6030045>
- Samuels, J., & Samuel, J. (2018). New guidelines for hypertension in children and adolescents. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(5), 837-839. <https://doi.org/10.1111/jch.13285>
- Sanderson, S., Tatt, I. D., & Higgins, J. P. (2007). Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: A systematic review and annotated bibliography. *International Journal of Epidemiology*, 36(3), 666-676. <https://doi.org/10.1093/ije/dym018>
- Santos, E. O., Jesus, I. M. de, Câmara, V. de M., Brabo, E. da S., Jesus, M. I. de, Fayal, K. F., & Asmus, C. I. R. F. (2007). Correlation between blood mercury levels in mothers and newborns in Itaituba, Pará State, Brazil. *Cadernos De Saude Publica*, 23 Suppl 4, S622-629.
- Sanzo, J. M., Dorronsoro, M., Amiano, P., Amurrio, A., Aguinagalde, F. X., Azpiri, M. A., & EPIC Group of Spain [European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition]. (2001). Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutrition*, 4(5), 981-988.
- Sato, R. L., Li, G. G., & Shaha, S. (2006). Antepartum seafood consumption and mercury levels in newborn cord blood. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(6), 1683-1688.
- Schober, S. E., Sinks, T. H., Jones, R. L., Bolger, P. M., McDowell, M., Osterloh, J., ... Mahaffey, K. R. (2003). Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000. *JAMA*, 289(13), 1667-1674. <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1667>
- Schwedler, G., Seiwert, M., Fiddicke, U., Ißleb, S., Hölzer, J., Nendza, J., ... Kolossa-Gehring, M. (2017). Human biomonitoring pilot study DEMOCOPHES in Germany: Contribution to a harmonized European approach. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(4), 686-696. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.012>

- Sharma, B. M., Sáňka, O., Kalina, J., & Scheringer, M. (2019). An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environment International*, *125*, 300-319. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.016>
- Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., ... Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, *7*, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>
- Shear, C. L., Burke, G. L., Freedman, D. S., & Berenson, G. S. (1986). Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: Results from 8 years of follow-up in the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, *77*(6), 862-869.
- Sheehan, M. C., Burke, T. A., Navas-Acien, A., Breyse, P. N., McGready, J., & Fox, M. A. (2014). Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, *92*(4), 254-269F. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.116152>
- Sheehan, M. C., & Lam, J. (2015). Use of Systematic Review and Meta-Analysis in Environmental Health Epidemiology: A Systematic Review and Comparison with Guidelines. *Current Environmental Health Reports*, *2*(3), 272-283. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0062-z>
- Sheppard, J. P., Holder, R., Nichols, L., Bray, E., Hobbs, F. D. R., Mant, J., ... McManus, R. J. (2014). Predicting out-of-office blood pressure level using repeated measurements in the clinic: An observational cohort study. *Journal of Hypertension*, *32*(11), 2171-2178; discussion 2178. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000319>
- Shi, Y., de Groh, M., & Morrison, H. (2012). Increasing blood pressure and its associated factors in Canadian children and adolescents from the Canadian Health Measures Survey. *BMC Public Health*, *12*, 388. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-388>
- Sikorski, R., Paszkowski, T., & Szprengier-Juskiewicz, T. (1986). Mercury in neonatal scalp hair. *The Science of the Total Environment*, *57*, 105-110.
- Silverthorn, D. U. (2019). *Fisiología humana: Un enfoque integrado (8ª)*. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana.

- Simkhovich, B. Z., Kleinman, M. T., & Kloner, R. A. (2008). Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(9), 719-726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.029>
- Simões, M. R., Azevedo, B. F., Fiorim, J., Jr Freire, D. D., Covre, E. P., Vassallo, D. V., & Dos Santos, L. (2016). Chronic mercury exposure impairs the sympathovagal control of the rat heart. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 43(11), 1038-1045. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12624>
- Simonetti, G. D., Schwertz, R., Klett, M., Hoffmann, G. F., Schaefer, F., & Wühl, E. (2011). Determinants of blood pressure in preschool children: The role of parental smoking. *Circulation*, 123(3), 292-298. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958769>
- Skilton, M. R., Raitakari, O. T., & Celermajer, D. S. (2013). High intake of dietary long-chain ω -3 fatty acids is associated with lower blood pressure in children born with low birth weight: NHANES 2003-2008. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 61(5), 972-976. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.01030>
- Smarius, L. J. C. A., Strieder, T. G. A., Doreleijers, T. a. H., Vrijkotte, T. G. M., & de Rooij, S. R. (2018). Maternal verbally aggressive behavior in early infancy is associated with blood pressure at age 5-6. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(3), 344-350. <https://doi.org/10.1017/S2040174418000041>
- Smith, J.C., Farris, F.F., & Von Burg, R. (1976). Chemical type of mercury in patients in the outbreak of organomercury poisoning in Iraq. *Bulletin of the World Health Organization*, 53 (Suppl), 59-63.
- Smolders, R., Den Hond, E., Koppen, G., Govarts, E., Willems, H., Casteleyn, L., ... Schoeters, G. (2015). Interpreting biomarker data from the COPHES/DEMOCOPHES twin projects: Using external exposure data to understand biomarker differences among countries. *Environmental Research*, 141, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.016>
- Soler-Blasco, R., Murcia, M., Lozano, M., Aguinagalde, X., Iriarte, G., Lopez-Espinosa, M.-J., ... Llop, S. (2019). Exposure to mercury among 9-year-old Spanish children: Associated factors and trend throughout childhood. *Environment International*, 130, 104835. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.029>
- Sørensen, N., Murata, K., Budtz-Jørgensen, E., Weihe, P., & Grandjean, P. (1999). Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 10(4), 370-375.

- Soria, M. L., Sanz, P., Martínez, D., López-Artíguez, M., Garrido, R., Grilo, A., & Repetto, M. (1992). Total mercury and methylmercury in hair, maternal and umbilical blood, and placenta from women in the Seville area. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48(4), 494-501. <https://doi.org/10.1007/bf00199063>
- Sorof, J. M., Alexandrov, A. V., Cardwell, G., & Portman, R. J. (2003). Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*, 111(1), 61-66. <https://doi.org/10.1542/peds.111.1.61>
- Sparano, S., Lauria, F., Ahrens, W., Fraterman, A., Thumann, B., Iacoviello, L., ... Siani, A. (2019). Sleep duration and blood pressure in children: Analysis of the pan-European IDEFICS cohort. *The Journal of Clinical Hypertension*, 0(0). <https://doi.org/10.1111/jch.13520>
- SPRINT Research Group, Wright, J. T., Williamson, J. D., Whelton, P. K., Snyder, J. K., Sink, K. M., ... Ambrosius, W. T. (2015). A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood Pressure Control. *The New England Journal of Medicine*, 373(22), 2103-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- Stabouli, S., Kotsis, V., Toumanidis, S., Papamichael, C., Constantopoulos, A., & Zakopoulos, N. (2005). White-coat and masked hypertension in children: Association with target-organ damage. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 20(8), 1151-1155. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1979-5>
- Staiano, A. E., Harrington, D. M., Broyles, S. T., Gupta, A. K., & Katzmarzyk, P. T. (2013). Television, adiposity, and cardiometabolic risk in children and adolescents. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(1), 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.09.049>
- Stein, D. J., Scott, K., Haro Abad, J. M., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M., ... Von Korff, M. (2010). Early childhood adversity and later hypertension: Data from the World Mental Health Survey. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(1), 19-28.
- Stergiou, G. S., Boubouchairopoulou, N., & Kollias, A. (2017). Accuracy of Automated Blood Pressure Measurement in Children: Evidence, Issues, and Perspectives. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 69(6), 1000-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08553>
- Stergiou, G. S., Kollias, A., Boubouchairopoulou, N., Ntineri, A., & O'Brien, E. (2017). Evidence on the accuracy of automated blood pressure monitors in children: Quantity versus

- quality. *Journal of Hypertension*, 35(4), 896-897.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001281>
- Stergiou, G. S., Parati, G., Asmar, R., O'Brien, E., & European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. (2012a). Requirements for professional office blood pressure monitors. *Journal of Hypertension*, 30(3), 537-542.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fcfa5>
- Stergiou, G. S., Parati, G., Asmar, R., O'Brien, E., & European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. (2012b). Requirements for professional office blood pressure monitors. *Journal of Hypertension*, 30(3), 537-542.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fcfa5>
- Stergiou, G. S., Yiannes, N. G., & Rarra, V. C. (2006). Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: The Arsakion School Study. *Blood Pressure Monitoring*, 11(4), 229-234.
<https://doi.org/10.1097/01.mbp.0000209074.38331.16>
- Stern, A. H. (2005). A review of the studies of the cardiovascular health effects of methylmercury with consideration of their suitability for risk assessment. *Environmental Research*, 98(1), 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.016>
- Stoll, S., Wang, C., & Qiu, H. (2018). DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4).
<https://doi.org/10.3390/ijms19041174>
- Streets, D. G., Horowitz, H. M., Jacob, D. J., Lu, Z., Levin, L., Ter Schure, A. F. H., & Sunderland, E. M. (2017). Total Mercury Released to the Environment by Human Activities. *Environmental Science & Technology*, 51(11), 5969-5977.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00451>
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., ... Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 283(15), 2008-2012.
- Sunderland, E. M., & Selin, N. E. (2013). Future trends in environmental mercury concentrations: Implications for prevention strategies. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 12, 2. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-2>

- Sundseth, K., Pacyna, J. M., Banel, A., Pacyna, E. G., & Rautio, A. (2015). Climate change impacts on environmental and human exposure to mercury in the arctic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(4), 3579-3599. <https://doi.org/10.3390/ijerph120403579>
- Sundseth, K., Pacyna, J. M., Pacyna, E. G., Pirrone, N., & Thorne, R. J. (2017). Global Sources and Pathways of Mercury in the Context of Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *14*(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph14010105>
- Syme, C., Shin, J., Richer, L., Gaudet, D., Fornage, M., Paus, T., & Pausova, Z. (2019). Epigenetic Loci of Blood Pressure. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, *12*(1), e002341. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002341>
- Syversen, T., & Kaur, P. (2012). The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *26*(4), 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.02.004>
- Tam, W. H., Ma, R. C. W., Ozaki, R., Li, A. M., Chan, M. H. M., Yuen, L. Y., ... Chan, J. C. N. (2017). In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*, *40*(5), 679-686. <https://doi.org/10.2337/dc16-2397>
- Tang, M., Xu, C., Lin, N., Liu, K., Zhang, Y., Yu, X., & Liu, W. (2016). Lead, mercury, and cadmium in umbilical cord serum and birth outcomes in Chinese fish consumers. *Chemosphere*, *148*, 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.058>
- Tatsuta, N., Nakai, K., Murata, K., Suzuki, K., Iwai-Shimada, M., Kurokawa, N., ... Satoh, H. (2014). Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environmental Research*, *133*, 321-326. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.024>
- Thurston, S. W., Bovet, P., Myers, G. J., Davidson, P. W., Georger, L. A., Shamlaye, C., & Clarkson, T. W. (2007). Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood? *Neurotoxicology*, *28*(5), 924-930. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.06.002>
- Tian, W., Egeland, G. M., Sobol, I., & Chan, H. M. (2011). Mercury hair concentrations and dietary exposure among Inuit preschool children in Nunavut, Canada. *Environment International*, *37*(1), 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.05.017>

- Tobe, S. W., & Izzo, J. L. (2016). How should BP be measured in the office? *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*, 10(3), 189-190. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.01.005>
- Topouchian, J., Agnoletti, D., Blacher, J., Youssef, A., Ibanez, I., Khabouth, J., ... Asmar, R. (2011). Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 709-717. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S27193>
- Torres-Escribano, S., Vélez, D., & Montoro, R. (2010). Mercury and methylmercury bioaccessibility in swordfish. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 27(3), 327-337. <https://doi.org/10.1080/19440040903365272>
- Tørris, C., Molin, M., & Småstuen, M. C. (2017). Lean Fish Consumption Is Associated with Beneficial Changes in the Metabolic Syndrome Components: A 13-Year Follow-Up Study from the Norwegian Tromsø Study. *Nutrients*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/nu9030247>
- Ulbak, J., Lauritzen, L., Hansen, H. S., & Michaelsen, K. F. (2004). Diet and blood pressure in 2.5-year-old Danish children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(6), 1095-1102. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.6.1095>
- UNEP. (2013a). *Convenio de Minamata sobre el mercurio*. Recuperado de <http://www.mercuryconvention.org/Convenio/Texto/tabid/5690/language/es-CO/Default.aspx>
- UNEP. (2013b). *Mercury—Time To Act* (N.º Job Number: DTI/1623/GE; p. 44). Recuperado de http://www.unep.org/PDF/PressReleases/Mercury_TimeToAct.pdf
- UNEP. (2019). *Global Mercury Assessment 2018*. Recuperado de <https://wedocs.unep.org/handle/20.500.11822/27579>
- Unuvar, E., Ahmadov, H., Kiziler, A. R., Aydemir, B., Toprak, S., Ulker, V., & Ark, C. (2007). Mercury levels in cord blood and meconium of healthy newborns and venous blood of their mothers: Clinical, prospective cohort study. *The Science of the Total Environment*, 374(1), 60-70. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.11.043>
- Urbina, E. M., Gidding, S. S., Bao, W., Pickoff, A. S., Berdusis, K., & Berenson, G. S. (1995). Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 91(9), 2400-2406.

- Urduingio, R. G., Torró, M. I., Bayón, G. F., Álvarez-Pitti, J., Fernández, A. F., Redon, P., ... Lurbe, E. (2016). Longitudinal study of DNA methylation during the first 5 years of life. *Journal of Translational Medicine*, *14*(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0913-x>
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). [PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Medicina Clinica*, *135*(11), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- US FDA. (2019). White Paper: FDA Update/Review of Potential Adverse Health Risks Associated with Exposure to Mercury in Dental Amalgam. FDA. Recuperado de <http://www.fda.gov/medical-devices/dental-amalgam/white-paper-fda-updatereview-potential-adverse-health-risks-associated-exposure-mercury-dental>
- Vafeiadi, M., Georgiou, V., Chalkiadaki, G., Rantakokko, P., Kiviranta, H., Karachaliou, M., ... Chatzi, L. (2015). Association of Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants with Obesity and Cardiometabolic Traits in Early Childhood: The Rhea Mother-Child Cohort (Crete, Greece). *Environmental Health Perspectives*, *123*(10), 1015-1021. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409062>
- Vahter, M., Akesson, A., Lind, B., Björs, U., Schütz, A., & Berglund, M. (2000). Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environmental Research*, *84*(2), 186-194. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4098>
- Vahter, Marie, Akesson, A., Lidén, C., Ceccatelli, S., & Berglund, M. (2007). Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental Research*, *104*(1), 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.08.003>
- Valent, F., Mariuz, M., Bin, M., Little, D., Mazej, D., Tognin, V., ... Barbone, F. (2013). Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: A prospective cohort study in Italy. *Journal of Epidemiology*, *23*(5), 360-370. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120168>
- Valera, B, Dewailly, E., & Poirier, P. (2011). Impact of mercury exposure on blood pressure and cardiac autonomic activity among Cree adults (James Bay, Quebec, Canada). *Environmental Research*, *111*(8), 1265-1270. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.09.001>

- Valera, Beatriz, Dewailly, E., & Poirier, P. (2009). Environmental mercury exposure and blood pressure among Nunavik Inuit adults. *Hypertension*, *54*(5), 981-986. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135046>
- Valera, Beatriz, Dewailly, E., & Poirier, P. (2013). Association between methylmercury and cardiovascular risk factors in a native population of Quebec (Canada): A retrospective evaluation. *Environmental Research*, *120*, 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.08.002>
- Valera, Beatriz, Dewailly, E., Poirier, P., Counil, E., & Suhas, E. (2011). Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: A cross-sectional study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *10*, 99. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-99>
- Valera, Beatriz, Muckle, G., Poirier, P., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., & Dewailly, E. (2012). Cardiac autonomic activity and blood pressure among Inuit children exposed to mercury. *Neurotoxicology*, *33*(5), 1067-1074.
- van den Berg, G., van Eijsden, M., Galindo-Garre, F., Vrijkotte, T. G. M., & Gemke, R. J. B. J. (2013). Explaining socioeconomic inequalities in childhood blood pressure and prehypertension: The ABCD study. *Hypertension*, *61*(1), 35-41. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00106>
- van den Hooven, E. H., de Jonge, L. L., Kiefte-de Jong, J. C., Raat, H., Villamor, E., Hofman, A., ... Franco, O. H. (2013). Infant macronutrient composition is associated with differences in cardiovascular structures and function in childhood. *The Journal of Nutrition*, *143*(12), 1989-1998. <https://doi.org/10.3945/jn.113.179440>
- van Rossem, L., Rifas-Shiman, S. L., Melly, S. J., Kloog, I., Luttmann-Gibson, H., Zanobetti, A., ... Gold, D. R. (2015). Prenatal air pollution exposure and newborn blood pressure. *Environmental Health Perspectives*, *123*(4), 353-359. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307419>
- van Rossem, L., Wijga, A. H., de Jongste, J. C., Koppelman, G. H., Oldenwening, M., Postma, D. S., ... Smit, H. A. (2012). Blood pressure in 12-year-old children is associated with fatty acid composition of human milk: The prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *60*(4), 1055-1060. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197830>

