



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS**  
**SOCIOSANITARIAS**

Elementos Inorgánicos y Compuestos  
Perfluorados en Leche Materna de Mujeres  
Residentes en Zona Industrial/Minera y en  
Zona Agrícola de la Región de Murcia

**D<sup>a</sup> Sandra Jiménez Rejón**

2015





**ELEMENTOS INORGÁNICOS Y COMPUESTOS PERFLUORADOS EN  
LECHE MATERNA DE MUJERES RESIDENTES EN ZONA  
INDUSTRIAL/MINERA Y EN ZONA AGRÍCOLA DE LA REGIÓN DE  
MURCIA.**

Tesis para optar al grado de Doctor

Presentada por:

**Sandra Jiménez Rejón**

Dirigida por:

Prof. Dr. Dña. María Dolores Pérez Cárceles

Prof. D. Miguel Motas Guzmán

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Departamento de Ciencias Sociosanitarias

Facultad de Medicina

Murcia 2015



“En el corazón de todos los  
inviernos vive una primavera  
palpitante, y detrás de cada  
noche, viene una aurora  
sonriente.”

Khalil Gibran



## AGRADECIMIENTOS

Tras estos años de trabajo llegó el final del proyecto que con tanta ilusión empecé, por eso quisiera agradecer a todos aquellos que me habéis ayudado de uno u otro modo.

En primer lugar a mis directores de tesis M<sup>a</sup> Dolores Pérez Cárceles y Miguel Motas Guzmán por vuestra ayuda y colaboración sin la cual esto no hubiera sido posible. Gracias por ese gran esfuerzo final para que pudiera acabar a tiempo.

A Magdalena Vázquez del SAIT, UPCT y M<sup>a</sup> José Gabaldón del SAI, UMU por su eficacia y ayuda desinteresada.

A mis compañeros y amigos del centro, en especial a Mayte Fábrega y Javier Miras, muchas gracias compis, es un placer teneros a mi lado.

A todas las madres de mi Centro de Salud que tanto me habéis ayudado sacando tiempo y cediendo la leche de vuestros hijos para colaborar en lo que hiciera falta, gracias.

Al grupo de lactancia de Cartagena y Mar Menor “lactancia madre a madre” y en especial a Montse Martínez, María Yedra y María Rendo porque sin vuestro apoyo esto no hubiera sido posible, gracias de corazón.

A mis amigas Elena Padilla, gracias por tantos años de amistad incondicional, Ester Fernández, gracias por tu ayuda, M<sup>a</sup> Carmen, Salo, Lou, Mariajo, Emi, Isa, Silvia, Elisa, Vero y Lourdes, Cristina, M<sup>a</sup> Mar, Maleni, Mati, Valle, Laura, María, Elena García-Estan, Ana, Alicia, Paula, Ester Peñalver, Ester Garrote, Esperanza, mi compañera de fatigas de tesis Fátima y mi amigo Fran, gracias por vuestras risas, vuestros consejos y vuestro apoyo,

A mi padre Enrique porque me enseñó el amor por la ciencia, la investigación, al esfuerzo, la superación, la integridad, el amor infinito a su tierra Gor y a los suyos y a tantos paseos por el monte. Gracias papá, se lo mucho que te hubiera gustado apoyarme y ayudarme con esta tesis, pero lo has hecho desde la distancia.

A mi madre Rosa... ¿y a ti qué puedo decirte? Sin ti, esto no hubiera sido posible y nunca podré agradecerte tantas y tantas cosas. Gracias.

A mi hermano Fernando y a Alexandra por todo su apoyo. A María Belén por tu ayuda.

A mi marido, gracias por toda la ayuda. A mis hijos, a los que les he robado parte de ese tiempo que les dedico, preparando esta tesis.

A toda mi familia política y no política, primos, tíos, sobrinos, gracias por estar ahí en los momentos más difíciles y por esas tapitas granáinas que tanto he necesitado para coger fuerzas.

Muchas gracias a todos.



A mi padre, Enrique Gonzalo  
Jiménez Gómez



## RESUMEN

### Introducción

La lactancia materna constituye el alimento ideal para el niño, de manera exclusiva durante los primeros seis meses de vida y más allá de estos meses junto con el resto de alimentos. Los beneficios para el menor son innumerables, pero también lo son para la madre y el medio ambiente. Sin embargo, la leche también constituye un vehículo para el paso de sustancias tóxicas al niño.

Las características y antecedentes de la zona minera e industrial de Cartagena y alrededores, ponen de manifiesto la elevada contaminación existente con cifras superiores a las permitidas por la OMS, teniendo una morbilidad y mortalidad aumentada según distintos estudios.

El objetivo general del presente estudio fue evaluar los niveles de distintos elementos inorgánicos y compuestos perfluorados en leche materna de mujeres residentes en una zona industrial/minera y en una zona agrícola de la Región de Murcia.

### Material y métodos

Estudio prospectivo transversal doble ciego. Se recogieron 77 muestras de leche de madres residentes en dos zonas, una minera e industrial y otra agrícola. Se realizó una encuesta para cada participante acerca de las características del niño y de la madre, alimentación y hábitos maternos. Las muestras de elementos inorgánicos se analizaron tras ser congeladas mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) y los compuestos perfluorados mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas con ionización por electrospray (HPLC-MS). Los elementos inorgánicos tóxicos seleccionados fueron plomo, cadmio, mercurio, arsénico, zinc, cobre, aluminio, cromo, níquel, manganeso, hierro y selenio, mientras que los compuestos perfluorados estudiados fueron PFOA, PFNA, PFDA, PFDoDA y PFUnDA.

---

## Resultados

Los resultados obtenidos tuvieron en todos los casos y en proporciones variables dependiendo del compuesto, niveles superiores a los recomendados por organismos internacionales como la OMS (Organización Mundial de la Salud) excepto para los compuestos perfluorados (PFC's). Existieron distintas correlaciones entre las que destacan, la edad materna que se correlacionó positivamente con los niveles de aluminio en leche, los años viviendo en una zona industrial/minera que se correlacionaron positivamente con los niveles de níquel y negativamente con los niveles de zinc y la lactancia materna exclusiva que se asoció positivamente con los niveles de manganeso y negativamente con los niveles de arsénico y cadmio en leche de las madres participantes. La edad del niño se correlacionó negativamente con los niveles de zinc y cadmio en leche materna, el peso al nacer del niño se correlacionó negativamente con el nivel de arsénico y el peso actual del menor se correlacionó negativamente con los niveles de cadmio y cobre en leche. La cantidad de agua consumida por la madre se asoció positivamente con los niveles de aluminio y plomo en la leche materna, ser madre vegetariana se asoció con niveles mayores de plomo, arsénico, cadmio y manganeso en leche y las madres con alto consumo de fruta presentaron mayores niveles de cobre en su leche. El hábito tabáquico se asoció con niveles de cadmio en leche materna más elevados.

Entre otras asociaciones, el número de meses que la madre proporcionó lactancia materna incluyendo los meses de lactancia en hijos anteriores, se correlacionaron negativamente con los niveles de PFOA, los niveles de PFNA y PFUnDA en leche se correlacionaron negativamente con el consumo de lácteos con grasa y los niveles de PFUnDA fueron significativamente superiores en los vegetarianos que en los no vegetarianos. El consumo materno de pescado blanco se asoció positivamente con el nivel de PFOA en leche materna.

El ser madre añosa, ser primípara, la menor edad del niño, residir durante más años en una región industrial/minera, el alto consumo de ciertos alimentos o hábitos como el tabaco rico en cadmio se asociaron a mayor nivel de distintas sustancias tóxicas en leche materna, apoyando así la teoría de la bioacumulación y el paso de contaminantes de la madre al hijo.

---

## **Conclusiones**

Los niveles medios y/o niveles máximos de los distintos elementos inorgánicos analizados en leche materna del presente estudio, superaron en todos los casos, las concentraciones recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y otros organismos internacionales, pudiendo constituir un elevado riesgo para la población, en especial las madres gestantes y sus hijos.

Se detectaron niveles de distintos compuestos perfluorados (PFC's) en la leche de las madres estudiadas, siendo el nivel de ácido perfluorooctanoico (PFOA) inferior a las concentraciones máximas tolerables emitidas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)

La lactancia materna constituye un mecanismo útil y no invasivo de monitorización de contaminantes, tales como los elementos inorgánicos y los compuestos perfluorados, importante en aquellas zonas contaminadas por residuos industriales y mineros como la presente en la región de Murcia.

Aumentar los beneficios de la lactancia supone minimizar la exposición de la madre y del recién nacido a los contaminantes ambientales, de este modo, las acciones deberían ir dirigidas a su reducción y control por parte de las autoridades competentes, así como limitar ciertos hábitos y alimentos no recomendables por su alto contenido en sustancias tóxicas.