- Vandenbroucke, J. P., von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., ... STROBE Initiative. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 4(10), e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>
- Vandenbroucke, J. P., von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., ... STROBE Initiative. (2014). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *International Journal of Surgery (London, England)*, 12(12), 1500-1524. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.014>
- Vatten, L. J., Romundstad, P. R., Holmen, T. L., Hsieh, C., Trichopoulos, D., & Stuver, S. O. (2003). Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. *Obstetrics and Gynecology*, 101(3), 529-533.
- Vázquez, C., Botella-Carretero, J. I., Corella, D., Fiol, M., Lage, M., Lurbe, E., ... WISH-CARE Study Investigators. (2014). White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: The WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 24(3), 328-335. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.09.018>
- Vejrup, K., Brantsæter, A. L., Knutsen, H. K., Magnus, P., Alexander, J., Kvaalem, H. E., ... Haugen, M. (2014). Prenatal mercury exposure and infant birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Public Health Nutrition*, 17(9), 2071-2080. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002619>
- Veloudi, P., Blizzard, C. L., Srikanth, V. K., Breslin, M., Schultz, M. G., & Sharman, J. E. (2017). Age-dependent changes in blood pressure over consecutive office measurements: Impact on hypertension diagnosis and implications for international guidelines. *Journal of Hypertension*, 35(4), 753-760. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001227>
- Vidakovic, A. J., Gishti, O., Steenweg-de Graaff, J., Williams, M. A., Duijts, L., Felix, J. F., ... Gaillard, R. (2015). Higher Maternal Plasma n-3 PUFA and Lower n-6 PUFA Concentrations in Pregnancy Are Associated with Lower Childhood Systolic Blood Pressure. *The Journal of Nutrition*, 145(10), 2362-2368. <https://doi.org/10.3945/jn.115.210823>
- Vioque, Jesus, Gimenez-Monzo, D., Navarrete-Muñoz, E. M., Garcia-de-la-Hera, M., Gonzalez-Palacios, S., Rebagliato, M., ... Study, I.-V. C. (2016). Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire Designed to Assess Diet in Children Aged 4-5 Years. *PLOS ONE*, 11(11), e0167338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167338>

- Vioque, Jesús, Navarrete-Muñoz, E.-M., Gimenez-Monzó, D., García-de-la-Hera, M., Granada, F., Young, I. S., ... INMA-Valencia Cohort Study. (2013). Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutrition Journal*, 12, 26. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-26>
- Virtanen, J. K., Rissanen, T. H., Voutilainen, S., & Tuomainen, T.-P. (2007). Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(2), 75-85. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.05.001>
- Višnjevec, A. M., Kocman, D., & Horvat, M. (2014). Human mercury exposure and effects in Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(6), 1259-1270. <https://doi.org/10.1002/etc.2482>
- Vizcaino, E., Grimalt, J. O., Carrizo, D., Lopez-Espinosa, M.-J., Llop, S., Rebagliato, M., ... Sunyer, J. (2011). Assessment of prenatal exposure to persistent organohalogen compounds from cord blood serum analysis in two Mediterranean populations (Valencia and Menorca). *Journal of Environmental Monitoring: JEM*, 13(2), 422-432. <https://doi.org/10.1039/c0em00483a>
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & STROBE Initiative. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*, 370(9596), 1453-1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)
- Wakita, Y. (1987). Hypertension induced by methyl mercury in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 89(1), 144-147. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(87\)90185-2](https://doi.org/10.1016/0041-008X(87)90185-2)
- Wang, Y., Goodrich, J. M., Gillespie, B., Werner, R., Basu, N., & Franzblau, A. (2012). An investigation of modifying effects of metallothionein single-nucleotide polymorphisms on the association between mercury exposure and biomarker levels. *Environmental Health Perspectives*, 120(4), 530-534. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104079>
- Wang, Y., Goodrich, J. M., Werner, R., Gillespie, B., Basu, N., & Franzblau, A. (2012). An investigation of modifying effects of single nucleotide polymorphisms in metabolism-related genes on the relationship between peripheral nerve function and mercury levels in urine and hair. *The Science of the Total Environment*, 417-418, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.12.019>

- Warembourg, C., Maitre, L., Tamayo-Uria, I., Fossati, S., Roumeliotaki, T., Aasvang, G. M., ... Basagaña, X. (2019). Early-Life Environmental Exposures and Blood Pressure in Children. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10), 1317-1328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.069>
- Warrington, N. M., Beaumont, R. N., Horikoshi, M., Day, F. R., Helgeland, Ø., Laurin, C., ... Freathy, R. M. (2019). Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nature Genetics*, 51(5), 804-814. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0403-1>
- Warwick, R., O'Connor, A., & Lamey, B. (2013). Mercury vapour exposure during dental student training in amalgam removal. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, 8(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-8-27>
- Wasserstein, R. L., Schirm, A. L., & Lazar, N. A. (2019). Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ ”. *The American Statistician*, 73(S1), 1-19. <https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913>
- Wells, E. M., Jarrett, J. M., Lin, Y. H., Caldwell, K. L., Hibbeln, J. R., Apelberg, B. J., ... Goldman, L. R. (2011). Body burdens of mercury, lead, selenium and copper among Baltimore newborns. *Environmental Research*, 111(3), 411-417. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.12.009>
- Wells, G.A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2004). *Quality assessment scales for observational studies*. Recuperado de http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., ... Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*, 12(8), 579.e1-579.e73. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.06.010>
- WHO. (1976). Conference on intoxication due to alkylmercury-treated seed. Baghdad, Iraq, 91-3 September 1974. *Bulletin of the World Health Organization*, 53 Suppl, 1-138.
- WHO. (1990). *Environmental Health Criteria 101. Methylmercury*. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38082/1/9241571012_eng.pdf

- WHO. (1991). Environmental Health Criteria 118. Inorganic Mercury. Recuperado 24 de abril de 2018, de <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm>
- WHO. (2007). *Exposure to mercury: A major public health concern*. Recuperado de <http://www.who.int/ipcs/features/mercury.pdf?ua=1>
- WHO. (2010). *Children's Exposure to Mercury Compounds* (p. 104). Recuperado de http://www.who.int/ceh/publications/children_exposure/en/
- WHO. (2013a). *A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis* (N.º WHO/DCO/WHD/2013.2; p. 40). Recuperado de http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
- WHO. (2013b). *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf;jsessionid=F4CE14AC247A96697D537A6A8260DEA9?sequence=1
- WHO. (2013c, septiembre). *El mercurio y la salud. Nota descriptiva N°361*. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/es/>
- WHO. (2016). *Artisanal and small-scale gold mining and health. Environmental and occupational health hazards associated with artisanal and small-scale gold mining* (p. 36). Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/247195/9789241510271-eng.pdf;jsessionid=31E67E6235E8F77BEBEB6A54076066C6?sequence=1>
- WHO. (2019). *Body mass index—BMI*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Recuperado 26 de febrero de 2019, de *Body mass index—BMI website*: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- WHO-UNEP. (2008). *Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure* (p. 176). Recuperado de <http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Mercury/MercuryPublications/GuidanceTrainingmaterialToolkits/GuidanceforIdentifyingPopulationsatRisk/tabid/3616/language/en-US/Default.aspx>
- WHO/UNEP. (2013). *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals—2012*. Recuperado de www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf

- Wibaek, R., Girma, T., Admassu, B., Abera, M., Abdissa, A., Geto, Z., ... Andersen, G. S. (2019). Higher Weight and Weight Gain after 4 Years of Age Rather than Weight at Birth Are Associated with Adiposity, Markers of Glucose Metabolism, and Blood Pressure in 5-Year-Old Ethiopian Children. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz121>
- Wildemann, T. M., Mirhosseini, N., Siciliano, S. D., & Weber, L. P. (2015). Cardiovascular responses to lead are biphasic, while methylmercury, but not inorganic mercury, monotonically increases blood pressure in rats. *Toxicology*, *328*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.11.009>
- Wildemann, T. M., Siciliano, S. D., & Weber, L. P. (2016). The mechanisms associated with the development of hypertension after exposure to lead, mercury species or their mixtures differs with the metal and the mixture ratio. *Toxicology*, *339*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.11.004>
- Wildemann, T. M., Weber, L. P., & Siciliano, S. D. (2015). Combined exposure to lead, inorganic mercury and methylmercury shows deviation from additivity for cardiovascular toxicity in rats. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, *35*(8), 918-926. <https://doi.org/10.1002/jat.3092>
- Willett, W. C., Howe, G. R., & Kushi, L. H. (1997). Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *65*(4 Suppl), 1220S-1228S; discussion 1229S-1231S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1220S>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... Authors/Task Force Members: (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, *36*(10), 1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
- Wong, P. D., Anderson, L. N., Dai, D. D. W., Parkin, P. C., Maguire, J. L., Birken, C. S., & TARGET Kids! Collaboration. (2018). The Association of Breastfeeding Duration and Early Childhood Cardiometabolic Risk. *The Journal of Pediatrics*, *192*, 80-85.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.071>
- Xun, P., Hou, N., Daviglius, M., Liu, K., Morris, J. S., Shikany, J. M., ... He, K. (2011). Fish oil, selenium and mercury in relation to incidence of hypertension: A 20-year follow-up study.

Journal of Internal Medicine, 270(2), 175-186. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02338.x>

Yan, J., Gao, Z. Y., Wang, J., & Yan, C. H. (2017). Hair Mercury Levels and Their Relationship with Seafood Consumption among Preschool Children in Shanghai. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 30(3), 220-223. <https://doi.org/10.3967/bes2017.030>

Yang, B.-Y., Qian, Z., Howard, S. W., Vaughn, M. G., Fan, S.-J., Liu, K.-K., & Dong, G.-H. (2018). Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 235, 576-588. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.001>

Zhang, A., Hu, H., Sánchez, B. N., Ettinger, A. S., Park, S. K., Cantonwine, D., ... Tellez-Rojo, M. M. (2012). Association between prenatal lead exposure and blood pressure in children. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), 445-450. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103736>

Zhang, H., Yu, L., Wang, Q., Tao, Y., Li, J., Sun, T., ... Zhang, H. (2019). In utero and postnatal exposure to environmental tobacco smoke, blood pressure, and hypertension in children: The Seven Northeastern Cities study. *International Journal of Environmental Health Research*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/09603123.2019.1612043>

Zhang, Y., Xu, C., Fu, Z., Shu, Y., Zhang, J., Lu, C., & Mo, X. (2018). Associations between total mercury and methyl mercury exposure and cardiovascular risk factors in US adolescents. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(7), 6265-6272. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0905-2>

ANEXO I

Research article:

Gallego-Viñas, G., Ballester, F., & Llop, S. (2019). Chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents: a systematic review. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(3), 2238-2252.

PMID: 30519915

DOI: 10.1007/s11356-018-3796-y

Por respeto a la política editorial de la revista *Environmental Science and Pollution Research*, se muestra la versión post-print del artículo tras la revisión por pares. No se permite a la autora la utilización de la versión del editor/PDF.

Política editorial disponible en la base de datos Sherpa/Romeo:

<http://sherpa.ac.uk/romeo/index.php?la=es>

CHRONIC MERCURY EXPOSURE AND BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Corresponding author:

Sabrina Llop

E-mail: llop_sab@gva.es

Phone: (+34) 961925941

Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region,

FISABIO-Public Health, Valencia, Spain

Avda. Catalunya 21, ZIP: 46020

Valencia (Spain)

Coauthors:

Gema Gallego-Viñas¹, Ferran Ballester^{2,3,4}, Sabrina Llop^{2,3}

¹ Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana, Valencia, Spain

² FISABIO-UJI-Universitat de València Joint Research Unit in Epidemiology and Environmental Health, Valencia, Spain

³ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

⁴ Nursing Department, University of Valencia, Valencia, Spain

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Beatriz Valera, Ph.D. for providing her manuscript and M. Francisca Abad, Ph.D. for her recommendations on databases and documentation.

FUNDING

This work was supported by Miguel Servet-FEDER (MS 15/0025) and FIS-FEDER (16_1288).

Abbreviations:

BP: blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; DHA: Docosahexaenoic acid; EPA: Eicosapentaenoic acid; MeHg: methylmercury; PCB: polychlorinated biphenyls; PUFAs: polyunsaturated fatty acids; SBP: systolic blood pressure; WOS: Web of Science.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this paper is to systematically review the scientific literature on the possible relation of chronic mercury exposure and blood pressure among children and adolescents.

Methods: We searched for observational studies in 6 electronic databases and grey literature for English, French or Spanish language studies published up to 30th November 2017. We performed a quality assessment of primary studies.

Results: We identified 8 articles involving 5 cohorts, 1 cross-sectional study and 1 case-control study. The participants had mean ages of between 3 and 17 years. Mercury was analysed in different matrices and periods of exposure. Four articles evaluated prenatal exposure, 2 evaluated both prenatal and postnatal exposures and 2 postnatal exposure. Blood pressure was measured according to different protocols. The association between mercury and blood pressure was adjusted by different covariates in each study. Four articles found a positive significant association between chronic mercury exposure and blood pressure in children or adolescents. Among these 4 articles, three of them evaluated prenatal exposure.

Conclusions: There are still few studies assessing chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents with inconsistency in results. Designs are very heterogeneous, which hampers their comparability. Evidence of this association is scarce and further research is needed.

Keywords:

Environmental exposure; mercury; cardiovascular; blood pressure; paediatrics; public health; epidemiology

1. INTRODUCTION

Mercury is a persistent and ubiquitous element considered as highly toxic to human health (Sheehan et al., 2014; WHO, 2007). Both natural and anthropogenic sources are possible, although the human activities are currently the most important (Streets et al., 2017; UNEP, 2013b). Trends in environmental mercury levels in future are uncertain. Future mercury emissions depend upon many variables as development of national and regional economies, implantation of technologies and regulatory changes. Atmospheric mercury transport and deposition have high associated uncertainties. Scientific information is not available about how climate change could modify human exposure to mercury (Sundseth, Pacyna, Pacyna, Pirrone, & Thorne, 2017). In this context, the recent Minamata Convention on Mercury aims to control anthropogenic emissions (Kessler, 2013; Lancet, 2017). Nevertheless, it is believed that levels of mercury in the ecosystems will not substantially decrease in the next decades (Sunderland & Selin, 2013).

Mercury metabolism and toxicity depends on its chemical form: elemental (metallic), inorganic or organic. Elemental mercury exposure originates from mercury spills (broken thermostats, e.g.), gold mining, dental fillings made with mercury amalgam, skin-lightening creams and soaps, traditional medicines, religious, ethnic or cultural practices (Voodoo and Santeria). Inorganic mercury has found in some antiseptics, laxatives, cosmetic products, bactericides, fungicides and insecticides. Organic mercury is frequently detected as methylmercury (MeHg) and ethylmercury. It has been found in fishing products, thimerosal-containing vaccines and pharmaceutical products (Bose-O'Reilly, McCarty, Steckling, & Lettmeier, 2010b; Park & Zheng, 2012; WHO, 2010; WHO-UNEP, 2008).

Around the world, mercury exposure mainly occurs through consumption of sea products contaminated with MeHg (Eoin O'Brien, 2017; WHO, 2013a). Both blood and hair can be used to assess MeHg exposure. The presence of mercury in blood or red blood cells indicates recent or current exposure to mercury. Once incorporated in hair, mercury does not return to blood, therefore it provides a good long-term marker of exposure to MeHg. Most mercury in hair is in the form MeHg, especially among populations that consume fish. Cord blood concentrations

characterize children's prenatal MeHg exposure. On the other hand, urine mercury levels are considered the best measure of recent exposures to inorganic mercury or elemental mercury vapour, although serum or plasma is also known as a good biomarker of these exposures (WHO, 1991; WHO-UNEP, 2008).

The nervous system is considered to be the most sensitive target organ to mercury toxicity (WHO, 2007), although negative effects have been also reported in other systems including the cardiovascular, reproductive and respiratory systems, renal function, skin, and liver (Bernhoft, 2012; Holmes, James, & Levy, 2009; K. M. Rice et al., 2014; Syversen & Kaur, 2012) .

Furthermore, high systolic blood pressure (BP) is considered one of the leading risk factors for global disease burden (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). High BP shows an increasing prevalence attributed to population growth, ageing and behavioural risk factors. The prevalence of paediatric hypertension worldwide is difficult to determine because of many factors, as different definition (Lurbe et al., 2016). A recent systematic review (Roulet et al., 2017) found a secular decrease in BP in the paediatric population, although it is also recognized in many studies a significant degree of under-diagnosis of paediatric elevated BP and hypertension (Brady et al., 2010; Dionne, 2017; Hansen et al., 2007; Rinke et al., 2018). Current estimates suggest that prevalence of paediatric hypertension is 3.5% in American children, 2.2-4.9% in central European countries and 9-13% in Southern and Western Europe (Brady et al., 2018). In any case, high BP is globally the strongest modifiable risk factor for cardiovascular disease and related disability (Eoin O'Brien, 2017; WHO, 2013c).

Children may be particularly vulnerable to the effects that mercury exposure can have on health because of their immature systems and their rapid growth and development. Furthermore, children can be more prone to higher levels of exposure than adults (due to behavioural patterns, bigger intakes in relation to their corporal weight, etc.). A growing amount of evidence points to developmental exposure to environmental contaminants (such as metals) as a possible cause of epigenetic changes, thus suggesting mechanisms for subsequent

diseases in adulthood (Balbus et al., 2013; Gluckman, Cutfield, Hofman, & Hanson, 2005). Early childhood exposure to mercury may have a persistent impact on the quality of life in the adolescent and adult years (WHO, 2010).

Regarding the cardiovascular system, mercury exposure has been related in adults to hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, oxidation, atherosclerosis and changes in heart rate variability (Genchi et al., 2017; Gribble et al., 2015; Houston, 2011; Roman et al., 2011; Virtanen et al., 2007). Moreover, experimental studies conducted in rats and mice found evidences of increasing blood pressure with MeHg exposure (Grotto et al., 2009; Islam, Van Dao, Shiraishi, & Miyamoto, 2016; Wakita, 1987).

Prospective studies with a long enough follow-up period to establish relationships between BP in childhood and cardiovascular events or mortality in adulthood are not yet available. Nevertheless, it has been observed that children with high BP are more likely to have hypertension in adulthood, as well as the presence of intermediate markers of target organ damage in hypertensive children and adolescents, which marks the importance of identifying casual factors and controlling BP in childhood (Hardy, Lawlor, & Kuh, 2015; Lurbe et al., 2016).

The aim of this paper is to systematically review the scientific literature on the possible relation of chronic mercury exposure and BP among children and adolescents (0-18 years old).

2. METHODS

2.1. Search strategy

We followed the recommendations of Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines (Stroup et al., 2000). The search strategy was developed based on the knowledge of the authors. Key words and controlled vocabulary were chosen based on previous findings (“mercury”, “mercury compounds”, “organomercury compounds”, “blood pressure”, “hypertension”, “vascular diseases”, “autonomic nervous system”). We searched for published evidence from observational studies analysing the effect of chronic mercury exposure on blood pressure in children and/or adolescents (birth to age 18). We

searched relevant studies on 7th December 2017 using the electronic bibliographic databases PubMed, Embase, Scopus, Web of Science (WOS), Lilacs and Índice Médico Español (IME) (<http://bddoc.csic.es:8080/>). If supported by the electronic database, we limited the search to studies conducted in humans from birth to 18 years-old, published up to 30th November 2017 and written in English, Spanish or French. Otherwise, we manually applied these filters. The search strings are provided in Supplementary File.

For the articles considered relevant for inclusion in this systematic review, their reference lists and the articles resulting of the “Times cited” function in WOS were hand-searched for additional pertinent publications. Reference lists of review articles were also hand-searched.

We also searched for open access graduate theses and dissertations on the website www.oatd.org on 7th December 2017, using the following search string: (mercury OR methylmercury) AND ("blood pressure" OR hypertension OR cardiovascular).

2.2. Inclusion criteria

Articles that met all these inclusion criteria were included in this systematic review:

- 8) Original researches from observational studies conducted in human populations.
- 9) Written in English, French or Spanish.
- 10) Published up to 30th November 2017.
- 11) Exposure: chronic mercury exposure. According to the Agency for Toxic Substances and Disease Registry, we considered “chronic exposure” the contact with mercury that occurred over a long time (over than 1 year), in contrast to “acute exposure” (once or for only a short time, up to 14 days) and “intermediate duration exposure” (more than 14 days and less than 1 year) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2018).
- 12) Outcome: blood pressure (systolic and/or diastolic) levels or hypertension.
- 13) Population: children and/or adolescents (from birth to age 18).
- 14) Eligible studies had to quantify the association between mercury and blood pressure and to show separate results for the adult and paediatric populations if populations were mixed.

2.3. Selection of studies

We performed the study selection through the following exclusion process: the first author (GGV) and the corresponding author reviewed the title and abstract of the studies and excluded those that did not meet the inclusion criteria mentioned above. Then both authors read the full text of the remaining studies and excluded those that did not meet the inclusion criteria.

Similarly, GGV read the title and abstract of the theses and dissertations identified. The first author also excluded those references that did not meet the inclusion criteria mentioned above. Finally, she searched for the inclusion criteria in the text of 2 doctoral theses whose inclusion we had doubts about.

2.4. Data extraction

The first author contacted one author for a manuscript we were unable to access. The full text of the remaining articles was systematically reviewed by three authors. We followed the criteria suggested by the STROBE Statement (Vandenbroucke et al., 2007) for the data extraction. For each relevant study identified, we extracted and tabulated the following data: study design, location, participants, relevant periods (recruitment, exposure, follow-up, data collection), inclusion criteria, study size, child's age at data collection, variables (exposure, outcomes and other covariates), data sources, exposure and outcomes assessment, statistical methods, main results (confounded-adjusted estimates and their precision), strengths and limitations. If studies reported more than one multivariable model, we recorded the model adjusted for the most covariates. Conflicts were resolved with the agreement of all authors.

2.5. Study quality

Different bias assessment tools are used for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology (Cascaes da Silva et al., 2013; Sanderson et al., 2007). We used a bias assessment tool designed for single use in this systematic review to assess the risk of bias of the articles. Quality evaluation criteria included the evaluation of six types of biases: sample selection, exposure assessment, outcome assessment, confounder adjustment, analytical issues and attrition. Each criterion, except attrition, was classified according to risk of

bias: minimal, low, moderate or high. The bias assessment tool is provided in Supplementary File Table 1.

2.6. Statistical analysis

We had initially considered of summarizing the results as a meta-analysis, but heterogeneity in the study design, exposure assessment and outcome assessment, as well as methodological limitations across the studies, prevented us from combining these results. Thus, the results are qualitatively summarized between similar exposure groups.

3. RESULTS

3.1. Search results

A total of 1033 studies were identified from all databases and 66 theses and dissertations from the website mentioned above (**Figure 1**). Of the 1033 retrieved studies, only 17 studies met our inclusion criteria based on a review of the title and abstract. After reading the full text of those 17 studies, 2 studies were excluded because their outcome was not BP. Seven papers studied effects of chronic mercury exposure on BP, including children and adults in their study population, but since results were not shown separately, they were also excluded. A total of 8 articles were considered relevant for inclusion in our systematic review. We reviewed the reference lists of relevant studies and reviews, as well as their citing articles from WOS, and we did not identify additional studies that met the inclusion criteria.

Additionally, we read the title and abstract of the 66 theses and dissertations identified. Six of them were not conducted in humans, 2 were written in a language other than English, French or Spanish and 56 did not assess the possible association of mercury and BP, so they were excluded. After reading the sections “Study population” and “Results” from the dissertation written by Mozhgon Rajaei in 2015, this dissertation was excluded as the study population was adult. Likewise, according to “Study design and sample” section in the master’s thesis written by Trine Louise Jul Larsen in 2017, population included was only adult. In consequence, none of those theses met our inclusion criteria.

3.2. Quality assessment

The quality assessment for the studies included in this systematic review is summarized in **Table 1**. In most studies, risk of bias was considered minimal or moderate, except in one study in which exposure assessment and analysis had some limitations (Poursafa et al., 2014). In this last study, exposure to mercury was assessed after blood pressure and the biomarker used (mercury in serum) was not the most appropriate to evaluate a chronic exposure to mercury (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2011; Ruggieri et al., 2017). In addition, some inaccuracies in the statistical analyses, such as mistakes in mercury categorization and risk factor values, were identified.

Attrition in the 5 reviewed birth cohort studies was different. In the Faroese cohort, Sørensen et al. (1999) examined 89.7% of initial participants at 7 years and Grandjean et al. (2004) examined 85.9% of initial participants at age 14. In the Seychelles cohort, 83.4% of initial participants were examined at age 12 and 72.9% at age 15 (Thurston et al., 2007). In the Inuit cohort, Valera et al. (2012) examined 49.5% of initial participants. Kalish et al. (2014), in the USA cohort, examined 48.4% of live births at age 3 and 40.6% of live births at age 8. In ALSPAC cohort, Gregory et al. examined 49.3% of the offspring for whom there was a prenatal blood mercury measurement at age 7, 47.4% at age 9, 43.5% at age 11, 34.3% at age 13, 33.3% at age 15 and 28.3% at age 17 (Gregory et al., 2016).

3.3. Descriptive analysis of the included studies.

3.3.1. Date, location, design and study population.

We identified 8 relevant articles, published from 1999 to 2016, from the following observational studies: The Faroese cohort (Philippe Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999), the cohort of the Seychelles Child Development Study (Thurston et al., 2007), a cross-sectional study in 4 islands in French Polynesia (Valera et al., 2011), the cohort of Inuit children from Nunavik (Arctic Québec, Canada) (Valera et al., 2012), the Project Viva, a cohort study in Massachusetts (USA) (Kalish et al., 2014), a case-control study in 27 provincial counties in Iran (Poursafa et al., 2014) and the ALSPAC cohort in UK (Gregory et al., 2016).

All cohort studies were birth cohorts and they covered mean ages from 3 to 17. The cross-sectional study (Valera et al., 2011) and the case-control study (Poursafa et al., 2014) only included teenagers (mean ages 14-15). The characteristics of these studies are summarized in **Table 2**.

3.3.2. Blood pressure measurement

All studies showed results of BP as a quantitative variable (BP levels), although 1 of them (Kalish et al., 2014) only showed results for SBP.

Blood pressure was measured according to different guidelines and protocols. In addition, conditions of measurement were not totally reported (**Table 3**). Thurston et al. (2007) extracted children's BP data from a public database, while, in the rest of identified studies, BP was measured in the office. Three studies used auscultatory technique (Philippe Grandjean et al., 2004; Gregory et al., 2016; Sørensen et al., 1999; Valera et al., 2011, 2012), 3 studies used oscillometric technique (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Thurston et al., 2007) and a further study (Poursafa et al., 2014) did not report the device and measurement technique. Regarding cuff location, 2 studies used the left arm (Philippe Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999), 1 used the right arm (Thurston et al., 2007), 1 used an unidentified arm (Kalish et al., 2014) and 4 did not report it. The number of BP readings ranged from 1 to 5. The use of data to calculate mean BP levels was also heterogeneous.

3.3.3. Mercury exposure assessment

Four studies (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007) assessed prenatal exposure, 2 evaluated both pre and postnatal exposures (Philippe Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2012) and 2 evaluated postnatal exposure (Poursafa et al., 2014; Valera et al., 2011).

Matrices used for assessing mercury exposure are shown in **Table 4**. All the studies determined total mercury in their respective matrices by different analytical methods. Cord blood was used in the cohorts of Faroe Islands (Philippe Grandjean et al., 2004; Sørensen et al.,

1999) and Nunavik (Valera et al., 2012). Maternal hair was used in 2 studies (Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007). Erythrocyte mercury in maternal blood during pregnancy was used in 1 study (Kalish et al., 2014). Two studies used child hair (Philippe Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2012), 3 studies used child whole blood (Gregory et al., 2016; Valera et al., 2011, 2012) and 1 study used child blood serum (Poursafa et al., 2014) to assess postnatal mercury exposure. Two of these 7 studies used 2 biomarkers of pre or postnatal exposure (Sørensen et al., 1999; Valera et al., 2012).

Means of mercury levels in different studies ranged from 21.5 to 31.8 µg/L in cord blood, from 0.17 to 12.76 µg/L in maternal blood during pregnancy, from 5.6 to 7.0 µg/g in maternal hair, from 1.0 to 1.3 µg/g in child hair, from 4.5 to 8.1 µg/L in child blood and from 0.1 to 0.2 µg/L in child serum. Mean mercury level was 4.0 ng/g erythrocytes in maternal blood during pregnancy (**Table 4**).

3.3.4. Adjustment for covariates

Covariates considered in each article are shown in **Table 2**. All studies, except for Gregory et al. (2016), adjusted by child anthropometric covariates at BP measurement (sex, age, weight or BMI, height). All the cohort studies, except for Gregory et al. (2016), adjusted by family history of hypertension (Philippe Grandjean et al., 2004; Kalish et al., 2014) or maternal hypertension during pregnancy (Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007; Valera et al., 2012). The cross-sectional study (Valera et al., 2011) and the case-control study (Poursafa et al., 2014) did not adjust by this factor.

Sørensen et al. (1999), Grandjean et al. (2004), Valera et al. (2012), Kalish et al. (2014) and Gregory et al. (2016) adjusted by parental sociodemographic covariates (prenatal exposures like alcohol consumption or smoking during pregnancy, maternal age, race/ethnicity, educational level,...). Grandjean et al. (2004) and Valera et al. (2011) also adjusted by adolescent consumption of alcohol and tobacco.

Both studies conducted by Valera et al. (2011, 2012) considered metabolic and dietary factors, such as polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and selenium levels (measured in blood), as potential confounders, along with other environmental pollutants such as polychlorinated biphenyls (PCBs) and lead. Kalish et al. (2014) and Gregory et al. (2016) used fish consumption during pregnancy as a potential confounder. Polyunsaturated fatty acids intake was also used as a confounder by Kalish et al. (2014).

Grandjean et al. (2004) adjusted for examiner and Kalish et al. (2014) adjusted for several conditions of measurement (activity of the child, cuff size, arm used, position and measurement sequence number). The rest of studies did not reported if they had adjusted their analysis for any condition of measurement.

3.4. Mercury exposure and blood pressure

The main results of identified studies on mercury exposure and BP in children and adolescents are reported in **Table 4**.

Five studies (6 articles) assessed the relationship between prenatal mercury exposure and BP in children or adolescents. The Faroese study found a positive significant association between prenatal exposure to mercury and BP at age 7 , with a stronger effect in low birth weight children (Sørensen et al., 1999), but this association disappeared at age 14 (Philippe Grandjean et al., 2004). In the Seychelles Islands, Thurston et al. (2007) found a positive and significant association between prenatal exposure and DBP in boys (not in girls) at age 15, but this association was not significant at age 12. Valera et al. (2012) found a positive association between prenatal mercury exposure and SBP and a negative association with DBP in Inuit children at age 11, but none were statistically significant. Kalish et al. (2014) did not find any significant association between prenatal mercury exposure and BP in American children. Finally, in the United Kingdom, Gregory et al. (2016) found a positive significant association between prenatal exposure and SBP at age 11 whose mothers were non-fish eaters, but this association was not significant in other age groups not even in the offspring of mothers who ate fish.

Two studies assessed postnatal exposure taking into account prenatal exposure as a potential confounder. Grandjean et al. (2004) re-examined the Faroese cohort at age 14 and observed no significant association between postnatal mercury exposure and BP. Mercury exposure was not significantly associated with both SBP and DBP in the study conducted by Valera et al. (2012) in Inuit children at age 11.

No significant association was found between postnatal exposure and BP among French Polynesian teenagers at age 14 (Valera et al., 2011). However, SBP and DPB had a significant increase across mercury quartiles among Iranian adolescents at age 15 (Poursafa et al., 2014).

4. DISCUSSION

In this systematic review we summarized the state-of-the-art in the investigation of the relation of mercury exposure on BP among children and adolescents. The studies identified showed heterogeneous results, which could in part be explained by large differences between them in terms of study design, study population, assessment of mercury exposure, characteristics of BP measurement and covariates considered.

4.1. Mercury exposure and blood pressure

Population at 4 studies carried out until 2012 (Philippe Grandjean et al., 2004; Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007; Valera et al., 2011, 2012) presented high mercury levels. Subsequent 3 studies included in this systematic review (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Poursafa et al., 2014) have been carried out with populations with lower mercury levels than previous studies mentioned above, although these levels were similar to those assessed around the world (Sheehan et al., 2014).

Four of the 7 studies found a positive significant association between chronic mercury exposure and blood pressure in children or adolescents (Gregory et al., 2016; Poursafa et al., 2014; Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007). Among these 4 studies, 3 of them

evaluated prenatal exposure (Gregory et al., 2016; Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007) and 1 evaluated postnatal exposure to mercury (Poursafa et al., 2014). This could suggest that the foetal period is the most vulnerable, although more studies are required to confirm this.

Two of the 3 studies that found significant associations between prenatal exposure to mercury and offspring BP included highly exposed populations (Sørensen et al., 1999; Thurston et al., 2007). They are high fish-consuming populations, so the predominant toxic form of mercury may be MeHg (National Research Council, 2000). It is worth highlighting that Thurston et al. (2007) found a significant association in boys, but not in girls. There is another study of prenatal exposure to mercury with similar levels but it did not find any significant association (Valera et al., 2012). The third study that evaluated prenatal exposure to mercury with significant associations with BP in children was conducted in a less exposed population (Gregory et al., 2016), although their authors concluded that it could be a spurious association. No significant association was found in the other study assessing prenatal exposure in which mercury levels were also lower (Kalish et al., 2014). This might indicate the existence of a threshold value of mercury exposure below which no BP effects are expected.

In addition, Sørensen et al. (1999) found that the greatest mercury-associated changes in BP occurred in children with cord blood mercury levels below 10 µg/L, showing a linear association. However, over 10 µg/L, BP was not associated with mercury exposure. Thurston et al. (2007) also found this pattern in adolescents. This could suggest the existence of a ceiling effect in the toxic effects of mercury on BP. Further studies are needed to confirm the possible existence of a threshold value and/or a ceiling effect in prenatal mercury exposure and its effects on BP.