---



---

**ÍNDICE**

	<b>Página</b>
<b>1-INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Características generales de la leche materna.....	3
1.1.1 Lactogénesis.....	3
1.1.2 Etapas de la leche materna.....	4
1.1.2.1. Prealostro.....	5
1.1.2.2 Calostro.....	5
1.1.2.3 Leche de transición.....	5
1.1.2.4 Leche madura.....	6
1.2 Beneficios de la leche materna.....	10
1.2.1 Beneficios para el niño.....	10
1.3 Características de Cartagena, La Unión y bahía de Portmán.....	15
1.3.1 Cartagena.....	15
1.3.2 Bahía de Portmán.....	19
1.3.3 La Unión y Sierra minera de Cartagena-La Unión.....	22
1.4 Problemática ambiental de los residuos mineros de la sierra de Cartagena-La Unión.....	24
1.5 Contaminantes objeto de estudio.....	26
1.5.1 Metales pesados.....	26
1.5.1.1 Cobre.....	27
1.5.1.2 Zinc.....	29
1.5.1.3 Mercurio.....	31
1.5.1.4 Cadmio.....	36
1.5.1.5 Plomo.....	40
1.5.2 Elemento no metálico: Arsénico.....	44
1.5.3 Metales ligeros.....	48
1.5.3.1 Aluminio.....	48
1.5.4 Oligoelementos.....	50
1.5.4.1 Cromo.....	50
1.5.4.2 Manganeso.....	53

1.5.4.3 Hierro.....	56
1.5.4.4 Níquel.....	60
1.5.4.5 Selenio.....	62
1.6 Compuestos organicos.....	65
1.7 PFC's.....	70
1.7.1 Ácido perfluorooctanoico (PFOA).....	72
<b>2-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>75</b>
2.1 Justificación.....	77
2.2 Objetivos.....	80
<b>3-MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>83</b>
3.1 Tipo de estudio.....	83
3.2 Emplazamiento.....	83
3.3 Periodo de estudio.....	83
3.4 Muestras objeto de estudio.....	83
3.4.1 Criterios de inclusión.....	83
3.4.2 Criterios de exclusión.....	84
3.5 Metodología en el manejo de la muestra.....	84
3.6 Variables de la encuesta.....	85
3.6.1 Variables del estudio relacionadas con las características maternas.....	85
3.6.2 Variables del estudio relacionadas con las características del niño.....	85
3.6.3 Variables del estudio relacionadas con la alimentación materna.	86
3.6.4 Variables del estudio relacionadas con el consumo o la exposición a tóxicos.....	88
3.7 Metodología analítica.....	89
3.7.1 Elementos inorgánicos.....	89
3.7.2 Compuestos perfluorados.....	93
3.8 Análisis estadístico.....	95
3.8.1 Análisis descriptivo.....	95
3.8.2 Análisis inferencial.....	95
3.9 Aspectos éticos y legales.....	96
<b>4-RESULTADOS.....</b>	<b>97</b>



---

4.1	Análisis descriptivo.....	99
4.1.1	Análisis descriptivo de las características de las madres.....	99
4.1.2	Análisis descriptivo de las características de los niños.....	100
4.1.3	Análisis descriptivo de la alimentación de la madre.....	100
4.1.4	Análisis descriptivo de los hábitos tóxicos maternos.....	103
4.1.5	Análisis descriptivo de la exposición materna a tóxicos.....	103
4.1.6.	Análisis descriptivo de elementos inorgánicos en la leche materna.....	104
4.1.7.	Análisis descriptivo de compuestos perfluorados (PFC's) en la leche materna.....	106
4.2	Análisis bivalente de elementos inorgánicos.....	107
4.2.1	Análisis estadístico de correlación entre las concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna y las características de las madres.....	107
4.2.2	Análisis estadístico de correlación entre la concentración de elementos inorgánicos en leche materna y las características del niño.....	116
4.2.3	Análisis estadístico de correlación entre la concentración de elementos inorgánicos en leche materna y la alimentación de las madres.....	118
4.2.4	Análisis estadístico de correlación entre la concentración de elementos inorgánicos en leche materna y el consumo o exposición materna a tóxicos.....	128
4.2.5	Análisis de correlación de los elementos inorgánicos entre sí.....	136
4.3	Análisis bivalente de compuestos perfluorados (PFC's).....	138
4.3.1	Análisis estadístico de correlación entre los compuestos perfluorados (PFC's) y las características de la madre.....	138
4.3.2	Análisis estadístico de correlación entre los compuestos perfluorados (PFC's) y las características del niño.....	142
4.3.3	Análisis estadístico de correlación entre los compuestos perfluorados (PFC's) y la alimentación de las madres.....	144
4.3.4	Análisis estadístico de correlación entre los compuestos	148

perfluorados (PFC's) y el consumo o la exposición materna a tóxicos	
4.3.5 Correlación entre los distintos compuestos perfluorados (PFC's) entre sí.....	151
<b>5-DISCUSIÓN.....</b>	<b>153</b>
5.1 Plomo.....	155
5.1.1 Características de la madre.....	158
5.1.2 Características del niño.....	160
5.1.3 Alimentación de la madre.....	160
5.1.4 Hábitos de la madre.....	163
5.1.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	163
5.2 Cadmio.....	163
5.2.1 Características de la madre.....	166
5.2.2 Características del niño.....	167
5.2.3 Alimentación de la madre.....	168
5.2.4 Hábitos de la madre.....	168
5.2.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	169
5.3 Mercurio.....	169
5.3.1 Características de la madre.....	172
5.3.2 Características del niño.....	173
5.3.3 Alimentación de la madre.....	174
5.3.4 Hábitos de la madre.....	174
5.3.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	174
5.4 Cobre.....	174
5.4.1 Características de la madre.....	178
5.4.2 Características del niño.....	179
5.4.3 Alimentación de la madre.....	180
5.4.4 Hábitos de la madre.....	180
5.4.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	181
5.5 Zinc.....	181
5.5.1 Características de la madre.....	183
5.5.2 Características del niño.....	185
5.5.3 Alimentación de la madre.....	185
5.5.4 Hábitos de la madre.....	186

---

5.5.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	186
5.6 Arsénico.....	186
5.6.1 Características de la madre.....	188
5.6.2 Características del niño.....	189
5.6.3 Alimentación de la madre.....	189
5.6.4 Hábitos de la madre.....	190
5.6.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	191
5.7 Hierro.....	191
5.7.1 Características de la madre.....	193
5.7.2 Características del niño.....	193
5.7.3 Alimentación de la madre.....	194
5.7.4 Hábitos de la madre.....	194
5.7.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	195
5.8 Aluminio.....	195
5.8.1 Características de la madre.....	197
5.8.2 Características del niño.....	197
5.8.3 Alimentación de la madre.....	198
5.8.4 Hábitos de la madre.....	198
5.8.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	198
5.9 Níquel.....	199
5.9.1 Características de la madre.....	201
5.9.2 Características del niño.....	202
5.9.3 Alimentación de la madre.....	202
5.9.4 Hábitos de la madre.....	202
5.9.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	202
5.10 Cromo.....	202
5.10.1 Características de la madre.....	205
5.10.2 Características del niño.....	205
5.10.3 Alimentación de la madre.....	205
5.10.4 Hábitos de la madre.....	206
5.10.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	206
5.11 Selenio.....	206
5.11.1 Características de la madre.....	209

5.11.2 Características del niño.....	209
5.11.3 Alimentación de la madre.....	210
5.11.4 Hábitos de la madre.....	210
5.11.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	210
5.12 Manganeseo.....	211
5.12.1 Características de la madre.....	213
5.12.2 Características del niño.....	213
5.12.3 Alimentación de la madre.....	213
5.12.4 Hábitos de la madre.....	214
5.12.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos.....	214
5.13 Compuestos perfluorados o PFC´s.....	214
5.13.1 Características de la madre.....	217
5.13.2 Características del niño.....	218
5.13.3 Alimentación de la madre.....	219
5.13.4 Hábitos de la madre.....	220
5.13.5 Correlaciones de PFC´s entre sí.....	220
6-CONCLUSIONES.....	223
7-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	227