Regarding the 4 studies that evaluated postnatal exposure to mercury, 3 of them with the most exposed populations did not find any significant association. These three populations were highly exposed to MeHg due to seafood consumption (Philippe Grandjean et al., 2004; Valera et al., 2011, 2012). One study found a significant association between postnatal

mercury exposure and BP, but the risk of bias of this study was considered to be high in exposure assessment and analysis of data (Poursafa et al., 2014). Therefore, more studies are needed to clarify the possible relationship between postnatal exposure and BP at paediatric age.

In reference to the biological plausibility of the association between mercury and blood pressure, Sørensen et al. (1999) suggested that MeHg could affect targets involved in BP regulation, as cation regulation (Calcium channels) and originate parasympathetic dysfunction. Nowadays it is known that mercury has a high affinity for the sulfhydryl group (-SH), inactivating numerous enzymes, amino acids and sulphur-containing antioxidants. Mercury also induces mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation, promotes platelet aggregation and blood coagulation (Houston, 2014). The decreased oxidant defence and increased oxidative stress is an early biological response that can produce vascular endothelial cell damage by promoting inflammation and vasoconstriction (Roman et al., 2011).

4.2. Quality assessment

The exposure assessment is a key factor in epidemiological studies. Thus, the use of inappropriate indicators of mercury exposure leads to the danger of getting biased results. It has been reported that the best matrices to measure total mercury, as a biomarker of methylmercury, are hair, blood and erythrocytes (WHO, 2010). Therefore, the measurement of mercury in other matrices such as serum (Poursafa et al., 2014) could lead to misclassification (Berglund et al., 2005; Philippe Grandjean, Budtz-Jørgensen, Jørgensen, & Weihe, 2005). Furthermore, in this study (Poursafa et al., 2014) exposure was measured after health effect, so risk of exposure bias was considered high.

The measurement of BP requires standardized conditions and accurate instruments (Stergiou, Parati, Asmar, O'Brien, & European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring, 2012b). None of the 3 studies that assessed BP levels with oscillometric technique used a device validated for paediatric population (Gregory et al., 2016; Kalish et al., 2014; Thurston et al., 2007) (for an updated list of validated devices, see www.dableducational.org,

accessed April 21 2018). European guidelines recommend taking 3 BP measurements by manual auscultation, with an interval of 3 minutes between measurements and use the average of the last two (Lurbe et al., 2016). According to American guidelines, when the initial BP reading at an office visit is elevated ($\geq 90^{\text{th}}$ percentile), it is necessary to obtain 2 additional readings at the same visit and average them and, if it is used an oscillometric technique, discard the first one and average the subsequent readings (Flynn et al., 2017). Only Sørensen et al. (1999) took 1 reading of BP, so we expected a biased measurement of BP in this article, specifically, increased levels of SBP and DBP (Flynn et al., 2017; Lurbe et al., 2016).

At paediatric age, it is known that BP is a very variable parameter that presents normal values according to sex and it also increases progressively with body growth and development. Therefore, it was considered that the study that did not adjusted by the anthropometric characteristics of children had a high risk of confounding bias (Gregory et al., 2016). Furthermore, it is recognized that some nutrients present in fish (such as selenium and PUFAs) may confound the relationship between mercury and cardiovascular diseases, including high BP (Choi, Cordier, Weihe, & Grandjean, 2008b; Mozaffarian & Rimm, 2006; Mozaffarian & Wu, 2011; WHO-UNEP, 2008). Although essential fatty acids from fish may reduce the risk of acute coronary events, mercury in fish could attenuate this beneficial effect (Mozaffarian & Rimm, 2006). Consequently, risk of confounding bias was considered minimal in studies including these confounders (Kalish et al., 2014; Valera et al., 2011, 2012).

4.3. Strengths and limitations

The principal strength of this systematic review is the exhaustiveness of the search strategy. The selection of databases was done in order to maximize geographic, temporal and thematic coverage (Abad García et al., 2015). Lilacs database was included to cover Latin-American and Caribbean literature and IME database in order to extend temporal coverage of Spanish journals. Furthermore, the search was extended to give access to theses and dissertations. Four of the 6 databases used (PubMed, Embase, Scopus, WOS) recovered all articles included in this review. Lilacs recovered 3 articles (43%) and IME did not recover any

article. Other strength of this study was the performance of a quality assessment of primary studies.

This systematic review has several limitations. First, we restricted the literature search to English, French and Spanish languages. Secondly, we could not perform a meta-analysis, due to the high heterogeneity in the studies, so results of this review are qualitative.

4.4. Recommendations for future research

The evidence on early exposure to mercury and BP in children and adolescents is still limited and heterogeneous. The number of epidemiological studies addressing this issue is scarce and we have not identified a clear pattern of mercury exposure and BP effects among the reviewed studies. Additional research is warranted and some considerations should be taken into account.

Recommendations for future research include cohort-based studies assessing the relationship between prenatal exposure to mercury and BP, in order to clarify if the foetal period is the most vulnerable window of exposure.

The possible association between postnatal mercury exposure and BP is not yet elucidated. Future cohort studies should consider both pre and postnatal exposures.

The potential for nonlinear dose-response relationships (e.g. a threshold dose response or ceiling effect) should be considered, as well as the possibility of long-term effects of mercury exposure.

Regarding the assessment of mercury exposure, future studies could improve the precision of prenatal exposure biomarkers by adjusting maternal blood or cord blood concentrations by haemoglobin (B.-M. Kim et al., 2014). Furthermore, biomarker imprecision should be considered (1) assessing biomarker imprecision with three independent exposure indicators, or (2)

incorporating an imprecision of 25%-50% in sensitive analyses (Grandjean & Budtz-Jørgensen, 2010).

Differences in individual susceptibilities to mercury exposure with respect to genetics could be also considered in future research. Some genetic polymorphisms with influence on mercury metabolism have been identified (Llop, Ballester, & Broberg, 2015) especially those linked to glutathione. Some of these polymorphisms have been also linked to an increasing risk of myocardial infarction (Nakamura et al., 2002) and hypertension (Y. Hao et al., 2011) in adults. However, very few studies have assessed the influence of the interaction between mercury and these polymorphisms on cardiovascular outcomes, especially among the younger population. More research on this topic is warranted in order to elucidate the genetic susceptibility for mercury at early ages.

Another topic that should be explored in further studies is the effect modification caused by the children's gender. Despite evidence of possible differences in mercury neurotoxicity between the genders (Llop, Lopez-Espinosa, Rebagliato, & Ballester, 2013) , only Thurston et al. (2007) among the reviewed studies considered this factor. Boys were more susceptible than girls to the cardiovascular toxicity of mercury. However, this pattern should be confirmed in further studies.

The standardization of BP measurement protocols in childhood epidemiological studies, or at least the publication of complete measurement protocols, could improve the comparability of studies.

Finally, the inclusion of fish consumption as a confounder and other covariates previously not considered but currently under research (such as sodium intake, postnatal weight gain or air pollution) could help to clarify the relationship between mercury exposure and BP at paediatric age (Foraster et al., 2014; Geleijnse, Giltay, Grobbee, Donders, & Kok, 2002; Lurbe et al., 2014; Simkhovich, Kleinman, & Kloner, 2008).

5. CONCLUSIONS

There are still relatively few studies on mercury exposure and BP in children and adolescents. The results of the identified studies were inconsistent, so, with the current available scientific evidence, it cannot be concluded that such an association exists.

CONTRIBUTORS

All the authors participated in the conception of the article. Gema Gallego-Viñas designed the search strategy. Gema Gallego-Viñas and Sabrina Llop searched for and selected relevant articles. All the authors participated in data extraction, analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of the version to be published.

COMPETING INTERESTS

Nothing to declare.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Search strings.

Bias assessment tool.

FIGURE CAPTION

Figure 1. Search and selection of articles for systematic review on chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents.

REFERENCES

- Abad García MF, González Teruel A, Argento J, Rodríguez Gairín JM (2015) Characteristics and visibility of Spanish journals in Health Sciences and databases. *Prof Inf* 24 5 537 550. doi: <http://doi.org/10.3145/epi.2015.sep.04> (in Spanish)
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2018) Glossary of Terms | ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/glossary.html#G-A>. Accessed 28 Apr 2018
- Balbus JM, Barouki R, Birnbaum LS, et al (2013) Early-life prevention of non-communicable diseases. *Lancet Lond Engl* 381:3–4. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61609-2

- Berglund M, Lind B, Björnberg KA, et al (2005) Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ Health Glob Access Sci Source* 4:20. doi: 10.1186/1476-069X-4-20
- Bernhoft RA (2012) Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health* 2012:460508. doi: 10.1155/2012/460508
- Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B (2010) Mercury exposure and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 40:186–215. doi: 10.1016/j.cppeds.2010.07.002
- Brady TM, Solomon BS, Neu AM, et al (2010) Patient-, provider-, and clinic-level predictors of unrecognized elevated blood pressure in children. *Pediatrics* 125:e1286-1293. doi: 10.1542/peds.2009-0555
- Brady TM, Stefani-Glücksberg A, Simonetti GD (2018) Management of high blood pressure in children: similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. doi: 10.1007/s00467-018-3946-y
- Cascaes da Silva F, Arancibia V, Angélica B, et al (2013) Evaluation lists and scales for the quality of scientific studies. *Rev Cuba Inf En Cienc Salud* 24:295–312 (in Spanish)
- Choi AL, Cordier S, Weihe P, Grandjean P (2008) Negative confounding in the evaluation of toxicity: the case of methylmercury in fish and seafood. *Crit Rev Toxicol* 38:877–893. doi: 10.1080/10408440802273164
- Dionne JM (2017) Updated Guideline May Improve the Recognition and Diagnosis of Hypertension in Children and Adolescents; Review of the 2017 AAP Blood Pressure Clinical Practice Guideline. *Curr Hypertens Rep* 19:84. doi: 10.1007/s11906-017-0780-8
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al (2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140:. doi: 10.1542/peds.2017-1904
- Foraster M, Basagaña X, Aguilera I, et al (2014) Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environ Health Perspect* 122:404–411. doi: 10.1289/ehp.1306497
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl* 390:1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al (2002) Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 20:1493–1499

- Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A, et al (2017) Mercury Exposure and Heart Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 14:. doi: 10.3390/ijerph14010074
- Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA (2005) The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 81:51–59. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.003
- Grandjean P, Budtz-Jørgensen E (2010) An ignored risk factor in toxicology: The total imprecision of exposure assessment. *Pure Appl Chem Chim Pure Appl* 82:383–391. doi: 10.1351/PAC-CON-09-05-04
- Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Weihe P (2005) Umbilical Cord Mercury Concentration as Biomarker of Prenatal Exposure to Methylmercury. *Environ Health Perspect* 113:905–908. doi: 10.1289/ehp.7842
- Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P (2004) Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 144:169–176. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.058
- Gregory S, Iles-Caven Y, Hibbeln JR, et al (2016) Are prenatal mercury levels associated with subsequent blood pressure in childhood and adolescence? The Avon prebirth cohort study. *BMJ Open* 6:e012425. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012425
- Gribble MO, Cheng A, Berger RD, et al (2015) Mercury Exposure and Heart Rate Variability: a Systematic Review. *Curr Environ Health Rep* 2:304–314. doi: 10.1007/s40572-015-0053-0
- Grotto D, de Castro MM, Barcelos GRM, et al (2009) Low level and sub-chronic exposure to methylmercury induces hypertension in rats: nitric oxide depletion and oxidative damage as possible mechanisms. *Arch Toxicol* 83:653–662. doi: 10.1007/s00204-009-0437-8
- Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC (2007) Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA J Am Med Assoc* 298:874–879. doi: 10.1001/jama.298.8.874
- Hao Y, Wu B, Shi J, et al (2011) Association of tag SNPs of GPx-3 with essential hypertension in rural Han Chinese in Fuxin, Liaoning, China. *Chin Med J (Engl)* 124:2113–2116
- Hardy R, Lawlor DA, Kuh D (2015) A life course approach to cardiovascular aging. *Future Cardiol* 11:101–113. doi: 10.2217/fca.14.67
- Holmes P, James KAF, Levy LS (2009) Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Sci Total Environ* 408:171–182. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.09.043
- Houston MC (2011) Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 13:621–627. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x
- Houston MC (2014) The Role of Mercury in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2014:. doi: 10.4172/2329-9517.1000170

- Islam MZ, Van Dao C, Shiraishi M, Miyamoto A (2016) Methylmercury affects cerebrovascular reactivity to angiotensin II and acetylcholine via Rho-kinase and nitric oxide pathways in mice. *Life Sci* 147:30–38. doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.033
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2011) Safety evaluation of certain food additives and contaminants
- Kalish BT, Rifas-Shiman SL, Wright RO, et al (2014) Associations of prenatal maternal blood mercury concentrations with early and mid-childhood blood pressure: a prospective study. *Environ Res* 133:327–333. doi: 10.1016/j.envres.2014.06.004
- Kessler R (2013) The Minamata Convention on Mercury: a first step toward protecting future generations. *Environ Health Perspect* 121:A304-309
- Kim B-M, Choi AL, Ha E-H, et al (2014) Effect of hemoglobin adjustment on the precision of mercury concentrations in maternal and cord blood. *Environ Res* 132:407–412. doi: 10.1016/j.envres.2014.04.030
- Lancet T (2017) Minamata Convention on mercury: a contemporary reminder. *The Lancet* 390:822. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32287-0
- Llop S, Ballester F, Broberg K (2015) Effect of Gene-Mercury Interactions on Mercury Toxicokinetics and Neurotoxicity. *Curr Environ Health Rep* 2:179–194. doi: 10.1007/s40572-015-0047-y
- Llop S, Lopez-Espinosa M-J, Rebagliato M, Ballester F (2013) Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology* 311:3–12. doi: 10.1016/j.tox.2013.04.015
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
- Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, et al (2014) Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension* 63:1326–1332. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03137
- Mozaffarian D, Rimm EB (2006) Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA J Am Med Assoc* 296:1885–1899. doi: 10.1001/jama.296.15.1885
- Mozaffarian D, Wu JHY (2011) Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 58:2047–2067. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.063
- Nakamura S, Kugiyama K, Sugiyama S, et al (2002) Polymorphism in the 5'-flanking region of human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with myocardial infarction. *Circulation* 105:2968–2973

- National Research Council (NRC) (2000) Toxicological Effects of Methylmercury. Academic Press, Washington, DC
- O'Brien E (2017) The Lancet Commission on hypertension: Addressing the global burden of raised blood pressure on current and future generations. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 19:564–568. doi: 10.1111/jch.12998
- Park J-D, Zheng W (2012) Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *J Prev Med Public Health Yebang Ŭihakhoe Chi* 45:344–352. doi: 10.3961/jpmph.2012.45.6.344
- Poursafa P, Ataee E, Motlagh ME, et al (2014) Association of serum lead and mercury level with cardiometabolic risk factors and liver enzymes in a nationally representative sample of adolescents: the CASPIAN-III study. *Environ Sci Pollut Res Int* 21:13496–13502. doi: 10.1007/s11356-014-3238-4
- Rice KM, Walker EM, Wu M, et al (2014) Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health Yebang Ŭihakhoe Chi* 47:74–83. doi: 10.3961/jpmph.2014.47.2.74
- Rinke ML, Singh H, Heo M, et al (2018) Diagnostic Errors in Primary Care Pediatrics: Project RedDE. *Acad Pediatr* 18:220–227. doi: 10.1016/j.acap.2017.08.005
- Roman HA, Walsh TL, Coull BA, et al (2011) Evaluation of the cardiovascular effects of methylmercury exposures: current evidence supports development of a dose-response function for regulatory benefits analysis. *Environ Health Perspect* 119:607–614. doi: 10.1289/ehp.1003012
- Roulet C, Bovet P, Brauchli T, et al (2017) Secular trends in blood pressure in children: A systematic review. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 19:488–497. doi: 10.1111/jch.12955
- Ruggieri F, Majorani C, Domanico F, Alimonti A (2017) Mercury in Children: Current State on Exposure through Human Biomonitoring Studies. *Int J Environ Res Public Health* 14:. doi: 10.3390/ijerph14050519
- Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP (2007) Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 36:666–676. doi: 10.1093/ije/dym018
- Sheehan MC, Burke TA, Navas-Acien A, et al (2014) Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. *Bull World Health Organ* 92:254-269F. doi: 10.2471/BLT.12.116152
- Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA (2008) Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 52:719–726. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.029
- Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, et al (1999) Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiol Camb Mass* 10:370–375

- Stergiou GS, Parati G, Asmar R, et al (2012) Requirements for professional office blood pressure monitors. *J Hypertens* 30:537–542. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fcfa5
- Streets DG, Horowitz HM, Jacob DJ, et al (2017) Total Mercury Released to the Environment by Human Activities. *Environ Sci Technol* 51:5969–5977. doi: 10.1021/acs.est.7b00451
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283:2008–2012
- Sunderland EM, Selin NE (2013) Future trends in environmental mercury concentrations: implications for prevention strategies. *Environ Health Glob Access Sci Source* 12:2. doi: 10.1186/1476-069X-12-2
- Sundseth K, Pacyna JM, Pacyna EG, et al (2017) Global Sources and Pathways of Mercury in the Context of Human Health. *Int J Environ Res Public Health* 14:. doi: 10.3390/ijerph14010105
- Syversen T, Kaur P (2012) The toxicology of mercury and its compounds. *J Trace Elem Med Biol* 26:215–226. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.02.004
- Thurston SW, Bovet P, Myers GJ, et al (2007) Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood? *Neurotoxicology* 28:924–930. doi: 10.1016/j.neuro.2007.06.002
- UNEP (2013) Mercury - Time To Act
- Valera B, Dewailly E, Poirier P, et al (2011) Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: a cross-sectional study. *Environ Health Glob Access Sci Source* 10:99. doi: 10.1186/1476-069X-10-99
- Valera B, Muckle G, Poirier P, et al (2012) Cardiac autonomic activity and blood pressure among Inuit children exposed to mercury. *Neurotoxicology* 33:1067–1074
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 4:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297
- Virtanen JK, Rissanen TH, Voutilainen S, Tuomainen T-P (2007) Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem* 18:75–85. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.05.001
- Wakita Y (1987) Hypertension induced by methyl mercury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 89:144–147. doi: 10.1016/0041-008X(87)90185-2
- WHO (2007) Exposure to mercury: a major public health concern. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/phe/news/Mercury-flyer.pdf>. Accessed 26/07/2016

- WHO (2010) Children's Exposure to Mercury Compounds. Geneva, Switzerland.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44445/9789241500456_eng.pdf;jsessionid=06ED69CBBAF04FFD9FB778C8B308C141?sequence=1. Accessed 01/07/2017
- WHO (2013a) A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva, Switzerland.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?sequence=1. Accessed 28/04/2018
- WHO (1991) Environmental Health Criteria 118. Inorganic Mercury. Geneva, Switzerland.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm>. Accessed 24 Apr 2018
- WHO (2013b) Mercury and Health. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>. Accessed 24 Apr 2018
- WHO-UNEP (2008) Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva, Switzerland.
https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/11786/IdentifyingPopnatRiskExposureMercury_2008Web.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed 25 June 2017

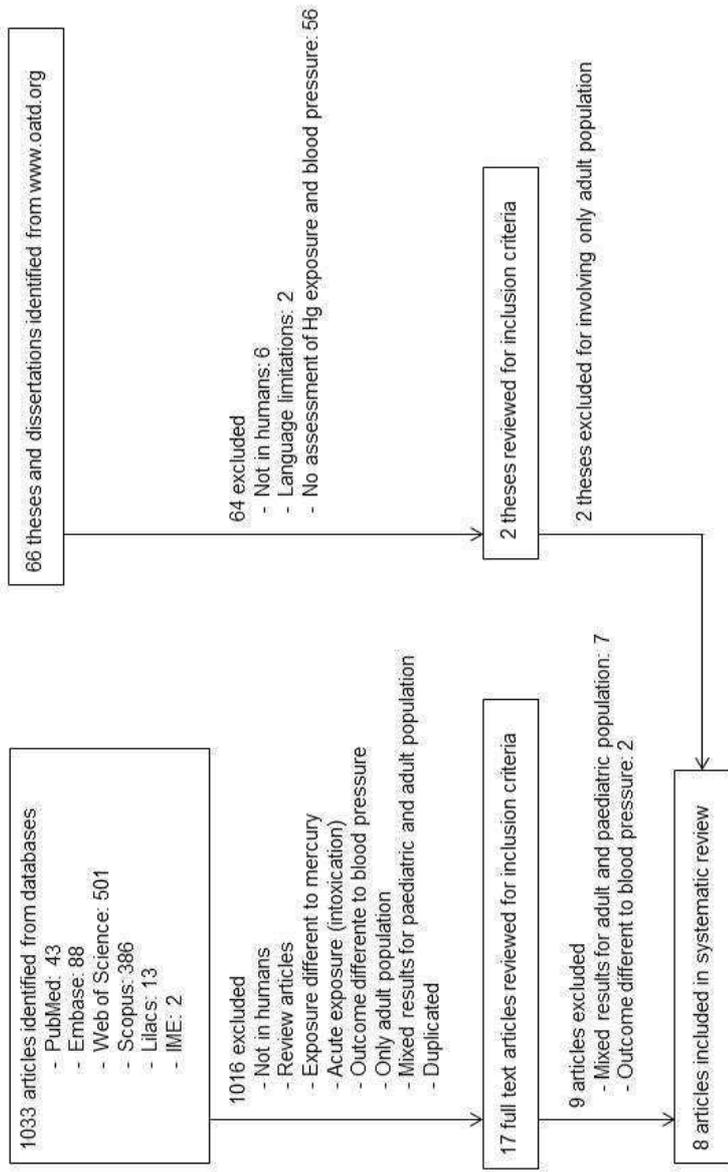


Figure 1. Search and selection of articles for systematic review on chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents.

Table 1. Quality of the articles based on the evaluation of biases.

Reference	Study design	Risk of bias				
		Selection	Exposure	Outcome	Confounder	Analytical
Sørensen et al. (1999)	Cohort	Minimal	Minimal	Low	Low	Minimal
Grandjean et al. (2004)	Cohort	Minimal	Minimal	Minimal	Low	Minimal
Thurston et al. (2007)	Cohort	Minimal	Minimal	Minimal	Moderate	Minimal
Valera et al. (2011)	Cross-sectional	Minimal	Minimal	Minimal	Minimal	Minimal
Valera et al. (2012)	Cohort	Minimal	Minimal	Minimal	Minimal	Minimal
Kalish et al. (2014)	Cohort	Minimal	Minimal	Moderate	Minimal	Minimal
Poursafa et al. (2014)	Case-control	Minimal	High	Moderate	Moderate	High
Gregory et al. (2016)	Cohort	Minimal	Minimal	Minimal	High	Low

Table 2. Descriptive analysis of the studies on mercury exposure and blood pressure (BP) at paediatric age.

Reference	Location	Study period	Study design	Inclusion criteria	Sample size	Age, in years, at BP measurement ^a	Covariates considered ^b
Sørensen et al. (1999)	Faroe Islands	1986-1994	Cohort	Singleton births	917	6.9 (0.3)	2, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 36
Grandjean et al. (2004)	Faroe Islands	1986-2001	Cohort	Singleton births	878	13.8 (0.3)	1, 2, 4, 5, 6, 20, 23, 25, 26, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 41
Thurston et al. (2007)	Seychelles Islands	1989-2004	Cohort	Mother-child pairs without medical problems that might seriously affect development	644	Boys: 12.7 (range 11.7-13.4) Girls: 12.6 (range 11.6-13.4)	2, 23, 26, 31, 32, 33, 34
Valera et al. (2011)	French Polynesia	2007	Cross-sectional	Teenagers born on the Austral Islands and living in Papeete (Tahiti) or on three austral islands. Included students from two colleges or from secondary school	559	Boys: 15.4 (range 14.8-16.2) Girls: 15.4 (range 14.7-16.3)	26, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 47, 49, 51, 53
Valera et al. (2012)	Nunavik, Canada	1993-2010	Cohort	Pregnant women who arrived for delivery and all newborns born at two health centers	226	11.3 (0.6)	1, 2, 4, 5, 20, 22, 23, 26, 31, 32, 33, 34, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55

Kalish et al. (2014)	Massachusetts, USA	1999-2008	Cohort	Pregnant women with initial prenatal visit at <22 weeks of gestation, singleton pregnancy, did not plan to move away from the study area prior to delivery and could complete study forms in English	1031 865	3.3 (0.3) 7.9 (0.8)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12 20, 21, 22, 23, 25, 26 30, 31, 32, 33, 34, 42, 46, 47
Poursafa et al. (2014)	Iran	2009-2010	Case-control	Students without any history of acute or chronic diseases and any medication use	320	15.0 (2.6)	26 31, 34, 35, 36
Gregory et al. (2016)	United Kingdom	1991-2008	Cohort	Mother-child pairs residing in Avon	1268-2207	7, 9, 11, 13, 15, 17	4,5,6,9,17, 18, 19 25,26 30,46

BP: blood pressure

^a Mean (standard deviation) or as indicated.

^b Covariates considered: **Parental:** 1: Prenatal methylmercury exposure; 2: Maternal hypertension or family history of hypertension; 3: Maternal third trimester SBP; 4: Alcohol during pregnancy; 5: Smoking during pregnancy; 6: Maternal age; 7: Maternal race/ethnicity; 8: Parental race/ethnicity; 9: Maternal education level; 10: Marital status; 11: Pre-pregnancy weight; 12: Pre-pregnancy body mass index; 13: Mother unskilled; 14: Father unskilled; 15: Father unemployed; 16: Day-care; 17: Social factors (family adversity score, housing tenure, household crowding, stressful life events in the 1st half of pregnancy); 18: Selenium in mother blood during pregnancy; 19: Fish intake during pregnancy; **Child at birth:** 20: Gestational age; 21: Foetal growth z score; 22: Birth length; 23: Birth weight; 24: Placenta weight; 25: Parity; 26: Sex; **Child at BP measurement:** 30: Breastfeeding duration, 31: Age at testing blood pressure; 32: Child weight; 33: Child height; 34: Child body mass index; 35: Child waist circumference; 36: Child residence; 37: Physical activity; 38: Teenager smoking habits; 39: Teenager alcohol consumption; 40: Child anti-hypertensive treatment; 41: Examiner (BP measurement); 42: BP measurement conditions (child state and position, arm used, cuff size, measurement sequence number); 43: Fasting glucose; 44: Fasting insulin; 45: Triglycerides; 46: Maternal fish intake during pregnancy; 47: DHA+EPA intake; 48: Total n-3 PUFAs (cord blood); 49: Total n-3 PUFAs (child blood); 50: Selenium (cord blood); 51: Selenium (child blood); 52: Lead (cord blood); 53: Lead (child blood); 54: PCB 153 (cord blood); 55: PCB 153 (child blood).

Table 3. Blood pressure measurement conditions reported in identified studies assessing mercury exposure and blood pressure at paediatric age.

Reference	Subjects (prior to measurement)		Device		Conditions of measurement							Measurement result
	Physical and mental relaxation	Avoiding circumstances	Method (operation)	Type/Model	Hour of measurement	Activity of child	Position	Cuff (location)	Environment (place, temperature, etc...)	Observers	Number of readings (interval between them)	
Sørensen et al. (1999)	Standardized conditions (relaxing in a chair)	NR	Auscultation (manual)	Sphygmomanometer	Each day: 4 in the morning, 4 in the afternoon	NR	Sitting	Covered 1/2-2/3 of upper arm (left arm)	NR	Health service professionals	1	--
Grandjean et al. (2004)	Child relaxing in a chair	NR	Auscultation (manual)	NR	NR	NR	Sitting	Covered 1/2-2/3 of upper arm (left arm)	NR	Two paediatricians	3 (NR)	Mean of 3
Thurston et al. (2007)	Rest for several minutes seated with their arm comfortably resting on a table	NR	Oscillometry (automatic)	Omron, HEM 711 AC	NR	NR	Sitting	Paediatric, standard or large (right arm)	Routine school health examinations	Trained school nurses	2 (≥ 1 min)	Mean of 2
Valera et al. (2011)	Rest for 5 minutes	Not eaten or smoked for at least 30 minutes	Auscultation	Mercury sphygmomanometers, 15-inch stethoscopes	NR	NR	NR	Cuffs sized to the subjects' arms (NR)	NR	NR	3 (NR)	Mean of last 2
Valera et al. (2012)	Seated position for 5 minutes	Not eaten or smoked for at least 30 minutes	Auscultation	Mercury sphygmomanometer	NR	NR	Sitting	Appropriate cuff size (NR)	NR	NR	3 (NR)	Mean of last 2
Kalish et al. (2014)	NR	NR	Oscillometry (automatic)	Dinamap Pro 100 or Pro 200 (Critikon Inc.)	NR	3 years: sleeping, quiet awake, active awake, crying 8 years: quiet, still, talking, moving	Sitting, semi-reclining or standing	Child, small adult, large adult (arm)	NR	Trained research assistants	Up to 5 times (1 min)	Mean of the (up to) 5

Table 4. Association between chronic mercury exposure and blood pressure at paediatric age.

Reference / study	N	Age/s (years)	Mercury exposure		Effect on blood pressure		Model adjustments
			Matrix	Level ^a	Change unit	Measure of effect	
PRENATAL EXPOSURE							
Sørensen et al. (1999)	894	7	Cord blood	31.77 µg/L	A tenfold increase in Hg exposure	Change in BP level (mmHg) (95%CI)	SBP: 32 DBP: 2, 32
	914	7	Maternal hair at parturition	5.65 µg/g		14.6 (8.3-20.8) 8.6 (0.9-16.2)	13.9 (7.4-20.4) 3.6 (-4.3-11.5)
Grandjean et al. (2004)	837	14	Cord blood	22.6 µg/L	Per doubling of Hg exposure	Adjusted β (p-value)	2, 5 23, 26 31, 32, 33, 37, 38, 41
Thurston et al. (2007)	644	12	Maternal hair during pregnancy	Boys: 6.6 µg/g Girls: 7.0 µg/g	Per 1 unit increase in Hg (µg/g)	Adjusted β (95%CI) ^c (p-value)	2 23, 26 31, 32, 33, 34
	559	15	Maternal hair during pregnancy	Boys: 6.5 µg/g Girls: 7.0 µg/g	Per 1 unit increase in Hg (µg/g)	Adjusted β (95%CI) ^c (p-value)	2 23 31, 33, 34
Valera et al. (2012)	226	11	Cord blood	107.3 nmol/L ^b	Per 1 unit increase in Hg (nmol/L)	Adjusted β (p-value)	5 23, 26 31, 33, 34, 48, 50, 52, 54
Kalish et al. (2014)	1103	3, 8	Maternal blood at 2 nd trimester of pregnancy	4.0 ng/g erythrocytes	Hg quartiles: Q1 1.0 ng/g Q2 2.2 ng/g Q3 3.8 ng/g	Adjusted β (95%CI) across quartiles	3, 5, 6, 7, 9, 10, 12 21, 26 31, 34, 42, 46, 47

Gregory et al. (2016)	2207 (7 y) 2125 (9 y) 1950 (11y) 1540 (13y) 1494 (15y) 1268 (17y)	7, 9, 11, 13, 15, 17	Maternal blood at 1 st trimester of pregnancy	Median: 1.86 µg/L	ng/g Q4 7.0 ng/g	Per 1 SD increase in Hg exposure	Adjusted β (95% CI)	7 years: 0.10 (-0.31 to 0.51) 9 years: 0.07 (-0.34 to 0.49) 11 years: 0.21 (-0.26 to 0.69) 13 years: -0.03 (-0.56 to 0.51) 15 years: 0.19 (-0.48 to 0.85) 17 years: 0.15 (-0.44 to 0.73)	7 years: 0.24 (-0.04 to 0.52) 9 years: 0.27 (-0.00 to 0.55) 11 years: 0.09 (-0.21 to 0.39) 13 years: 0.27 (-0.05 to 0.59) 15 years: -0.10 (-0.59 to 0.38) 17 years: -0.01 (-0.38 to 0.36)	SBP: 4,5,6, 9, 17, 18, 25, 30 DBP: 4,5,6, 9, 17, 25, 30
POSTNATAL EXPOSURE										
Grandjean et al. (2004)	837	14	Child hair	0.96 µg/g	Per doubling of Hg exposure	Adjusted β (p-value)	-0.017 (0.91)	-0.086 (0.61)	1, 2, 5 23, 26 31, 32, 33, 37, 38, 41	
Valera et al. (2011)	101	14	Child blood	GM: 8.1 µg/L	Hg tertiles: T1: 1.2-7.3 T2: 7.4- 10.0 T3: 11.0- 26.0	Adjusted mean ± SE across tertiles (p-value)	T1: 109 ± 2.9 T2: 112 ± 2.8 T3: 113 ± 2.9 (0,38)	T1: 71 ± 2.4 T2: 72 ± 2.3 T3: 74 ± 2.3 (0,49)	26 31, 35, 43, 45, 49, 51	
Valera et al. (2012)	226	11	Child blood	22.4 nmol/L ^b	Per 1 unit increase in Hg (nmol/L)	Adjusted β (p-value)	0.15 (0.11)	0.15 (0.15)	1, 5 23, 26 31, 33, 34, 48, 50, 52, 54	
			Child hair	6.61 nmol/g ^b	Per 1 unit increase in Hg (nmol/g)	Adjusted β (p-value)	0.09 (0.31)	-0.04 (0.63)		

Poursafa et al. (2014)	320	15	Child blood serum	0.17 µg/L in cases and 0.10 µg/L in controls	Hg quartiles: Q1 ≤ 0.5 Q2 0.6-0.7 Q3 0.8-0.9 Q4 ≥ 1.0	Adjusted mean (SD) across quartiles (p-value)	Girls: Q1: 110.91 (15.03) Q2: 109.59 (16.15) Q3: 109.35 (17.29) Q4: 125.73 (9.77) (0.007) Boys: Q1: 108.42 (16.25) Q2: 107.49 (15.03) Q3: 109.79 (14.42) Q4: 122.77 (16.45) (0.008)	Girls: Q1: 69.09 (15.71) Q2: 67.73 (13.39) Q3: 69.94 (10.44) Q4: 81.96 (5.76) (0.003) Boys: Q1: 68.89 (13.16) Q2: 71.17 (10.85) Q3: 72.10 (11.39) Q4: 79.30 (6.79) (0.002)	26 31, 34, 35
------------------------	-----	----	-------------------	--	---	---	--	---	------------------

β: regression coefficient; N: Sample size; SE: Standard error; SD: Standard deviation; GM: geometric mean; CI: Confidence Interval; SBP: Systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

^a Arithmetic mean of total mercury, or as indicated.