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Componentes del calostro y la leche madura.....	8
<b>Tabla 2.</b> Componentes de la leche materna de prematuros y a término .....	9
<b>Tabla 3.</b> Principales minas de la Sierra de Cartagena según los datos de Peñarroya-España.....	16
<b>Tabla 4.</b> Listado de los distintos compuestos perfluorados y abreviaturas.....	71
<b>Tabla 5.</b> Características del Microondas Mileston (Modelo Ethos Sel.) y programa “organic up 0.4”.....	90
<b>Tabla 6.</b> Características del equipo ICP-MS Agilent 7500 ce.....	91
<b>Tabla 7.</b> Características de las madres.....	99
<b>Tabla 8.</b> Características de los niños.....	100
<b>Tabla 9.</b> Análisis descriptivo de la alimentación materna.....	101
<b>Tabla 10.</b> Análisis descriptivo de los hábitos tóxicos maternos.....	103
<b>Tabla 11.</b> Análisis descriptivo de la exposición materna a tóxicos.....	104
<b>Tabla 12.</b> Análisis descriptivo de elementos inorgánicos.....	105
<b>Tabla 13.</b> Análisis descriptivo de compuestos perfluorados.....	106
<b>Tabla 14.</b> Correlaciones entre elementos inorgánicos y. edad, peso, talla e IMC maternos.....	108
<b>Tabla 15.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna según la condición de ser o no ama de casa.....	109
<b>Tabla 16.</b> Correlación de elementos inorgánicos en leche materna con el número de hijos.....	110
<b>Tabla 17.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. lugar de residencia en los últimos 5 años.....	111
<b>Tabla 18.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. años viviendo en zona industrial/minera.....	113
<b>Tabla 19.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) vs. total de meses de lactancia materna incluido en hijos anteriores.....	114
<b>Tabla 20.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna	

vs. lactancia materna exclusiva.....	115
<b>Tabla 21.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. sexo del niño.....	116
<b>Tabla 22.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. edad, peso al nacer y actual del niño.....	114
<b>Tabla 23.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. cantidad de agua ingerida por la madre.....	118
<b>Tabla 24.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. consumo materno de comida ecológica.....	120
<b>Tabla 25.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. tipo de lácteos consumidos por la madre.....	121
<b>Tabla 26.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. frecuencia del consumo materno de lácteos.....	122
<b>Tabla 27.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. condición de ser madre vegetariana.....	123
<b>Tabla 28.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. consumo materno de pescado.....	124
<b>Tabla 29.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. consumo materno de fruta.....	126
<b>Tabla 30.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. consumo materno de suplementos vitamínicos.....	127
<b>Tabla 31.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. consumo materno de suplementos de hierro.....	128
<b>Tabla 32.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche de materna vs. consumo materno de tabaco.....	129
<b>Tabla 33.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. consumo materno de alcohol.....	130
<b>Tabla 34.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. exposición laboral materna a tóxicos.....	131
<b>Tabla 35.</b> . Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. uso materno de papel de aluminio.....	132
<b>Tabla 36.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs. uso materno de film transparente de plástico.....	133
<b>Tabla 37.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos (µg/l) en leche materna vs.	

---

adquisición de coche nuevo.....	134
<b>Tabla 38.</b> Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. adquisición de tapicería nueva.....	135
<b>Tabla 39</b> Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. uso materno de teflón.....	135
<b>Tabla 40.</b> Correlaciones entre los distintos elementos inorgánicos.....	137
<b>Tabla 41.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. edad, peso actual, talla e IMC maternos.....	138
<b>Tabla 42.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. pérdida de más de 5 kilogramos de peso materno tras el parto.....	139
<b>Tabla 43.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs estudios de la madre.....	139
<b>Tabla 44.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. número de hijos.....	140
<b>Tabla 45.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. lugar de residencia los últimos 5 años.....	141
<b>Tabla 46.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. lactancia materna en hijos anteriores.....	141
<b>Tabla 47.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. lactancia materna exclusiva.....	142
<b>Tabla 48.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. edad, peso al nacer y peso actual del niño.....	143
<b>Tabla 49.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. sexo del niño.....	143
<b>Tabla 50.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. tipo de agua.....	144
<b>Tabla 51.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de lácteos.....	145
<b>Tabla 52.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. ser vegetariano.....	145
<b>Tabla 53.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de pescado blanco.....	146
<b>Tabla 54.</b> Concentraciones de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de suplementos vitamínicos.....	147

<b>Tabla 55.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. consumo materno de suplementos de hierro.....	148
<b>Tabla 56.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. consumo de tabaco.....	148
<b>Tabla 57.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. exposición laboral a tóxicos.....	149
<b>Tabla 58.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. uso de film transparente.....	149
<b>Tabla 59.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. uso papel de aluminio en leche materna.....	150
<b>Tabla 60.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. adquisición de coche nuevo.....	150
<b>Tabla 61.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. adquisición de tapicería nueva.....	151
<b>Tabla 62.</b> Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. uso de teflón.....	151
<b>Tabla 63.</b> Correlaciones entre PFC.....	152
<b>Tabla 64.</b> Niveles de plomo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	156
<b>Tabla 65.</b> Niveles de cadmio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	164
<b>Tabla 66.</b> Niveles de mercurio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	170
<b>Tabla 67.</b> Niveles de cobre ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	176
<b>Tabla 68.</b> Niveles de zinc ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	181
<b>Tabla 69.</b> Niveles de arsénico ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	187
<b>Tabla 70.</b> Niveles de hierro ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	191
<b>Tabla 71.</b> Niveles de aluminio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	195
<b>Tabla 72.</b> Niveles de níquel ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	199



<b>Tabla 73.</b> Niveles de cromo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	203
<b>Tabla 74.</b> Niveles de selenio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	207
<b>Tabla 75.</b> Niveles de manganeso ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	211
<b>Tabla 76.</b> Niveles de PFC's ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países.....	215



---

**LISTADO DE FIGURAS**

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Suelo de la antigua fábrica de Potasas, Cartagena 2014.....	18
<b>Figura 2.</b> Valle de Escombreras.....	19
<b>Figura 3.</b> Descarga de residuos del lavadero Roberto en la bahía de Portmán en la década de los 80.....	20
<b>Figura 4.</b> Bahía de Portmán.....	21
<b>Figura 5.</b> La bahía de Portmán en el año 1900 y 2007 .....	22
<b>Figura 6.</b> Anillo de Kayser-Fleischer.....	29
<b>Figura 7.</b> Acrodermatitis enteropática.....	31
<b>Figura 8.</b> Enfermedad de itaí-itaí.....	40
<b>Figura 9.</b> Ribete de Burton.....	44
<b>Figura 10.</b> Hiperpigmentación en hemocromatosis.....	59
<b>Figura 11.</b> Proceso de digestión en microondas.....	90
<b>Figura 12.</b> ICP-MS Agilent 7500ce.....	91
<b>Figura 13.</b> Purificador de agua Milli-Q.....	92
<b>Figura 14.</b> Medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de distintos elementos inorgánicos en leche materna.....	105
<b>Figura 15.</b> Medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de distintos elementos inorgánicos en leche materna.....	106
<b>Figura 16.</b> Concentraciones medias ( $\text{ng/l}$ ) de PFC's en leche materna.....	107
<b>Figura 17.</b> Niveles máximos ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en zona industrial/minera frente a niveles máximos en zona agrícola.....	111
<b>Figura 18.</b> Niveles máximos ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en zona industrial/minera frente a niveles máximos en zona agrícola.....	112
<b>Figura 19.</b> Niveles máximos ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en zona industrial/minera frente a niveles máximos en zona agrícola.....	112
<b>Figura 20.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en leche materna de mujeres según den lactancia materna exclusiva o mixta.....	115
<b>Figura 21.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de zinc en leche materna por grupos	

de edad del niño.....	117
<b>Figura 22.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de plomo en leche materna según el consumo materno de agua diario.....	119
<b>Figura 23.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de aluminio en leche materna según el consumo materno de agua diario.....	119
<b>Figura 24.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en leche materna vs. consumo materno de comida ecológica.....	120
<b>Figura 25.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en leche materna vs. consumo materno de comida ecológica.....	121
<b>Figura 26.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de plomo, manganeso, arsénico y cadmio en leche materna en mujeres vegetarianas y no vegetarianas.....	124
<b>Figura 27.</b> Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de plomo y mercurio en leche materna vs la frecuencia de consumo materno de pescado.....	125
<b>Figura 28.</b> Concentración media de cobre ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna en relación al consumo materno de fruta.....	126
<b>Figura 29.</b> Concentraciones medias de cadmio en leche materna en relación al consumo materno de tabaco.....	129
<b>Figura 30.</b> Concentraciones medias de PFOA ( $\text{ng/l}$ ) en leche materna de distintas madres agrupadas por número de hijos.....	140
<b>Figura 31.</b> Concentraciones medias ( $\text{ng/l}$ ) de PFOA en leche materna según los meses de lactancia materna de distintas madres teniendo en cuenta los meses en hijos anteriores.....	142
<b>Figura 32.</b> Concentraciones medias ( $\text{ng/l}$ ) de PFUnDA en madres vegetarianas y no vegetarianas.....	146
<b>Figura 33.</b> Concentración media ( $\text{ng/l}$ ) de PFOA en leche materna vs. consumo materno de pescado.....	147
<b>Figura 34.</b> Niveles de plomo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de nuestro estudio vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna.....	157
<b>Figura 35.</b> Ingesta semanal ( $\mu\text{g/kg/sem}$ ), usando la media y el valor máximo de plomo en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria)	

( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).....	158
<b>Figura 36.</b> Niveles de cadmio ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) en leche materna de nuestro estudio vs nivel máximo ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) de la OMS en leche materna.....	165
<b>Figura 37.</b> Ingesta semanal ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de cadmio en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).....	166
<b>Figura 38.</b> Niveles de mercurio ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) de la OMS en leche materna.....	171
<b>Figura 39.</b> Ingesta semanal ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de mercurio en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la EC (Comisión Europea) ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).....	172
<b>Figura 40.</b> Niveles de cobre ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) de la OMS en leche materna.....	177
<b>Figura 41.</b> Ingesta semanal ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de cobre en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la FAO/OMS ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{semana}$ ).....	178
<b>Figura 42.</b> Niveles de zinc ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) de la OMS en leche materna.....	182
<b>Figura 43.</b> Ingesta diaria de zinc ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de zinc de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la USEPA ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ ).....	183
<b>Figura 44.</b> Niveles de arsénico ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) de la OMS en leche materna.....	187
<b>Figura 45.</b> Ingesta diaria de arsénico ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de arsénico de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la USEPA ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).....	188
<b>Figura 46.</b> Niveles de hierro ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) de la OMS en leche materna.....	192
<b>Figura 47.</b> Ingesta semanal ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de hierro en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud) ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{semana}$ ).....	193

<b>Figura 48.</b> Ingesta diaria de aluminio (mg/kg/día) usando la media y el valor máximo de aluminio en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la FAO/OMS (mg/kg/día).....	196
<b>Figura 49.</b> Niveles de níquel (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna.....	200
<b>Figura 50.</b> Ingesta diaria de níquel (µg/kg/día) usando la media y el valor máximo de níquel en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la OMS (µg/kg/día).....	201
<b>Figura 51.</b> Niveles de cromo (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna.....	204
<b>Figura 52.</b> Ingesta diaria de cromo (µg/kg/día) usando la media y el valor máximo de cromo en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la ATSDR (µg/kg/día).....	205
<b>Figura 53.</b> Niveles de selenio (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna.....	208
<b>Figura 54.</b> Ingesta diaria de selenio (µg/kg/día) usando la media y el valor máximo de selenio en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la EFSA (µg/kg/día).....	209
<b>Figura 55.</b> Niveles de hierro (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna.....	212
<b>Figura 56.</b> Ingesta diaria de manganeso (µg/kg/día) usando la media y el valor máximo de manganeso en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la USEPA (µg/kg/día).....	213
<b>Figura 57.</b> Ingesta diaria en ng/kg/día (usando la media y el valor máximo) de PFOA de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la EFSA en ng/kg/día.....	217

## **1. Introducción**





## 1.1 Características generales de la leche materna

La leche humana es un fluido de gran complejidad biológica, producida por la glándula mamaria y formada por nutrientes, inmunoglobulinas, hormonas, enzimas, factores de crecimiento, células inmunoprotectoras, bacterias, etc. Todo ello la convierten nutricional, inmunológica y microbiológicamente en el alimento ideal para el niño, de manera exclusiva durante los primeros seis meses de vida y más allá de estos meses junto con el resto de alimentos, al menos, hasta los dos años de edad según la recomendación de la OMS y de la mayoría de asociaciones internacionales de pediatría. Tiene una composición que varía dependiendo del momento de la toma, de la hora del día y a lo largo de la lactancia. La leche humana tiene la capacidad de adaptarse a las necesidades de cada lactante para cubrir sus necesidades (García-López, 2011).

### 1.1.1 Lactogénesis

La formación de la leche o lactogénesis se divide en tres estadios.

**Estadio I.** Esta primera etapa comienza durante el embarazo entre las semanas 16 y 22. A pesar de los altos niveles de estrógenos y progesterona en estas semanas de gestación, que inhiben la secreción de leche al ser secretados por la placenta e imprescindibles para el desarrollo mamario, se produce secreción láctea; esto es debido al aumento en la producción de prolactina que estimula la secreción de leche, su aumento en sangre se eleva paulatinamente a partir de la quinta semana del embarazo hasta el nacimiento del niño (Guyton, 2001).

La placenta también secreta grandes cantidades de lactógeno placentario humano (HPL) o somatomamotropina coriónica humana, que aunque su papel fundamental es garantizar el suministro de nutrientes al feto, parece tener actividad lactogénica como coadyuvante en la acción de la prolactina. Por esta razón, a pesar de los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona, la glándula mamaria secreta un compuesto llamado calostro (Aguilar, 2005).

**Estadio II.** Este periodo ocurre inmediatamente después del parto con el descenso brusco de los estrógenos y la progesterona y con el aumento de los niveles de prolactina, que estimulan la secreción láctea. Las mamas comienzan a secretar grandes cantidades de leche en lugar del calostro, de 30 a 150 ml por día hasta alcanzar los 300 ml entre el quinto y sexto día posparto, asociado a los cambios en su composición. Esta secreción láctea requiere del estímulo de otras hormonas como la hormona de

crecimiento, el cortisol, la hormona paratiroidea y la insulina, que proporcionan sustratos para la formación de leche (aminoácidos, ácidos grasos, glucosa y calcio).

Algunas situaciones como la retención placentaria y la hemorragia posparto, retrasan la producción de leche.

**Estadio III.** En este estadio, tiene lugar el establecimiento y mantenimiento de la secreción láctea madura o galactopoyesis. Este mecanismo se inicia con el reflejo de succión del bebé al estimular los receptores sensitivos del pezón y de la areola, se produce entonces un reflejo neural aferente vía médula espinal al mesencéfalo y de ahí al hipotálamo, desencadenando la secreción de prolactina de la hipófisis anterior y oxitocina de la hipófisis posterior e inhibiendo la producción del PIF o factor inhibidor de la liberación de prolactina. La prolactina estimula la síntesis y producción de leche aunque existen otras hormonas implicadas en menor medida como la insulina, la tiroxina y los corticoides aunque no en niveles superiores al embarazo. Unos 30 minutos de amamantamiento aumentan los niveles plasmáticos de prolactina de 10 a 20 veces los niveles basales durante 3 o 4 horas, con pico máximo a los 20-40 minutos de iniciado el estímulo de succión, aumento que se produce en mayor medida durante la tarde y noche. La frecuencia adecuada de succiones (7 o más al día, con alguna toma nocturna), es necesaria para mantener la liberación refleja de prolactina, y su aumento es proporcional a las veces que es estimulado el pezón.

Existen fármacos que inhiben la secreción de prolactina como el citrato de clomifeno, la piridoxina, los IMAO (Inhibidores de la monoamino oxidasa) y las prostaglandinas.

La oxitocina lleva a cabo el reflejo de eyección, estimula la contracción de las células mioepiteliales que cubren los alvéolos, el vaciamiento hacia los conductos galactóforos y finalmente hacia el pezón. Sus niveles aumentan con la actividad sexual, la metoclopramida, fenotiacinas, acetilcolina y con neurolépticos. La liberación de oxitocina disminuye con la ingesta de alcohol y con el estrés de la madre (Grajeda & Pérez-Escamilla, 2002).

### **1.1.2 Etapas de la leche materna**

A lo largo de la lactancia la leche va cambiando su composición y características macroscópicas, las distintas etapas son las que se enumeran a continuación.

### **1.1.2.1 Precalostro**

El precalostro se produce durante la gestación, a partir de la semana 16. Las mamas se van preparando durante el embarazo para la lactancia, comenzando a producir esta secreción que precede al calostro y a la leche madura. Es frecuente que en el tercer trimestre de gestación se secrete en pequeña cantidad por el pezón, sobre todo en mujeres multíparas; la leche producida es rica en proteínas, nitrógeno total, inmunoglobulinas, magnesio, hierro, sodio y cloro. Debido a que los recién nacidos prematuros tienen baja actividad de lactasa las concentraciones de lactosa son bajas (Schanler et al., 1989; Aguayo, 2001; García-López, 2011).

### **1.1.2.2 Calostro**

Se secreta en los primeros 3 a 4 días postparto, está compuesto por precalostro que se une a la leche de transición que en pequeña cantidad empieza a fabricarse. Se producen de 2 a 20 mililitros por toma en los primeros 3 días postparto, siendo esta cantidad suficiente para cubrir las necesidades del neonato. Es de color amarillento por la presencia de  $\beta$ -carotenos, provitamina de la vitamina A que es liposoluble (Lawrence & Lawrence, 2007). Tiene mayor cantidad de proteínas (97% en forma de inmunoglobulina A), vitaminas liposolubles, lactoferrina, factor de crecimiento, lactobacilos, oligosacáridos, sodio (que le confiere un sabor salado) y zinc. En menor concentración se encuentran las grasas, la lactosa y las vitaminas hidrosolubles (Manotas, 1994; Aguilar Cordero, 2005; Reyes Vázquez, 2011). El calostro protege al recién nacido ya que le transfiere inmunidad pasiva por absorción intestinal de inmunoglobulinas, linfocitos y macrófagos, posee altas concentraciones de lisozima (Ho et al., 1979; Uruakpa et al., 2002) y gran cantidad de oligosacáridos (20g/L) y lactobacterias; la motilina que posee, ayudan a la expulsión de meconio al aumentar el peristaltismo intestinal (Lawrence & Lawrence, 2007).

### **1.1.2.3 Leche de transición**

Se produce tras el calostro y durante 5 a 10 días (Wellstart International Lactation Management Self-Study Modules, 2009). De manera progresiva van aumentando los niveles de grasas principalmente por aumento de colesterol, vitaminas hidrosolubles y fosfolípidos y aumento de lactosa. Las proteínas, las vitaminas liposolubles y las inmunoglobulinas van disminuyendo. La producción puede alcanzar los 660 ml al día, el color se va tornando blanquecino debido a la emulsificación de grasas y a la existencia de caseinato de calcio (Aguayo, 2001; Reyes Vázquez, 2011).

#### 1.1.2.4 Leche madura

Tras las dos primeras semanas postparto comienza a producirse esta leche madura, aproximadamente unos 750 ml por día, pero que puede llegar al litro diario hacia la tercera semana postparto o incluso llegar a los 1.200 ml/día en madres con embarazo múltiple (Aguayo, 2001; Lawrence & Lawrence, 2011; Reyes Vázquez, 2011). Las principales diferencias en la composición del calostro y la leche madura se observan en la tabla 1.

El componente más abundante de la leche materna es el **agua**, aproximadamente un 88%. Estos altos niveles hacen posible el mecanismo de regulación de la temperatura corporal en el recién nacido, no siendo necesario un aporte extra de agua en el lactante ni siquiera en los meses cálidos. El consumo de agua en la madre se encuentra aumentado y regulado por el mecanismo de la sed. Las proteínas están en una cantidad muy baja, la leche materna es la leche animal con menos proporción de proteínas, sin embargo la biodisponibilidad es muy alta entre otras cosas gracias a la existencia de amilasa como enzima digestiva. En la leche materna hay entre 8,2 y 9 g de proteína por litro, disminuyendo conforme va progresando la lactancia, esto es independiente de las proteínas que la madre consuma (Feng et al., 2009).

La cantidad de **lípidos** varía entre mujeres (de 1 a 7 g/dl), esto depende de diferentes variables, la concentración aumenta si se trata del final de la mamada, durante la tarde, si la dieta materna es rica en grasa o si hay aumento del peso materno durante la lactancia. La leche humana aporta ácidos grasos de cadena larga cuyos precursores son el ácido linolénico y el ácido linoleico que son llamados ácidos grasos esenciales por no poderse sintetizar, por lo que deben provenir de la dieta materna convirtiéndose en ácidos grasos poliinsaturados (Ramakrishnan, 2006). La relación 1,3:1 entre ácidos grasos poliinsaturados/saturados de la leche humana es única y favorece la absorción de calcio y fósforo (Reyes Vázquez, 2011). También contiene colesterol en altas concentraciones lo que hace posible la proliferación de neuronas y mielinización de las células gliales, a su vez, contiene lipasa que se encarga de la correcta digestión de las grasas (Lawrence & Lawrence, 2007).

Los **hidratos de carbono** son la principal fuente de energía para el sistema nervioso central, el principal hidrato que contiene es la lactosa, la cual acidifica el medio impidiendo la proliferación de bacterias patógenas y favoreciendo la de bifidobacterias como flora intestinal, interviene en la regulación de la osmolaridad al

conservar bajas las concentraciones de sodio y potasio y mejora la absorción del calcio (Kunz et al., 2000). La galactosa, sustrato del anterior, es fundamental para la formación de galactopéptidos y galactolípidos cerebrósidos en el sistema nervioso central (Wellstart International Lactation Management Self-Study, 2009). Por último, los oligosacáridos que posee, funcionan como factores de crecimiento de bifidobacterias y falsos receptores para otras bacterias patógenas de la vía aérea como *H. influenza* y *N. catharralis* en la vía urinaria e intestinal contra *E. coli* (Coppa et al., 1993).

En relación a los **minerales**, el hierro de la leche materna tiene una excelente biodisponibilidad (del 45 al 75%) en comparación con el 10% de la leche de vaca, esto parece ser debido a la unión del hierro materno a seroproteínas fundamentalmente, hasta en un 81% y en baja cantidad a caseína (del 2 al 14%), que sufre degradación al tener un paso lento por el estómago (Aguilar Cordero, 2005) y por tanto este hierro unido a caseína no sería absorbido. La relación calcio/fósforo de la leche materna es de 2:1, esto es útil en la absorción hasta de un 75% del calcio implicado en la formación de hueso en la infancia, comparado con sólo un 20% de la leche entera de vaca (Abrams, 2006). El zinc es esencial para el funcionamiento de las enzimas, para el crecimiento y desarrollo de la inmunidad celular, tiene una concentración en la leche materna de 2 a 4 mg/ml y tiene una biodisponibilidad elevada, del 45 a 58% de la fracción sérica de las proteínas. Su concentración disminuye conforme progresa la lactancia y a partir de los 6 meses requiere ser complementado con otros alimentos (Hernández Aguilar et al, 2008). El flúor, a pesar de su baja cantidad en leche materna, es útil para evitar la caries. Finalmente, el magnesio se mantiene en equilibrio muy estable con el calcio en la leche humana previniendo la hipocalcemia en el recién nacido (Aguilar Cordero, 2005; Lawrence & Lawrence, 2007; Lönnerdal et al., 2009).

**Tabla 1.** Componentes del calostro y la leche madura

Elemento por litro	Calostro (1 <sup>er</sup> día)	Leche madura
Energía (kilocalorías)	670	750
Lactosa (gramos)	20	35
Proteínas (gramos)	32	9
Grasas (gramos)	12	38

**Lactobacterias.** La colonización intestinal del neonato comienza inmediatamente tras el nacimiento, es esencial para la maduración del tejido linfoide asociado al intestino y el mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal, es por tanto, imprescindible en el correcto funcionamiento del intestino (Grönlund et al., 2000). La alteración de la flora bacteriana en el neonato, se asocia a un estado proinflamatorio (enterocolitis necrosante, broncodisplasia, leucomalacia ventricular) y a un aumento en el riesgo de sepsis, así como a la aparición de alergias a largo plazo (Kalliomaki et al., 2001). La flora bacteriana fecal de los lactantes sanos amamantados refleja la composición bacteriana de la leche materna; cada mujer tiene una composición bacteriana única, similar a lo que ocurre con la microbiota intestinal de niños y adultos, esto es posible gracias a la ruta enteromamaria que llevan a cabo las bacterias comensales hasta el intestino del lactante (Pérez et al., 2007). Los estudios con métodos de cultivo revelan que en leche materna, los recuentos totales de bacterias en 500-800 ml de leche varían desde 100.000 a 10.000.000 de bacterias al día (Cabrera-Rubio et al., 2012) que en su mayoría corresponden a bacilos, representando más del 76 % del número total de secuencias obtenidas (Martín et al, 2003).

La cepas bacterianas varían dependiendo de múltiples factores, por ejemplo, dependiendo de si la leche es madura o no, en el calostro los géneros más comunes fueron *Weisella* y *Leuconostoc* seguido por *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Lactococcus*, varían también en función de si existe obesidad en la madre, en este caso

la variedad taxonómica es menor, también puede influir en las cepas, si en el parto hubo estrés fetal como ocurre en la cesárea no lectiva o en el parto vaginal frente a la leche de madres con cesárea lectiva y de la edad del bebé, donde se ha observado que entre el primer y sexto mes postnatal la leche materna posee especies tales como *Veillonella*, *Leptotrichia buccalis* y *Prevotella*, habitantes típicos de la cavidad oral (Cabrera-Rubio et al., 2012).

Las **células madre pluripotenciales** descubiertas en el año 2011 por Dra. Hassiotou, abren un amplio campo en la investigación. Esta doctora se basó en la teoría desarrollada en 2007 por científicos de la Universidad de Australia Occidental (UWA). Hassiotou (2012) ha demostrado que las células madre de la leche materna pueden convertirse en otros tipos de células del cuerpo, como las células de hueso, grasa, hígado y cerebro. Quizás este descubrimiento pueda convertirse en una forma más ética y no invasiva de obtener células madres pluripotenciales y explique el desarrollo óptimo del niño (Hosseini et al., 2014).

En los bebés prematuros la composición de la leche es diferente y se adapta a las necesidades de éstos. En el siguiente esquema (Tabla 2) podemos observar como la concentración de lactosa y fósforo es menor y está aumentadas las proteínas, grasas y sodio.