^b Results given in nanomol may be converted to micrograms by dividing by 5.

^c Results given in "Adjusted β (SE)" have been converted to "Adjusted β (CI 95%)" by these formulas: Lower Limit CI95%= mean - 1.96*SE, and Upper Limit CI95%= mean + 1.96*SE.

^d Covariates considered: **Parental:** 1: Prenatal methylmercury exposure; 2: Maternal hypertension or family history of hypertension; 3: Maternal third trimester SBP; 4: Alcohol during pregnancy; 5: Smoking during pregnancy; 6: Maternal age; 7: Maternal race/ethnicity; 8: Parental race/ethnicity; 9: Maternal education level; 10: Marital status; 11: Pre-pregnancy weight; 12: Pre-pregnancy body mass index; 13: Mother unskilled; 14: Father unskilled; 15: Father unemployed; 16: Day-care; 17: Social factors (family adversity score, housing tenure, household crowding, stressful life events in the 1st half of pregnancy); 18: Selenium in mother blood during pregnancy; 19: Fish intake during pregnancy; 20: Gestational age; 21: Foetal growth z score; 22: Birth length; 23: Birth weight; 24: Placenta weight; 25: Parity; 26: Sex; **Child at BP measurement:** 30: Breastfeeding duration; 31: Age at testing blood pressure; 32: Child weight; 33: Child height; 34: Child body mass index; 35: Child waist circumference; 36: Child residence; 37: Physical activity; 38: Teenager smoking habits; 39: Teenager alcohol consumption; 40: Child anti-hypertensive treatment; 41: Examiner (BP measurement); 42: BP measurement conditions (child state and position, arm used, cuff size, measurement sequence number); 43: Fasting glucose; 44: Fasting insulin; 45: Triglycerides; 46: Maternal fish intake during pregnancy; 47: DHA+EPA intake; 48: Total n-3 PUFAs (cord blood); 49: Total n-3 PUFAs (child blood); 50: Selenium (cord blood); 51: Selenium (child blood); 52: Lead (cord blood); 53: Lead (child blood); 54: PCB 153 (cord blood); 55: PCB 153 (child blood).

In bold, p values < 0.05 considered as statistically significant.

SUPPLEMENTARY MATERIAL -SEARCH STRINGS

Title: CHRONIC MERCURY EXPOSURE AND BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Journal name: Environmental Science and Pollution Research

Author names: Gema Gallego-Viñas¹, Ferran Ballester^{2,3,4}, Sabrina Llop^{2,3}

¹ Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana, Valencia, Spain

² FISABIO-UJI-Universitat de València Joint Research Unit in Epidemiology and Environmental Health, Valencia, Spain

³ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

⁴ Nursing Department, University of Valencia, Valencia, Spain

Corresponding author: Sabrina Llop

E-mail: llop_sab@gva.es

The following search strings were used in different databases:

MEDLINE:

((("Mercury"[Mesh] OR "Alkylmercury Compounds"[Mesh]) NOT "Acrodynia"[Mesh]) AND ("Blood Pressure"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh]) OR "Autonomic Nervous System"[Mesh])

Filters activated: Publication date to 2017/11/30, Humans, English, Spanish, French, Child: birth-18 years.

EMBASE:

'mercury'/exp OR 'organomercury compound'/exp OR ('environmental exposure'/exp AND mercury:ab,ti) NOT intoxication:ti NOT poisoning:ti NOT acrodynia:ti NOT validation:ti NOT sphygmomanometer:ti AND ('cardiometabolic risk'/exp OR 'blood pressure'/exp OR 'hypertension'/exp OR 'heart function'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [humans]/lim NOT [30-11-2017]/sd

SCOPUS:

TITLE-ABS-KEY ((mercury OR methylmercury) AND ("blood pressure" OR hypertension OR "heart function" OR "autonomic nervous system") AND (child* OR adolescent OR pediatric) AND NOT (acrodynia OR intoxication OR poisoning OR validation)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 2018))

WEB OF SCIENCE:

You searched for: (TOPIC: (*mercury) NOT TITLE: (poisoning) NOT TITLE: (acrodynia) NOT TITLE: (validation) NOT TITLE: (sphygmomanometer) NOT TITLE: (intoxication)) AND (TOPIC: (blood pressure) OR TOPIC: (hypertension) OR TOPIC: (heart function)) AND (TOPIC: (child*)) OR TOPIC: (adolescent*) OR TOPIC: (pediatric*))

Refined by:LANGUAGES: (ENGLISH OR SPANISH OR FRENCH)

Timespan: 1900-2017.

LILACS:

(ti:(mercurio OR mercury OR metilmercurio OR methylmercury OR metal\$)) AND (ti:("presión arterial" OR "blood pressure" OR hipertension OR hypertension OR cardiovascular)) AND (ti:(child\$ OR infan\$ OR niño\$ OR adolescen\$ OR pediatri\$)) AND NOT (ti:(intoxica\$ OR envenenamiento OR poison\$ OR acrod\$ OR validación OR validation))

IME:

Any of these words: Título en español="*mercurio metal*", Título en español="presión arterial cardiovascular hipertensión"

SUPPLEMENTARY TABLE 1 – BIAS ASSESSMENT TOOL

Title: CHRONIC MERCURY EXPOSURE AND BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Journal name: Environmental Science and Pollution Research

Author names: Gema Gallego-Viñas¹, Ferran Ballester^{2,3,4}, Sabrina Llop^{2,3}

¹ Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana, Valencia, Spain

² FISABIO-UJI-Universitat de València Joint Research Unit in Epidemiology and Environmental Health, Valencia, Spain

³ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

⁴ Nursing Department, University of Valencia, Valencia, Spain

Corresponding author: Sabrina Llop

E-mail: llop_sab@gva.es

BIAS	Minimal	Low	Moderate	High
Selection	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Consecutive unselected population <input type="checkbox"/> Selection unrelated to a cause or an effect of the exposure or the outcome <input type="checkbox"/> Follow up or assessment time explained <input type="checkbox"/> For case-control studies: Controls sampled from the population that gave rise to the cases or using another method that avoids selection bias <input type="checkbox"/> For cross-sectional studies: Exposure and outcome were measured simultaneously 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eligibility criteria not explained OR (follow up or assessment time not explained) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eligibility criteria not explained AND (follow up or assessment time not explained) <input type="checkbox"/> Sample selection ambiguous and sample likely not representative <input type="checkbox"/> Selection related to a cause or an effect of the exposure and/or the outcome <input type="checkbox"/> For case-control studies: Controls not sampled from the population that gave rise to the cases <input type="checkbox"/> For cross-sectional studies: Outcome was measured time after exposure 	
Exposure	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Direct measurement of exposure (laboratory). Appropriate Hg biomarker according to chemical form, dose and duration that produces health effect to be observed 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Assessment from validated sources (questionnaire, interview) by children/adolescent or legal guardians at the time of exposure or close to the time of exposure 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (Inappropriate Hg biomarker according to chemical form, dose and duration that produces health effect to be observed) OR (exposure measured after outcome) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (Inappropriate Hg biomarker according to chemical form, dose and duration that produces health effect to be observed) AND (exposure measured after outcome)

BIAS	Minimal	Low	Moderate	High
Outcome	<input type="checkbox"/> Measurement with validated device according to a standardized protocol (more than one reading of blood pressure)	<input type="checkbox"/> Measurement with validated device according to a standardized protocol (one reading of blood pressure)	<input type="checkbox"/> Measurement with validated device OR according to a standardized protocol	<input type="checkbox"/> Measurement with non-validated device (or not published validation data) AND (absence of measurement protocol, or unclear or not explained)
Confounder	<input type="checkbox"/> Assessed for child anthropometry and environmental covariates (including fish consumption indicators)	<input type="checkbox"/> Assessed for child anthropometry and environmental covariates (not including fish consumption indicators)	<input type="checkbox"/> Assessed for child anthropometry	<input type="checkbox"/> Not assessed for main confounders (child anthropometry and fish consumption indicators)
Analytical	<input type="checkbox"/> Analyses appropriate for type of design AND <input type="checkbox"/> Sample size calculation performed and adequate sample studied	<input type="checkbox"/> Analyses appropriate for type of design AND <input type="checkbox"/> Sample size calculation not performed, but all available eligible patients studied OR <input type="checkbox"/> Sample size calculated and reasons for not meeting sample size given		<input type="checkbox"/> Analyses inappropriate for type of sample/study

ANEXO II

Cadenas de búsqueda utilizadas en la revisión sistemática

MEDLINE:

((("Mercury"[Mesh] OR "Alkylmercury Compounds"[Mesh]) NOT "Acrodynia"[Mesh]) AND ("Blood Pressure"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh] OR "Autonomic Nervous System"[Mesh]))
 Filters activated: Publication date to 2017/11/30, Humans, English, Spanish, French, Child: birth-18 years.

Actualización de la búsqueda:

((("Mercury"[Mesh] OR "Alkylmercury Compounds"[Mesh]) NOT "Acrodynia"[Mesh]) AND ("Blood Pressure"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh] OR "Autonomic Nervous System"[Mesh]))
 Filters activated: Publication date from 2017/12/01 to 2019/01/31, Humans, English, Spanish, French, Child: birth-18 years.

EMBASE:

'mercury'/exp OR 'organomercury compound'/exp OR ('environmental exposure'/exp AND mercury:ab,ti) NOT intoxication:ti NOT poisoning:ti NOT acrodynia:ti NOT validation:ti NOT sphygmomanometer:ti AND ('cardiometabolic risk'/exp OR 'blood pressure'/exp OR 'hypertension'/exp OR 'heart function'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [humans]/lim NOT [30-11-2017]/sd

SCOPUS:

TITLE-ABS-KEY ((mercury OR methylmercury) AND ("blood pressure" OR hypertension OR "heart function" OR "autonomic nervous system") AND (child* OR adolescent OR pediatric) AND NOT (acrodynia OR intoxication OR poisoning OR validation)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 2018))

WEB OF SCIENCE:

You searched for: (TOPIC: (*mercury) NOT TITLE: (poisoning) NOT TITLE: (acrodynia) NOT TITLE: (validation) NOT TITLE: (sphygmomanometer) NOT TITLE: (intoxication)) AND (TOPIC: (blood pressure) OR TOPIC: (hypertension) OR TOPIC: (heart function)) AND (TOPIC: (child*) OR TOPIC: (adolescent*) OR TOPIC: (pediatric*))
 Refined by: LANGUAGES: (ENGLISH OR SPANISH OR FRENCH)
 Timespan: 1900-2017.

LILACS:

(ti:(mercurio OR mercury OR metilmercurio OR methylmercury OR metal\$)) AND (ti:("presión arterial" OR "blood pressure" OR hipertension OR hypertension OR cardiovascular)) AND (ti:(child\$ OR infan\$ OR niñ\$ OR adolescen\$ OR pediatri\$)) AND NOT (ti:(intoxica\$ OR envenenamiento OR poison\$ OR acrod\$ OR validación OR validation))

IME:

Any of these words: Título en español="*mercurio metal*", Título en español="presión arterial cardiovascular hipertensión"

ANEXO III

**Instrumento *ad hoc* para la evaluación del riesgo de sesgo
en los artículos originales incluidos en la revisión sistemática**

RIESGO DE SESGO	Mínimo	Bajo	Moderado	Alto
Selección	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Población no seleccionada de forma consecutiva <input type="checkbox"/> Selección no relacionada con la causa o el efecto de la exposición o efecto en salud <input type="checkbox"/> Seguimiento o momento de la evaluación no explicado <input type="checkbox"/> Para estudios de casos y controles: controles seleccionados de la misma base poblacional que los casos o utilizando otro método que evite el sesgo de selección <input type="checkbox"/> Para estudios transversales: Exposición y efecto en salud fueron evaluados simultáneamente 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Criterios de elegibilidad no explicados O (seguimiento o momento de la evaluación no explicada) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Criterios de elegibilidad no explicados Y (seguimiento o momento de la evaluación no explicada) <input type="checkbox"/> Selección de la muestra ambigua y muestra probablemente no representativa <input type="checkbox"/> Selección relacionada con la causa o el efecto de la exposición y/o efecto en salud <input type="checkbox"/> Para estudios de casos y controles: controles no seleccionados de la misma base poblacional que los casos <input type="checkbox"/> Para estudios transversales: el efecto en salud fue medido antes que la exposición 	

RIESGO DE SESGO	Mínimo	Bajo	Moderado	Alto
Evaluación de la exposición a mercurio	<input type="checkbox"/> Evaluación directa de la exposición (medición en laboratorio). Selección de biomarcador adecuado a la forma química, dosis y momento de la exposición que produce el efecto en salud que se desea observar	<input type="checkbox"/> Evaluación de la exposición por fuentes validadas (cuestionarios, entrevistas) por el niño/a o adolescente o su representante legal en el momento de la exposición o próximo al momento de la exposición	<input type="checkbox"/> (Selección inadecuada de biomarcador de exposición de acuerdo a la forma química, dosis y momento de la exposición que produce el efecto en salud a observar) O (medición de la exposición después de medir el efecto en salud)	<input type="checkbox"/> (Selección inadecuada de biomarcador de exposición de acuerdo a la forma química, dosis y momento de la exposición que produce el efecto en salud a observar) Y (medición de la exposición después de medir el efecto en salud)
Medición de la presión arterial	<input type="checkbox"/> Medición con dispositivo validado de acuerdo a protocolo estandarizado (más de una medida de presión arterial)	<input type="checkbox"/> Medición con dispositivo validado de acuerdo a protocolo estandarizado (una medida de presión arterial)	<input type="checkbox"/> Medición con dispositivo validado O de acuerdo a protocolo estandarizado	<input type="checkbox"/> Medición con dispositivo NO validado (o sin datos de validación publicados) Y (ausencia de protocolo estandarizado de medición, protocolo no claro o parcialmente explicado)
Confusión	<input type="checkbox"/> Evaluación de la antropometría del niño o adolescente y variables ambientales (incluyendo consumo de pescado o nutrientes de pescado)	<input type="checkbox"/> Evaluación de la antropometría del niño o adolescente y variables ambientales (NO incluye consumo de pescado o nutrientes de pescado)	<input type="checkbox"/> Evaluación de la antropometría del niño o adolescente	<input type="checkbox"/> No evalúa los principales confusores (antropometría del niño/adolescente y consumo de pescado o nutrientes de pescado)

RIESGO DE SESGO	Mínimo	Bajo	Moderado	Alto
Analítico	<input type="checkbox"/> Análisis adecuados al tipo y diseño del estudio Y <input type="checkbox"/> cálculo del tamaño muestral realizado y estudio de la muestra adecuada	<input type="checkbox"/> Análisis adecuado al tipo y diseño del estudio Y <input type="checkbox"/> cálculo del tamaño muestral no realizado, pero todos los casos elegibles estudiados O <input type="checkbox"/> cálculo del tamaño muestral realizado y se argumentan las razones para no reunir el tamaño muestral calculado		<input type="checkbox"/> Análisis inadecuado al tipo y diseño del estudio o muestra

ANEXO IV

**Cuestionario de frecuencia alimentaria
utilizado durante la gestación**

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Nº 2

IDNUM | | | | | | |

Estimada Sra., esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido en los últimos meses de su embarazo. Con ello intentamos averiguar el papel que juega la dieta en relación al desarrollo de su embarazo y su futuro hijo. Sus respuestas serán muy útiles, y por ello, le rogamos preste su máxima atención y colaboración. Cuando un alimento no se adapte plenamente a su consumo habitual, trate de aproximar su respuesta a las cantidades indicadas, con la ayuda de los ejemplos e indicaciones que se le den.

Para cada alimento, señalar **cuantas veces como media** ha tomado la cantidad que se indica desde la última entrevista. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, en el caso del huevo, considere cuando lo toma solo (Ej. frito o cocido) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos. Si en estos tres meses ha venido comiendo una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar "1 por día". No debe considerar el huevo que va con los productos de bollería o dulces.

I. LACTEOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
2. Leche semi-desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3. Leche desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4. Leche condensada (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
5. Nata o crema de leche (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6. Yogur entero (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7. Yogur desnatado (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9. Queso curado, semicurado, o cremoso (un trozo, 50 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
10. Natillas, flan, puding (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
11. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
12. Huevos de gallina (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
13. Pollo CON piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14. Pollo SIN piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
17. Hígado de ternera, cerdo, pollo (1 plato, ración o pieza mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18. Vísceras: callos, sesos, mollejas (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
19. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela, (1 ración de unos 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20. Salchichas y similares (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22. Hamburguesa (una mediana, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
23. Tocino, beicon, panceta (2 tiras o lonchas, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24. Pescado frito variado (1 plato mediano o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
25. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
26. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito, (plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27. Otros pescados azules: caballa, sardinas, boquerón/anchoas, salmón	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28. Una lata pequeña de conserva de atún o bonito en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29. Una lata pequeña de conserva de sardinas o caballa en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
30. Pescados en salazón y/o ahumados: anchoas, bacalao, salmón (media ración, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
31. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
32. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
33. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

III. VERDURAS, LEGUMBRES.	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
34. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35. Col, coliflor, brócolis cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36. Lechuga, endibias, escarola (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
37. Tomate (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
38. Cebolla (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
39. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
40. Judías verdes cocinadas (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
41. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
42. Pimientos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
43. Alcachofas (una ración o plato mediano, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
44. Espárragos (una ración o plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45. Maíz hervido (plato o lata pequeña, 82 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
46. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
IV. FRUTAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
47. Naranjas, mandarinas (Una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
48. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
49. Plátano (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
50. Manzana, pera (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
51. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
52. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
53. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
54. Prunas, ciruelas frescas/secas (una, 37 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
55. Kiwi (una unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
56. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57. Frutos secos: almendras, cacahuets, piñones, avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
58. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde, 60 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
59. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
60. Cereales desayuno (30 g en seco)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
61. Patatas fritas (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
62. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
63. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
64. Arroz cocinado (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
65. Pastas: espaguetis, fideos, macarrones y similares (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66. Pizza (1 porción o ración, 200 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
VI. ACEITES, GRASAS Y DULCES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
67. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
68. Otros aceites vegetales (ídem): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
69. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
70. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
71. Galletas tipo María (1 galleta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
72. Galletas con chocolate (1 galleta doble)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
73. Bollería: croissant, donut, magdalena, bizcocho, tarta o similar (uno o porción)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
74. Chocolate, bombones y similares (1 barrita o 2 bombones)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
75. Chocolate en polvo, cola-caó y similares (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

VII. BEBIDAS Y MISCELANEAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
77. Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
79. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
80. Cerveza sin alcohol (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
81. Licores (20-25º): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
82. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40º (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
83. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. coca-cola, fanta) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
84. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. coca-cola o pepsi light) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
85. Agua del grifo (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
86. Agua embotellada sin gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
87. Agua embotellada con gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
88. Zumo de frutas envasado (1 vaso o envase de 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
89. Café (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
90. Café descafeinado (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
91. Té o infusiones (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
92. Sopa o puré de verduras (un plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
93. Croquetas de pollo, jamón (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
94. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritos (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
95. Mayonesa (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
96. Salsa de tomate (media taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
97. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
98. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
99. Ajo (1 diente)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
100. Mermeladas, miel (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
101. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

¿Consume algún otro alimento regularmente al menos una vez a la semana?

-----	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
-----	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

Consumo de suplementos vitamínicos o minerales. Referido a los meses previos, desde la última entrevista hasta ahora. ¿Ha tomado suplementos de vitaminas o minerales?...

	Marca y presentación	Dosis semanal (comp/sem)	Fecha inicio (mes/año)	¿Sigue tomándolo?	Si no, fecha de finalización
a. Sal yodada	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
b. Leche con vit A+D	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
c. Leche rica en Calcio	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
d. Fibra/sup ricos en fibra	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
e. Multivitaminas	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
f. Acido fólico	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
g. Complejo A + E	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
h. Vitamina A	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
i. Vitamina E	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
j. Vitamina C	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
i. Hierro	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
j. Calcio	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
l. Complejo B	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
m. Zinc	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___
n. Otros Suplementos	-----	-----	___/___	① Si ② No	___/___

ANEXO V

**Cuestionario de frecuencia alimentaria
utilizado en la visita de 4 años**

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA

IDNUM | | | | |

Entrevistador/a: "Esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido su hijo/a en el **último año** y averiguar si guarda relación con su crecimiento y desarrollo. Por ello, le agradecemos sinceramente que preste la máxima atención y colaboración informando en la medida de lo posible sobre la dieta que hace en casa y fuera (colegio, restaurantes, etc). Cuando la cantidad especificada para un alimento no se adapte plenamente a la ración habitual que consume su hijo/a, trate de aproximar su respuesta subiendo o bajando la frecuencia de consumo, como se indica en algunos ejemplos que damos".

Para cada alimento señalar **cuantas veces como media** ha tomado la cantidad que se indica durante el último año. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, el huevo, considere cuando lo toma solo (frito, cocido o tortilla) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos (ej. revueltos, rellenos, etc). Si suele comer una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar para un huevo, 1 por día.

I. LACTEOS		Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
LECHE (1-6) (1 vaso o taza pequeña, <u>sola, con colacao o añadida a cereales</u>)	1. Entera	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	2. Semi-desnatada	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	3. Leche enriquecida: Energía y crecimiento	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	4. Otras leches enriquecidas: Calcio, Omega-3, Fólico, Soja	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
YOGUR (7-9) Uno o un vaso pequeño	5. Yogur entero natural sin azúcar (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	6. Yogur entero natural azucarado, con frutas, sabores o líquidos tipo Dan-up (unidad o vasito pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	7. Yogur pre- o probiótico sólido o líquido tipo Actimel, Bios (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	8. Batidos de leche tipo Cacaolat, ColacaoEnergy o sabores (un vaso/botella pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	9. Petit suisse, Danonino , o similar (unidad pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	10. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	11. Queso tierno : cremosos (babybel), en porciones (El Caserío), en lonchas, taquitos o rallado de paquetes (unidad, loncha, porción, o puñado añadido a ensaladas o platos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
12. Queso semi-curado o curado (una loncha o trozo)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	
13. Natillas, flan, pudding (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	
14. Helados de leche (1 cucurucho, bola o tarrina pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	

Si no se indica de otra forma, los platos y porciones que se preguntan son de tamaño pequeño, el habitual para edad infantil. Si su hijo toma una porción o plato mayor, deberá aumentar la frecuencia convenientemente. Por ejemplo, si su hijo/a toma hamburguesa 2-4 veces/semana, pero en vez de tomar 1 unidad, toma 2 cada vez o de 1 tamaño grande, entonces deberá aumentar la frecuencia a 5-6/sem ó incluso 1/día. Lo mismo para otros platos (carne, embutidos, etc.)

II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS		Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
15. Huevo de gallina frito, revuelto, cocido, en tortillas o en otros platos o recetas (uno)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16. Pollo o pavo <u>con piel</u> (pieza pequeña, incluida hamburguesa o nuggets de pollo)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
17. Pollo o pavo <u>sin piel</u> (pieza o ración pequeña)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18-20. Carne en filetes, chuletas, etc.; acompañando a guisos, arroz, legumbres, pastas, canelones; o en albóndigas. (pieza o plato pequeño)	18. Ternera	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	19. Cerdo	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
	20. Cordero	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21. Hígado de ternera, cerdo, cordero, pollo (1 ración o pieza pequeña)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22. Jamón York o serrano (loncha o ración de bocadillo)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
23. Embutidos -salchichón, <i>fuet</i> , salami, chorizo, mortadela: 3-4 lonchas, ración bocadillo.		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24. Salchichas, <i>Frankfurts</i> y similares (1 pequeña)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
25. Longanizas, butifarras y similares (una mediana)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
26. Patés, foie-gras (una cucharada o untada de bocadillo)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27. Hamburguesa (unidad pequeña)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28. Croquetas de pollo o jamón (2 unidades medianas o 3-4 pequeñas)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29. Empanadillas/empanadas, todos los tipos (1 pequeña)		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

Si no se especifica de otra manera, los platos para carne, pescado, verduras, legumbres o frutas son de tamaño pequeño-mediano. Si el tamaño o porción que se consume habitualmente es diferente, se deberá ajustar aumentando o disminuyendo la frecuencia de consumo de lo especificado convenientemente

30. Derivados de pescado fritos: delicias, barritas, muslitos de mar (surimi) (dos unidades)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
31. Pescado BLANCO frito o rebozado (1 plato mediano o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
32. Pescado BLANCO plancha o hervido: merluza, lenguado, dorada (ración pequeña,)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
33. Emperador o pez de espada (filete o ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
34. Pescado AZUL grande (otros): atún, bonito, salmón (ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35. Pescado AZUL pequeño: boquerón o anchoa, sardinas, caballa (ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36. Conservas en aceite de atún, bonito, sardina o caballa (media lata pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
37. Almejas, mejillones, berberechos y similares (1/2 lata pequeña o ½ ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
38. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1/2 ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
39. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1/2 ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

III. VERDURAS, LEGUMBRES (considere el consumo directo o en purés, papillas u otras preparaciones cocinadas)	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
40. Lechuga, endibias, escarola, berros (ración pequeña o guarnición)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
41. Tomate crudo en ensalada o triturado acompañando a platos, tostadas (1 pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
42. Salsa de tomate frito añadida a platos: huevo, pastas, (2-3 cucharadas soperas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
43. Cebolla, puerros en purés, cremas u otros platos (media unidad pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
44. Pimiento rojo o verde crudo o cocinado en purés, ensaladas... (1/2 verde o 1/4 rojo)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45. Zanahoria cruda o cocinada (media unidad pequeña o 2 cucharadas soperas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
46. Maíz hervido (1 cucharada sopera colmada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
47. Espinacas o acelgas cocinadas (ración o guarnición pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
48. Col, coliflor, brócolis cocinadas (ración pequeña o 3 ramilletes)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
49. Calabaza cocinada (ej ración de puré pequeña o 3 cucharadas soperas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
50. Judías verdes cocinadas (ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
51. Berenjenas, calabacín cocinados (medio pequeño o media ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
52. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pinta o blanca (ración pequeña o 4 cuch.sop)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
53. Otras legumbres cocinadas en cremas o purés: guisantes, habitas (ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

Para alimentos de temporadas (ej. frutas, helados), calcular el consumo medio para todo el año. Por ejemplo, si se consume 1 tajada de sandía o melón diaria durante 3-4 meses de verano, entonces el consumo medio resultante al año sería de "2-4 veces/sem" ④, o si consume 1 naranja al día durante 8-9 meses, entonces sería "5-6 por semana".

IV. FRUTAS (considere el consumo directo y el que se hace en zumos, papillas u otras preparaciones como macedonias)	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
54. Una naranja pequeña o mandarina mediana (Unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
55. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
56. Plátano (uno pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57. Manzana, pera (media manzana mediana o una pera pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
58. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno pequeño o dos albaricoques)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
59. Sandía, melón (1 tajada pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
60. Uvas (un racimo pequeño o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
61. Fresas (6-8 fresas pequeñas o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
62. Cerezas, ciruelas, higos-brevas frescos (plato postre o 6-7 cerezas o 1 higo mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
63. Kiwi (una unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
64. Piña natural, mango, papaya (una rodaja de piña o 1/3 de mango/papaya)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
65. Fruta en almíbar: melocotón, piña, pera, macedonia (1 mitad o rodaja, 4-5 cuch.sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66. Aceitunas (un platito o tapa de 8-10 unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
67. Frutos secos: almendras, cacahuets, piñones, avellanas, nueces (1 puñado)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
68. Pan blanco (pieza pequeña para bocadillo, ¼ baguette o 2 rodajas de molde)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
69. Pan integral (pieza pequeña de bocadillo o 2 rodajas de molde)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
70. Palitos de pan, roscos, rosquilletas y similares (3-4 unidades o 1 rosquilla)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
71. Cereales desayuno normales o mezclas azucarados (3 cuch sopera o ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
72. Cereales desayuno con denominación ricos en fibra, menos azúcar (ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
73. Patatas fritas congeladas o tipo <i>McDonalds, Burger King</i> (1 ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
74. Patatas fritas caseras (1 ración o guarnición pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
75. Patatas cocidas, asadas en guisos, ensaladillas u otros platos (1/2 patata pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
76. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
77. Bolsa palomitas, cortezas maíz, conos, similares – <i>doritos, bocabits-</i> (bolsa pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Arroz cocinado ya sea en paella o en hervidos (1 plato pequeño o 4-5 cuch sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
79. Pastas: espaguetis, macarrones, fideos (caldo), lasaña, canelones (plato pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
80. Pizza (1 porción o ración pequeña)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

Los alimentos que suelen acompañar a platos como arroz, pastas, ensaladas y otros platos como por ejemplo la carne en lasañas o canelones, queso rallado añadido a pastas o ensaladas, etc. deberán contemplarse en su sección respectiva. Los platos de sopas o caldos en los que se usa arroz o fideos deberán considerarse como arroz o pasta.

VI. BOLLERÍA Y DULCES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
81. Galletas tipo María (1 galleta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
82. Galletas con chocolate (1 galleta doble rellena tipo <i>Oreo</i> o 1 envuelta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
83. Galletas o <i>cookies</i> integrales (1 galleta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
84. Magdalenas o bizcochos <u>comerciales</u> (una mediana o ¼ bizcocho)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
85. Croissant, ensaimada, <i>donuts</i> u otra bollería <u>comercial</u> sin relleno (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
86. <i>Bollicao</i> u otra bollería <u>comercial</u> con relleno crema o chocolate (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
87. Otro tipos de repostería <u>casera</u> : pasteles, tartas, (una unidad o porción mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
88. Chocolate, bombones y similares (2 bombones, barritas o pastillas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
89. Chocolate en polvo, <i>Cola-cao</i> y similares (1 cucharada postre colmada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
90. <i>Nocilla</i> o cremas de cacao similares (cucharada sopera o untada bocadillo)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
91. Caramelos y otras chucherías (2-3 unidades, 1 <i>chupa-chup</i> o 1 <i>flig-flag</i>)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
92. Mermeladas, miel (1 cucharada postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
93. Azúcar (ej. añadida en leche, yogur, postres, cola-cao, etc.) (1 cucharada postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

VII. ACEITES, GRASAS, SALSAS, CONDIMENTOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
94. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
95. Otros aceites vegetales (añadido en mesa): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
96. Mantequilla añadida al pan o a la comida (1 cuch. postre, <i>minibrick</i> o 2 untadas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
97. Margarina añadida a pan/comida (1 cuch-postre) <i>marca</i> _____	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
98. Mayonesa (o <i>alioli</i>) en ensalada, ensaladilla, carnes y otros platos (1 cuch. sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
99. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
100. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

VIII. BEBIDAS Y MISCELANEAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
101. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. <i>coca-cola, fanta</i>) (Uno pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
102. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. <i>coca-cola o pepsí light</i>) (Uno pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
103. Zumos de frutas envasado (1 vaso o envase tipo brick pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
104. Agua del grifo (1 vaso)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
105. Agua embotellada sin gas (1 vaso)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
¿Consume algún otro alimento al menos una vez a la semana?	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
_____	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
_____	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

SUPLEMENTOS

1. Durante el último año, ¿ha tomado suplementos de vitaminas o minerales?	Marca y presentación	Dosis semanal (unidad/sem)
a. Preparados de Calcio ① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	-----	-----
b. Suplementos ricos en fibra ① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	-----	-----
c. Multivitaminas ① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	-----	-----
d. Otros suplementos ① No ② Estacionalmente (3-6meses) ③ Regularmente	-----	-----

e. ¿Utiliza sal yodada normalmente para cocinar o aliñar? ① No ② Sí ③ No sabe Indicar la marca: -----

OTROS HÁBITOS DIETÉTICOS DEL NIÑO/A:

<p>2. ¿Ha seguido su hijo/a algún tipo de dieta en el último año? (Si responde NO pasar a pregunta 4)</p> <p>① No ② Sí ③ No sabe/No contesta</p> <p>3. ¿Podría indicar el motivo de seguir esta dieta? Puede marcar más de una respuesta</p> <p>① para controlar su peso (sobrepeso) ② para controlar su peso (delgadez) ③ por razones médicas</p> <p>¿cual? -----</p> <p>4. Respecto al tamaño de las porciones o cantidades que toma su hijo/a en las comidas habitualmente, ¿Cómo diría usted que son?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lácteos</th> <th>Carne</th> <th>Pescado</th> <th>F & V</th> <th>Dulces</th> <th>Pasta/arroz/Lequ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PEQUEÑA</td> <td>①</td> <td>②</td> <td>③</td> <td>④</td> <td>⑤</td> <td>⑥</td> </tr> <tr> <td>MEDIANA</td> <td>①</td> <td>②</td> <td>③</td> <td>④</td> <td>⑤</td> <td>⑥</td> </tr> <tr> <td>GRANDE</td> <td>①</td> <td>②</td> <td>③</td> <td>④</td> <td>⑤</td> <td>⑥</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. ¿Ha acudido su hijo/a al <u>comedor escolar</u> este último año?</p> <p>① No acude (si no acude, pasar a pregunta 7) ② <1 vez/sem ③ 1-3 veces/sem ④ 4-5 veces/sem ⑤ Ns/Nc</p> <p>6. ¿Conoce lo que come habitualmente su hijo/a en el <u>comedor escolar</u>?</p> <p>① No ② Sí, se lo pregunto a mi hijo/a ③ Sí, lo pregunto a los responsables del comedor escolar ④ Sí, me envían el menú escolar periódicamente ⑤ Ns/Nc</p> <p>7. Habitualmente, ¿cuántas veces a la semana toma en el colegio (dado por el comedor escolar) o en casa:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>comedor escolar</th> <th>casa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① Desayuno</td> <td> ___ veces/sem</td> <td> ___ veces/sem</td> </tr> <tr> <td>② Almuerzo (recreo)</td> <td> ___ veces/sem</td> <td> ___ veces/sem</td> </tr> <tr> <td>③ Comida medio día</td> <td> ___ veces/sem</td> <td> ___ veces/sem</td> </tr> <tr> <td>④ Merienda</td> <td> ___ veces/sem</td> <td> ___ veces/sem</td> </tr> <tr> <td>⑤ Cena</td> <td> ___ veces/sem</td> <td> ___ veces/sem</td> </tr> <tr> <td>⑥ "Pica algo"</td> <td> ___ veces/sem</td> <td> ___ veces/sem</td> </tr> </tbody> </table> <p>8. ¿Con qué frecuencia come o pica su hijo/a en restaurantes de COMIDA RAPIDA (FAST FOOD, McDonalds, Burger-King, etc.) alimentos como hamburguesas, patatas fritas, perritos (Frankfurt/hotdog), pizza, etc.?</p> <p>① 3 o más veces por semana. ② 2-3 veces por semana. ③ 1 vez por semana. ④ 1-3 veces al mes ⑤ Nunca ⑥ Ns/Nc</p> <p>9. ¿Con qué frecuencia come o pica su hijo/a en otros tipos de restaurantes?</p> <p>① 3 o más veces por semana. ② 2-3 veces por semana. ③ 1 vez por semana. ④ 1-3 veces al mes ⑤ Nunca ⑥ Ns/Nc</p>		Lácteos	Carne	Pescado	F & V	Dulces	Pasta/arroz/Lequ	PEQUEÑA	①	②	③	④	⑤	⑥	MEDIANA	①	②	③	④	⑤	⑥	GRANDE	①	②	③	④	⑤	⑥		comedor escolar	casa	① Desayuno	___ veces/sem	___ veces/sem	② Almuerzo (recreo)	___ veces/sem	___ veces/sem	③ Comida medio día	___ veces/sem	___ veces/sem	④ Merienda	___ veces/sem	___ veces/sem	⑤ Cena	___ veces/sem	___ veces/sem	⑥ "Pica algo"	___ veces/sem	___ veces/sem	<p>10. ¿Con qué frecuencia come comidas fritas?</p> <p>① A diario. ② 5-6 veces por semana. ③ 2-4 veces por semana. ④ 1 vez por semana. ⑤ Menos de 1 vez por semana ⑥ Ns/Nc</p> <p>11. ¿Con qué frecuencia mira la televisión o ve videos su hijo/a cuando hace una comida (desayuno, comida o cena,)?</p> <p>① Prácticamente siempre ② A menudo ③ A veces ④ Casi nunca o nunca ⑤ Ns/Nc</p> <p>12. ¿Cuándo come carne, cómo de hecha le gusta?</p> <p>① No come carne (pasar a pregunta 15) ② Cruda ③ Poco hecha ④ Hecha ⑤ Muy hecha. ⑥ Ns/Nc</p> <p>13. ¿Cuándo come carne, qué hace Vd. con la grasa visible?</p> <p>① Se la quita toda. ② Quita la mayoría. ③ Quita un poco. ④ No quita nada. ⑤ Ns/Nc</p> <p>14. ¿Cómo suele comer la carne</p> <p>① A la plancha. ② A la parrilla (grill) ③ Asada (horno) ④ Frita en aceite ⑤ Guisada ⑥ Ns/Nc</p> <p>15. ¿Qué clase de grasa o aceite suele usar en casa para:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mantequilla</th> <th>Margarina</th> <th>Ac.Oliva</th> <th>Ac.O.virgen</th> <th>Maiz/Girasol</th> <th>Mezcla Aceites</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALIÑAR</td> <td>①</td> <td>②</td> <td>③</td> <td>④</td> <td>⑤</td> <td>⑥</td> </tr> <tr> <td>COCINAR</td> <td>①</td> <td>②</td> <td>③</td> <td>④</td> <td>⑤</td> <td>⑥</td> </tr> <tr> <td>FREIR</td> <td>①</td> <td>②</td> <td>③</td> <td>④</td> <td>⑤</td> <td>⑥</td> </tr> </tbody> </table> <p>16. ¿Cómo describiría la salud de su hijo/a?</p> <p>① Muy buena. ② Buena ③ Regular ④ Mala ⑤ Muy mala ⑥ Ns/Nc</p> <p>17. ¿Qué diría usted sobre la <u>calidad</u> de la dieta de su hijo/a?</p> <p>① Muy buena. ② Buena ③ Regular ④ Mala ⑤ Muy mala ⑥ Ns/Nc</p> <p>18. ¿Qué diría usted sobre la <u>cantidad que suele comer</u> su hijo/a?</p> <p>① Come muy poco (deja mucho y/o muchas veces). ② Come poco (deja bastantes veces) ③ Come normal (deja a veces) ④ Come más de lo normal (deja rara vez) ⑤ Come demasiado (no deja nunca, repite) ⑥ Ns/Nc</p> <p>19. ¿Piensa usted que su hijo/a está...</p> <p>① Muy por debajo de su peso ② Ligeramente por debajo de su peso ③ En su peso correcto ④ Ligeramente por encima de su peso ⑤ Muy por encima de su peso ⑥ Ns/Nc</p>		Mantequilla	Margarina	Ac.Oliva	Ac.O.virgen	Maiz/Girasol	Mezcla Aceites	ALIÑAR	①	②	③	④	⑤	⑥	COCINAR	①	②	③	④	⑤	⑥	FREIR	①	②	③	④	⑤	⑥
	Lácteos	Carne	Pescado	F & V	Dulces	Pasta/arroz/Lequ																																																																								
PEQUEÑA	①	②	③	④	⑤	⑥																																																																								
MEDIANA	①	②	③	④	⑤	⑥																																																																								
GRANDE	①	②	③	④	⑤	⑥																																																																								
	comedor escolar	casa																																																																												
① Desayuno	___ veces/sem	___ veces/sem																																																																												
② Almuerzo (recreo)	___ veces/sem	___ veces/sem																																																																												
③ Comida medio día	___ veces/sem	___ veces/sem																																																																												
④ Merienda	___ veces/sem	___ veces/sem																																																																												
⑤ Cena	___ veces/sem	___ veces/sem																																																																												
⑥ "Pica algo"	___ veces/sem	___ veces/sem																																																																												
	Mantequilla	Margarina	Ac.Oliva	Ac.O.virgen	Maiz/Girasol	Mezcla Aceites																																																																								
ALIÑAR	①	②	③	④	⑤	⑥																																																																								
COCINAR	①	②	③	④	⑤	⑥																																																																								
FREIR	①	②	③	④	⑤	⑥																																																																								

ACTIVIDAD FISICA Y EJERCICIO DEL NIÑO/A (referida al último año)

1. ¿Cuántas horas al día suele dormir su hijo/a, incluida la siesta? _____ horas

2. ¿Cuántos minutos de siesta suele dormir al día? _____ min

3. ¿Cuántas horas ve su hijo/a la televisión/videos al día?

a - Durante la semana:

- ① Nunca o casi nunca
- ② Menos de 1/2 hora al día
- ③ Entre ½ y <1 hora / día
- ④ Aprox. 1 hora / día
- ⑤ 2 horas / día
- ⑥ 3 horas / día
- ⑦ 4 o más horas / día

b - Fin de semana:

- ① Nunca o casi nunca
- ② Menos de 1/2 hora al día
- ③ Entre ½ a <1 hora / día
- ④ Aprox. 1 hora / día
- ⑤ 2 horas / día
- ⑥ 3 horas / día
- ⑦ 4 o más horas / día

4. ¿Cuánto tiempo suele pasar su hijo en el colegio o la guardería al día? _____ horas

5. Fuera del colegio, ¿cuánto tiempo dedica su hijo/a al día a otros juegos o actividades sedentarios (ej puzzles, leer, muñecas/juegos, deberes, etc.)? (Excluir televisión/videos y Wii-sports).

c - Durante la semana:

- ① Casi nunca
- ② Aprox. 1 hora / día
- ③ Aprox. 2 hora / día
- ④ Aprox. 3 hora / día
- ⑤ Aprox. 4 hora / día
- ⑥ Aprox. 5 hora / día
- ⑦ 6+ horas / día

d - Fines de semana:

- ① Casi nunca
- ② Aprox. 1 hora / día
- ③ Aprox. 2 hora / día
- ④ Aprox. 3 hora / día
- ⑤ Aprox. 4 hora / día
- ⑥ Aprox. 5 hora / día
- ⑦ 6+ horas / día

6. ¿Cómo suele su hijo/a ir al o volver del colegio?

- ① Caminando _____ min/día (ir _____ volver _____)
- ① En coche/taxi/Bus _____ min/día (ir _____ volver _____)
- ① En tren/metro/tranvía _____ min/día (ir _____ volver _____)
- ① En bicicleta _____ min/día (ir _____ volver _____)
- ① En motocicleta _____ min/día (ir _____ volver _____)

7. ¿Cuánto tiempo suele hacer actividades físicas durante el horario escolar? Incluir piscina y jugando en el patio.

Día	Horas					Minutos	
Lunes	0	1	2	3	4	0	30
Martes	0	1	2	3	4	0	30
Miércoles	0	1	2	3	4	0	30
Jueves	0	1	2	3	4	0	30
Viernes	0	1	2	3	4	0	30

8. ¿Cuánto tiempo suele hacer de actividad física EXTRA ESCOLAR ORGANIZADA (Ej clase de baile/natación/etc) o NO-ORGANIZADA como jugar en patio/parque, ir en bici/scooter, correr, saltar, patinar, nadar, gimnasia, etc. (Excluir Wii y el viaje al colegio).

Día	Actividad(es)	Horas					Mins	
Ejemplo1	Clase natación 30m	✓	1	2	3	4	0	✓
Ejemplo2	Bici 30m / jugar p infantil 30m	0	✓	2	3	4	0	30
Lunes		0	1	2	3	4	0	30
Martes		0	1	2	3	4	0	30
Miércoles		0	1	2	3	4	0	30
Jueves		0	1	2	3	4	0	30
Viernes		0	1	2	3	4	0	30
Sábado		0	1	2	3	4	0	30
Domingo		0	1	2	3	4	0	30

9. ¿Dónde suele ir a jugar al aire libre?

	Entre semana	Fines de semana
Parque infantil	①	①
Calle peatonal	②	②
Patio o terraza de la casa	③	③
Otro parque (no-infantil)	④	④
Otro (especificar) _____	⑤	⑤

10. A que distancia de su casa está este lugar de juego?

- ① Andando _____ minutos
- ② En coche o bus _____ minutos
- ③ En bici _____ minutos
- ④ En casa _____ minutos
- ⑤ Otro (especificar) _____ minutos

11. ¿Cual es el deporte/actividad más común de su hijo?

- ① Bicicleta/tricicleta/scooter
- ② Fútbol
- ③ Correr/saltar
- ④ Natación
- ⑤ Otro (especificar) _____

12. Globalmente, considerando toda su actividad física (AF): ¿cómo considera usted a su hijo/a?

- ① **Sedentario/a:** sentado casi siempre, sin práctica de AF o deportes, bajo cuidados.
- ② **Poco activo/a:** actividades sentadas, escasa AF o deportes
- ③ **Moderadamente activo/a:** poco tiempo sentado, ligera AF o deportes.
- ④ **Bastante activo/a:** casi siempre de pie, frecuente AF o deportes.
- ⑤ **Muy activo/a:** siempre de pie/moviéndose, intensa AF o deportes a diario)
- ⑥ No sabe / no contesta

(relativa a madre y padre)

13. Considerando toda la actividad física habitual en el trabajo u ocupación principal, en el hogar y el tiempo libre: ¿cómo se considera usted su actividad y la de su pareja en la actualidad?

	madre	padre
① Muy ligera o Sedentario/a	_____	_____
② Ligera o poco activo/a	_____	_____
③ Moderadamente activo/a	_____	_____
④ Bastante activo/a:	_____	_____
⑤ Muy activo/a:	_____	_____
⑥ No sabe / no contesta	_____	_____

MEDIO-AMBIENTE ALIMENTARIA

1. En los últimos 12 meses, si ha cambiado su compra de alimentación (ej debido a precios, disponibilidad de tiempo o de alimentos) ¿cuales son los 2 factores más importantes que han influido estos cambios?

No ha cambiado la compra (ir a pregunta 2) _____

Primer factor:

- ① Precio de la alimentación
 - ② Disponibilidad de la alimentación
 - ③ Disponibilidad de tiempo
 - ④ Otra (especificar)
-

Segundo factor:

- ① Precio de la alimentación
 - ② Disponibilidad de la alimentación
 - ③ Disponibilidad de tiempo
 - ④ Otra (especificar)
-

2. ¿Cómo ha cambiado la compra de los siguientes tipos de alimentos para su familia?

Frutas	① Aumentado cantidad	② Disminuido cantidad	③ Mayor diversidad	④ Menor diversidad	⑤ Ningún cambio
Verduras	① Aumentado cantidad	② Disminuido cantidad	③ Mayor diversidad	④ Menor diversidad	⑤ Ningún cambio
Pescado	① Aumentado cantidad	② Disminuido cantidad	③ Mayor diversidad	④ Menor diversidad	⑤ Ningún cambio
Carnes	① Aumentado cantidad	② Disminuido cantidad	③ Mayor diversidad	④ Menor diversidad	⑤ Ningún cambio
Lácteos	① Aumentado cantidad	② Disminuido cantidad	③ Mayor diversidad	④ Menor diversidad	⑤ Ningún cambio
Comidas preparadas (pizza, lasaña, etc)	① Aumentado cantd	② Disminuido cantd	③ Mayor diversidad	④ Menor diversidad	⑤ Ningun cambio

3. ¿Pide su hijo/a alimentos/bebidas que se ve en anuncios de la tele? ① Si, a menudo ___ ② Si a veces ___ ③ Nunca ___ ④ Ns/Nc ___

4. ¿Cuáles son los 2 ítems que más frecuentemente pide su hijo/a (indicar ranking)?

1. Patatas chips, cortezas o parecidos	①	②
2. Hamburguesas o pizzas	①	②
3. Caramelos, golosinas	①	②
4. Yogur o petit suisse	①	②
5. Bollería o galletas	①	②
6. Flan, pudín, natilla, helados o similares	①	②
7. Fruta	①	②
8. Otro alimento (especificar) _____	①	②
9. Refrescos (colas, fanta etc)	①	②
10. Zumos envasados	①	②
11. Agua	①	②
12. Leche	①	②
13. Otras bebidas lácteas	①	②
14. Otra bebida (especificar) _____	①	②

Preguntas sobre consumo de alimentos y bebidas potencialmente con contaminantes (ej. Bisfenol A).

5. ¿Con qué frecuencia consume su hijo/a comidas guardadas en recipientes de plástico (taperware)?

- ① diariamente
- ② 4-6 veces por semana.
- ③ 2-3 veces por semana.
- ④ 1 vez por semana.
- ⑤ 1-3 veces al mes
- ⑥ Nunca (opasar a pregunta 4) ⑦ Ns/Nc

6. Cuando su hijo come la comida que le prepara en el taperware u otros recipientes de plástico, antes de consumirla suele:

- ① Calentarla mucho y dejarla enfriar para luego comer.
- ② Calentarla un poquito.
- ③ No la calienta ④ Ns/Nc

7. ¿Con qué frecuencia consume su hijo/a alimentos o refrescos enlatados, como conservas de atún, maíz, latas de refresco, etc.?

- ① diariamente
- ② 4-6 veces por semana.
- ③ 2-3 veces por semana.
- ④ 1 vez por semana.
- ⑤ 1-3 veces al mes
- ⑥ Nunca (opasar a pregunta 4) ⑦ Ns/Nc

8. ¿Con qué frecuencia consume su hijo/a alimentos envasados en plásticos, como fiambres, quesos, verduras, etc.?

- ① diariamente
- ② 4-6 veces por semana.
- ③ 2-3 veces por semana.
- ④ 1 vez por semana.
- ⑤ 1-3 veces al mes
- ⑥ Nunca (opasar a pregunta 4) ⑦ Ns/Nc

Glosario de abreviaturas y acrónimos

AMPA	Automedida domiciliar de la Presión Arterial
AVAD	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFA	Cuestionario de Frecuencia Alimentaria
DHA	Ácido docosapentanoico
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EPA	Ácido eicosapentanoico
FAO	Federación de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
Hg	Mercurio
HTA	Hipertensión Arterial
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
INMA	Infancia y Medio Ambiente
IMC	Índice de Masa Corporal
LOQ	Límite de cuantificación
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 24 horas
MAPE	Minería aurífera artesanal y a pequeña escala
MeHg	Metilmercurio
MG	Media Geométrica
MOOSE	(<i>Guía MOOSE</i>) Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology
N	Tamaño de la muestra
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de posibilidades (<i>Odds Ratio</i>)
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAD1	Primera medida válida de Presión Arterial Diastólica
PAD2	Segunda medida válida de Presión Arterial Diastólica
PAD3	Tercera medida válida de Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAS1	Primera medida válida de Presión Arterial Sistólica

PAS2	Segunda medida válida de Presión Arterial Sistólica
PAS3	Tercera medida válida de Presión Arterial Sistólica
PCBs	Bifenilos policlorados
PIR	Razón ingresos familiares / pobreza
PNUMA	Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (<i>en inglés, UNEP</i>)
PRISMA	(<i>Declaración PRISMA</i>) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUFA	Ácido graso poliinsaturado
PTWI	Ingesta semanal tolerable provisional
RfD	Dosis de referencia
STROBE	(<i>Declaración STROBE</i>) Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
T-Hg	Mercurio total
TWI	Ingesta semanal tolerable
UNEP	United Nations Environment Programme (<i>en español, PNUMA</i>)
US EPA	Agencia para la Protección del Medio Ambiente (Estados Unidos de América)
β	(Beta) Coeficiente de Regresión