**Tabla 2.** Componentes de la leche materna de prematuros y a término

	LM prematuros (Día 1-30)	LM a término (Día 1-30)
Lactosa	5,9-6,9 g/dl	6,1-7,2 g/dl
Proteínas	2,4-1,9 g/dl	2,3-0,9 g/dl
Grasas	3,81-4 g/dl	2,9-4,2 g/dl
Energía	67-70 kcal/dl	58-70 kcal/dl
Fósforo	4-5 mM/l	4,7-5,5 mM/l
Zinc	5,3-3,9 mg/l	5,4-2,6 mg/l
Sodio	26,6-12,6 mEq/l	22,3-8,5 mEq/l
Calcio	13-16 mEq/l	14-16 mEq/l

## **1.2 Beneficios de la leche materna**

### **1.2.1 Beneficios para el niño**

La mejor forma de alimentar a un niño es sin duda con la leche materna, así lo afirman y recomiendan numerosas organizaciones científicas tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Española de Pediatría (AEP). La recomendación se extiende no sólo a los primeros seis meses de vida de manera exclusiva, sino hasta los dos años o más junto con otros alimentos, siempre que el niño y la madre lo deseen (OMS, 2011). La lactancia materna, además de ser el mejor alimento, posee numerosas ventajas para la salud física y psíquica del niño y de la madre, así como beneficios económicos y del medioambiente. Existe una relación dosis-respuesta, donde a mayor número de meses existe una disminución de patología y mortalidad en el niño y en la madre (AAP, 2012). La estrecha relación que se crea con la lactancia materna entre madre e hijo, hace posible continuar con ese lazo afectivo que se creó en el embarazo y que tan importante es para el bebé y para la madre. A pesar de que en los últimos años ha habido mejoras en el diseño de las leches de fórmula, estas están muy lejos de poseer todas las ventajas de la leche de madre (AAP, 2012). Por todo esto, es un deber desde el ámbito sanitario y de la sociedad, apoyar y proteger la lactancia materna (OMS, 2011), manteniendo como modelo de referencia el estado de salud, el desarrollo y el crecimiento de los niños amamantados (OMS, 2002, Figueras et al., 2001).

#### **Protección frente a las infecciones del tracto respiratorio**

El riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias inferiores en el primer año, se reduce un 72% si existe lactancia exclusiva durante más de 4 meses (Ip et al., 2007; Ip et al., 2009). Existe un aumento del riesgo de neumonía, cuatro veces más en bebés que son amamantados exclusivamente durante 4 a 6 meses, en comparación con los bebés que fueron amamantados durante más de 6 meses (Chantry et al., 2006). La severidad, esto es, duración de la hospitalización y oxígeno requeridos de las bronquiolitis por virus respiratorio sincitial se reduce en un 74% en los bebés con lactancia materna exclusiva durante 4 meses, en comparación con los bebés que nunca o sólo parcialmente recibieron lactancia materna (Nishimura et al., 2009). Cualquier tiempo de lactancia materna en comparación con la alimentación con fórmula infantil exclusiva, reduciría la incidencia de otitis media en un 23% (Ip et al., 2007). La lactancia materna exclusiva durante más de 3 meses reduce el riesgo de otitis media en



un 50%. Los catarros de vías altas, las otitis y las faringitis se redujeron en un 63% en los lactantes que recibieron lactancia materna exclusiva durante 6 meses (Duijts et al., 2010).

### **Protección frente las infecciones gastrointestinales**

Cualquier duración de alimentación con lactancia materna, está asociada a una reducción del 64% en la incidencia de infecciones gastrointestinales, desapareciendo este efecto protector a los dos meses de abandonar la leche materna (Ip et al., 2007; Quigley et al., 2007; Ip et al., 2009; Duijts et al., 2010).

### **Enterocolitis necrotizante**

Un estudio en recién nacidos prematuros alimentados con lactancia materna exclusiva en comparación con los alimentados con lactancia mixta, observó una reducción del 77% de enterocolitis necrotizante (Sullivan et al., 2010).

### **Muerte súbita y mortalidad infantil**

La lactancia materna se asocia con un 36% menos de riesgo del síndrome de muerte súbita del lactante (Ip et al., 2007). Un gran estudio de casos y controles realizado en 2011, demostró que el efecto positivo de la lactancia materna sobre las tasas del síndrome de muerte súbita del lactante, es independiente de la posición de supino para dormir (AAP, 2011).

En los 42 países en desarrollo, se producen el 90% de las muertes infantiles en el mundo, la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y el destete después del año de edad, es la intervención más eficaz ya que podría prevenir más de 1 millón de muertes infantiles por año, o lo que equivale a evitar el 13% de mortalidad infantil en el mundo (Jones et al., 2003).

### **Enfermedad alérgica**

La lactancia materna exclusiva durante al menos 3 o 4 meses ejerce un factor protector en la reducción de la incidencia de asma, dermatitis atópica y eccema en un 27% en una población de bajo riesgo y hasta un 42% en los lactantes con antecedentes familiares positivos (Ip et al., 2007; Greer et al., 2008).

### **Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

La lactancia materna se asocia con una reducción del 31% en el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (Barclay et al., 2009). El efecto protector es el resultado de la interacción entre el efecto inmunomodulador de la leche humana y la susceptibilidad genética subyacente del lactante. Las diferencias en los patrones de colonización intestinal entre lactantes amamantados frente a lactantes alimentados con fórmulas infantiles comerciales, pueden aumentar el efecto preventivo de la leche humana (Penders et al., 2006).

### **Obesidad**

Existe una reducción del 15 al 30% en las tasas de obesidad de los adolescentes y adultos que recibieron algo de lactancia materna en comparación con los que no recibieron ninguna (Owen et al., 2005; Ip et al., 2007), por lo que una medida eficaz contra la obesidad, sería el apoyo a la lactancia (Perrine et al., 2011). El estudio Framingham Offspring observó una relación entre la lactancia materna, un menor índice de masa corporal y una mayor concentración de lipoproteínas de alta densidad en adultos (Parikh et al., 2009). Un estudio sobre diferencias entre hermanos, observó que el hermano amamantado pesaba 6,350 Kg menos que el hermano alimentado con leche artificial, siendo menos probable que su IMC alcanzara el rango de obesidad (Metzger & McDade, 2010). Por otro lado, la duración de la lactancia materna también está inversamente relacionada con el riesgo de padecer sobrepeso; cada mes de lactancia materna se asoció con una reducción del 4% de padecer sobrepeso (Ip et al., 2009). Por otro lado, la leche materna o artificial con biberón incrementaría el peso (Li et al., 2008; Li et al., 2010).

### **Diabetes**

Hasta un 30% menos de incidencia en diabetes mellitus tipo 1 se ha visto en los lactantes que fueron amamantados exclusivamente durante al menos 3 meses, evitando así la pronta exposición a la proteína de la leche de vaca (Ip et al., 2007; Rosenbauer et al., 2008) y una reducción del 40% en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (Das, 2007).

### **Leucemia y linfoma**

Hay una reducción en la incidencia de leucemia que se correlaciona con la duración de la lactancia materna (Ip et al., 2009; Bener et al., 2008). Dicha reducción se cifra en un 20% en el caso de la leucemia linfocítica aguda y en un 15% en el de la leucemia mieloide aguda de los bebés amamantados durante 6 meses o más (Kwan et al., 2004; Rudant et al., 2010;). La lactancia materna durante menos de 6 meses es protectora, pero en menor medida, reduce la incidencia un 12% de la leucemia linfocítica aguda y un 10% de la leucemia mieloide aguda.

### **Desarrollo neurológico**

Las puntuaciones en los test de inteligencia y las calificaciones escolares son significativamente mayores en niños que fueron amamantados (Kramer et al., 2001; Kramer et al., 2008), aunque existen factores de confusión que podrían dificultar la interpretación de los resultados (Der et al., 2006; Ip et al., 2007). Las mayores diferencias encontradas sobre el desarrollo neurológico, fue en los bebés prematuros (Lucas & Cole, 1990; Lucas et al., 1998; Furman et al., 2003; Vohr et al., 2006; Sisk et al., 2007; Vohr et al., 2007; Meinzen-Derr et al., 2009; Isaacs et al., 2010).

### **Prematuros**

Las menores tasas de sepsis y de enterocolitis necrotizante indican que la leche materna contribuye al desarrollo del aún inmaduro sistema defensivo del recién nacido prematuro (Lucas & Cole, 1990; Shanler et al., 1999; Furman et al., 2003; Sisk et al., 2007; Meinzen-Derr et al., 2009; Sullivan et al., 2010). Los beneficios de la alimentación con leche materna se ven, no solo durante el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, sino también en el menor número de reingresos hospitalarios por enfermedad durante el primer año de vida (Vohr et al., 2006; Vohr et al., 2007). Existe evidencia de la disminución de la mortalidad, mayor crecimiento, menor número de alteraciones del neurodesarrollo (Hintz et al., 2005; Shah et al., 2008), mayor tolerancia alimentaria con acortamiento del tiempo hasta conseguir una alimentación enteral total (Vohr et al., 2006; Vohr et al., 2007; Shanler et al., 2009), mayor desarrollo neurológico (Lucas et al., 1998; Isaacs et al., 2010).

La alimentación con leche materna también se asocia con menores tasas de retinopatía severa (Hylander et al., 1998; Okamoto et al., 2007), menores tasas de síndrome metabólico y en los adolescentes, se asocia con presiones más bajas en sangre,

concentraciones más bajas de lipoproteínas de baja densidad y mejora del metabolismo de la leptina y la insulina (Singhal et al., 2001; Lucas A, 2005).

### **Beneficios maternos**

Las madres que amamantan tienen beneficios a largo y corto plazo como son menor pérdida de sangre postparto, más rápida involución del útero, amenorrea secundaria durante la lactancia que protege de embarazos previniendo y mejorando la anemia, disminución de la depresión postparto (Henderson et al., 2003), mayor apego y disminución de los casos de maltrato y abuso al menor por parte de la madre (Strathearn et al., 2009).

En un estudio de más de 14.000 mujeres después del parto, las madres que amamantaron exclusivamente durante más de 6 meses, pesaron 1,38 kg menos que los que no lo hicieron (Krause et al., 2010). En madres sin antecedentes de diabetes gestacional, la duración de la lactancia se asoció con un menor riesgo de diabetes mellitus tipo 2; por cada año de la lactancia materna, hubo una disminución en el riesgo del 4% al 12% (Stuebe et al., 2005; Schwarz et al., 2010). El Nurses Health Study observó una relación inversa entre la duración acumulada de la lactancia materna y el desarrollo de artritis reumatoide (Karlson et al., 2004). En otro estudio realizado en más de 139.000 posmenopáusicas, las mujeres con antecedentes de lactancia materna acumulada de 12 a 23 meses, tuvieron una reducción significativa en la hipertensión, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus (Schwarz et al., 2009).

La lactancia materna prolongada también se correlaciona con una reducción tanto del cáncer de mama (principalmente premenopáusicas) como de ovario (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002; Ip et al., 2007; Ip et al., 2009; Stuebe et al., 2009;).

### **Beneficios Económicos**

Un análisis económico del 2010 concluyó que si el 90% de las madres estadounidenses cumpliera con la recomendación de amamantar exclusivamente durante 6 meses, habría un ahorro de 13 mil millones de dólares (11.240 millones de euros aproximadamente) por año (Bartick et al., 2010). En otro estudio realizado en 2014 se calculó que al aumentar la dosis media diaria de leche materna entre los días 1 y 28 de vida del neonato de 25 a 50 mililitros, se reducen los costes de las unidades en que son

atendidos en 23.000 euros por bebé (Tricia et al., 2014), otros estudios corroboran estos beneficios (Pokhrel et al., 2014). La lactancia materna además de todos los beneficios que se han expuesto, no genera residuos y no consume energía, el impacto medioambiental es por tanto nulo.

### **1.3 Características de Cartagena, La Unión y bahía de Portmán**

#### **1.3.1 Cartagena**

Cartagena es un municipio perteneciente a la región de Murcia, situada en el sureste español limitando con el mar Mediterráneo, abarca una superficie de 558,3 Km<sup>2</sup> y según el censo del ayuntamiento de Cartagena a 1 de Enero del 2015 cuenta con 216.451 habitantes (INE Nomenclátor, 2014). Su fuente principal de ingresos se basa en la actividad industrial, en concreto las empresas energéticas situadas en el valle de Escombreras a 7,9 km de la ciudad (figura 8), dedicadas al refinado de petróleo, a la obtención de electricidad por combustión de fuel-oil, a la producción de fertilizantes y abonos y otras pequeñas industrias de caucho, vidrio y aceites vegetales, así como una planta situada en el campo de Cartagena a escasos 17 kilómetros de la ciudad dedicada a la fabricación de plásticos.

El régimen pluvial no es homogéneo y las escasas lluvias son en su mayoría torrenciales, por lo que la mayoría de los días son cálidos y soleados, con temperaturas medias anuales de 16°C. Los vientos son débiles y por la ubicación de la ciudad rodeada de montañas, las masas aéreas acumuladas en el casco urbano se desplazan escasamente, todo esto hace que el aire apenas se renueve, empeorando la contaminación atmosférica. Por otro lado, en los años 70 hubo un crecimiento urbanístico hacia fábricas y polígonos industriales, que junto con las características climatológicas anteriormente descritas, hizo empeorar la polución atmosférica (Victoria et al., 1984).

En la antigüedad y hasta hace pocos años, una fuente importante de ingresos fue la minería, durante tres mil años las minas de Cartagena fueron explotadas, existiendo dos etapas de esta actividad en los últimos años, una entre los años 1842 y 1950 donde comenzaron a desarrollarse otras infraestructuras como Escombreras y Portmán (Navarro Hervás, 2004) donde la explotación minera fue subterránea, sin apenas dejar residuos y otra etapa entre los años 1950 y 1990 donde la Sociedad Minero Metalúrgica

Peñarroya España, establece una minería a cielo abierto generando importantes volúmenes de escombreras (GEMM, 2010), tras la cual la actividad minera va decreciendo hasta desaparecer. Se cree que las minas de Cartagena fueron un importante yacimiento minero como así lo recogen algunos autores (Manteca y Ovejero, 1992), estimando en más de 240 millones de toneladas de mineral bruto, en orden decreciente, hierro, plomo, zinc y plata, que destacan sobre otros yacimientos (Martínez-Sánchez y Pérez-Sirvent, 2007). Existe por tanto una importante acumulación de elementos traza en esta zona, las reacciones más importantes para la movilización de los metales son las que implican la oxidación de pirita, blenda y galena. En la tabla 3 se pueden ver las principales minas de la sierra de Cartagena y los tonelajes de mineral extraído de cada una.

**Tabla 3.** Principales minas de la Sierra de Cartagena según los datos de Peñarroya-España (Martínez-Sánchez y Pérez-Sirvent, 2007)

Principales minas de la Sierra de Cartagena	Tonelaje mineral extraído entre 1957 y 1990
San Valentín	18.000.000
Emilia	11.300.000
Tomasa	9.000.000
Los Blancos III	7.000.000
Los Blancos I y II	5.600.000
Gloria	3.700.000
Brunita	3.000.000
San José-Gloria Este	1.000.000

Existen múltiples fuentes de contaminación en Cartagena como la producida por automóviles, buques del puerto, etc., sin embargo, más del 90% de la emisión total de partículas y más del 95% de la emisión de SO<sub>2</sub> es aportada por la industria (Jumilla et al., 1984).

Dentro del casco urbano, Cartagena albergaba en el pasado tres grandes industrias que fueron:

1- Sociedad Minero-Metalúrgica Peñarroya S.A. (principios de siglo XX- febrero de 1992), que obtenía plomo y plata de primera fusión mediante fuel-oil y coque, a partir de concentrados de plomo (galena) del 55-70%, con un 13-19% de azufre sin combinar, produciendo en el proceso de sinterización óxidos de plomo y dióxidos de azufre. La producción, tras la ampliación que se llevó a cabo en 1970, era de 62.000 a 65.000 Tm/año de plomo y de 60.000 Tm/año de plata. A la atmósfera se liberaban cantidades importantes de óxidos de plomo, cuarzo, caliza, piritas de hierro, arsénico, escoria de silicatos y dióxido de azufre, entre otros.

La disposición de las chimeneas en el casco urbano hacía que estos contaminantes afectaran de manera importante a la urbe y sus habitantes, sobre todo con la aparición de los vientos del sureste (Benedetti et al., 2001).

2- Española del Zinc SA, que producía zinc sólo o en aleación o en polvo procedente de la blenda cruda y ácido sulfúrico procedente del dióxido de azufre que se libera en la tostación de la blenda. La producción podía alcanzar en torno a 100.000 Tm/año de ácido sulfúrico (en 1960 se sustituyó la unidad de ácido sulfúrico aumentando su producción diaria), 72.000 Tm/año de zinc, 99 Tm/año de cadmio, 11.000 Tm/año de aleaciones de zinc y 3.200 Tm/año de polvo de zinc.

El proceso de fabricación consiste en la oxidación del zinc mediante ácido sulfúrico formando sulfato, proceso conocido como lixiviación, obteniendo un líquido que se filtra y se electroliza obteniéndose un zinc muy puro que se funde para obtener lingotes de zinc, sólo o en aleación, o transformándolos en polvo en hornos de volatización (Benedetti et al., 2001).

A la atmósfera se liberaban sulfúrico, gases de amoníaco y partículas de óxido de zinc.

3- FESA (Fertilizantes Españoles SA), luego, Unión Explosivos Río Tinto S.A. Potasas y Derivados S.A. del grupo Ercros-KIO (Desde los años 20 al 2003), dedicada inicialmente a la producción de ácido sulfúrico, unas 200.000 Tm/año, de sulfato potásico, unas 130.000 Tm/año y de ácido clorhídrico unas 45.000 Tm/año, de fosfato bicálcico unas 80.000 Tm/año y de superfosfato cálcico 125 Tm/día.

Para obtener el ácido sulfúrico se tostaba la pirita que desprendía gases ricos en óxidos de azufre y nieblas ácidas y en la obtención del sulfato potásico y del ácido

clorhídrico cloruro se liberaba dióxido de azufre ( $\text{SO}_2$ ). La producción de fosfato bicálcico emite  $\text{SO}_2$  y polvo de fosfato bicálcico. La unidad de superfosfato genera la fuente principal de fósforo de los abonos complejos granulados, y la reacción del fosfato con ácido sulfúrico, liberaba fluoruros y partículas sólidas al aire contaminándolo (Benedetti et al., 2001).

Los metales pesados que aún están presentes en los antiguos terrenos de las fábricas y alrededores (véase figura 1), así como los niveles de radioactividad por los fosfoyesos (restos de óxidos de uranio) acumulados, superan a día de hoy en 22 veces los valores permitidos.



**Figura 1.** Suelo de la antigua fábrica de Potasas, Cartagena 2014. *Fuente: Vegamediapress.com.*

Por lo tanto, la orografía, la climatología, el deficiente plan urbano de la ciudad junto a las importantes industrias químicas y metalúrgicas a su vez provistas de escasa inversión tecnológica, hacen que la contaminación atmosférica industrial tenga niveles por encima de los permitidos por la OMS (OMS, 2005) en el casco urbano y alrededores. En concreto para el  $\text{SO}_2$ , se superaron los valores límite diarios ( $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) en 78 días durante el año 2013 (Informe Calidad del Aire en la Región de Murcia, 2014) en la estación del valle de Escombreras, cercana a Cartagena (figura 2).





**Figura 2.** Valle de Escombreras, 2015. *Fuente: jóvenesnew.com.*

### **1.3.2 Bahía de Portmán**

La bahía de Portmán está situada en el extremo sur oriental de la cordillera Bética y forma parte de la Sierra de Cartagena-La Unión, pertenece al término municipal de La Unión, en el sureste de la Región de Murcia, entre Cabo de Palos y Cartagena, estando bañada por el mar Mediterráneo. En la actualidad se encuentra colmatada por residuos de la explotación minera a cielo abierto (Martos, 2007; López et al., 2010). En la pedanía de Portmán viven 1005 habitantes (INE Nomenclátor, 2014) cuya economía se basa actualmente en la pesca y el turismo.

El nombre de Portmán procede de Portus Magnus, como así fue llamado por los romanos que la fundaron en el siglo I, y desde donde trasladaban los minerales como la plata que obtenían de las minas cercanas, desde este puerto natural hacia los enclaves más importantes del Imperio. Las explotaciones mineras de este lugar se remontan a la época de fenicios, íberos, cartagineses y romanos valiéndose del mar Mediterráneo para el transporte y distribución de los minerales, principalmente de plomo y zinc (Manteca y Ovejero 1992). Sin embargo, es a partir de 1957 y sobre todo, de 1962 cuando la explotación se realiza a cielo abierto, alcanzando en gran parte el manto de piritas con

niveles en metales más elevados que las capas que lo precedían (Simoneau, 1973). Con todo ello se producen grandes vertidos ocasionando una catástrofe ecológica de incalculables dimensiones (Ramade, 1997) a cargo de la empresa Peñarroya España (de capital francés), que pone en marcha el lavadero Roberto (figura 3), uno de los lavaderos más grandes del mundo, con una capacidad de procesamiento de hasta 10.000 toneladas al día (Martínez-Sánchez y Pérez-Sirvent, 2007) de piritas a través de un proceso de flotación que utilizaba agua de mar. Después de recuperar los minerales, dos tuberías de más de 2 km bajaban los estériles (alcanzando hasta 8000 Tm/día) junto con reactivos del proceso de flotación (600 kg/día de cianuro sódico, xantatos, ácido sulfúrico, sulfato de cobre, etc.) los cuales, fueron vertidos a la bahía desde 1958 hasta 1990 (García, 2004). Para la obtención del mineral se usaban distintos reactivos como cianuros, xantatos y sulfatos de cobre, que se encuentran depositados en la playa y el fondo marino, reaccionando con otros compuestos a día de hoy (Oyarzun et al., 2013). Por otro lado, los vertidos de fino material en suspensión, han modificado la dinámica del placton y de los peces (Cesar et al., 2009; Martínez Gómez et al., 2012), alcanzando cierto equilibrio en los últimos años, pero constituyendo un riesgo potencial para la salud humana y para los organismos marinos (Rainbow, 1995).



**Figura 3.** Descarga de residuos del lavadero Roberto en la bahía de Portmán en la década de los 80.  
*Fuente. La Verdad.*

Los depósitos de residuos han cambiado el aspecto de la bahía de Portmán, como puede observarse en la figuras 4 y 5. Se calcula que más de  $58 \cdot 10^6$  toneladas de estériles han sido vertidos a la bahía, constituyendo el 50% de la entrada de metales pesados en el

mar Mediterráneo y cerca del 90% del aporte de residuos sólidos, ocupando 70 hectáreas de la bahía anteriormente ocupadas por el mar (Benedicto et al., 2008) y retirando la línea de playa 700 metros en el eje central de la bahía, mientras en el fondo marino los sedimentos llegaban hasta 12 Km mar adentro a profundidades de más de 150 m. Se extrajeron un total de 3 millones de toneladas de concentrados de Zn, Cu y Pb (Rodríguez et al., 2011). Distintos estudios ponen de manifiesto la existencia de elevados niveles de metales pesados, sobre todo zinc y plomo, en biota y sedimentos de este lugar (Rey y Del Río 1983, De León et al. 1985, Pérez & Rodríguez 1989, Rodríguez et al. 1994). Y otros estudian posibles formas de disminuir el impacto medioambiental de los residuos, como por ejemplo el llevado a cabo en la Bahía de Portmán en el año 2007, donde se mezclaron estos sedimentos ricos en metales pesados con lodos con alta proporción en carbonatos obtenidos tras el corte de mármol. Esto dio lugar a la disminución de las formas de metal disponibles al estabilizar químicamente a los metales disminuyendo así su toxicidad a largo plazo y de una forma no tóxica (Pérez-Sirvent et al., 2007).



**Figura 4.** Bahía de Portmán, 2014. *Fuente: Murcia Confidencial.*



**Figura 5.** La bahía de Portmán en el año 1900 y 2007. *Fuente: Autoficción.*

### **1.3.3 La Unión y Sierra minera de Cartagena-La Unión**

El municipio de La Unión se fundó en 1860 (Martos, 2007) y pertenece a la comarca del Campo de Cartagena. El término municipal tiene una superficie de 24,6 km<sup>2</sup> y una población, según el Instituto Nacional de Estadística, de 19.452 habitantes (INE Nomenclátor, 2014), que engloba La Unión, Portmán y Roche. La economía se basó en la explotación minera pero en la actualidad se basa en la agricultura y escasamente al turismo por su cercanía al mar Menor, convirtiéndose en los últimos años en una ciudad dormitorio a escasos 11 Km de Cartagena.

La zona minera del término municipal de La Unión, ocupa una superficie rectangular cuyos relieves no superan los 450 metros, es alargada en dirección noreste suroeste, de unos 10 × 5 km y alberga unas de las mayores acumulaciones de plomo y zinc de la Península Ibérica (Manteca y Ovejero, 1992). La importante actividad volcánica ocurrida en el Mioceno Superior explicaría la alta concentración de metales y la alteración de rocas andesitas, dacitas y riódacitas donde precipitarían los minerales en

las fallas y cavidades de la Sierra (Manteca y Ovejero, 1992; Martínez-Sánchez y Pérez-Sirvent, 2007).

Existen datos que confirman que la extracción mineral de esta zona fue desarrollada desde hace más de 2500 años, con máximo esplendor durante la época romana que se centró en la plata y posteriormente en el plomo. En la Edad Media, como consecuencia de las invasiones bárbaras y posteriormente de las musulmanas, se produjo una disminución de la actividad minera (Martos, 2007).

En 1825 se promulgó la Ley de Minas, la cual regulaba la concesión de minas a empresas españolas o extranjeras por parte de la Corona y proveía de una cobertura jurídica a la actividad minera (Rodríguez et al., 2006). Esto hizo resurgir el sector, reapareciendo una segunda etapa de gran actividad minera de explotación subterránea, con elevada variedad de mineralización (oro, plata, plomo, zinc, hierro y cobre además del plomo) y a finales del siglo XIX, este distrito se encontraba entre los primeros productores de plomo mundiales.

En el siglo XX, se da una tercera época de esplendor, con el desarrollo de las técnicas metalúrgicas y de minería a cielo abierto. En 1950 la empresa multinacional Peñarroya, compró los derechos de titularidad de las minas y entre 1980 y 1990 la Sierra Minera de Cartagena producía una tercera parte de todo el plomo español, mientras que España producía un 45% de todo el plomo de Europa, iniciándose así una nueva etapa de prosperidad en la Sierra Minera (Martos, 2007), que culminó en 1991 con el cese de la actividad minera. Estas extracciones a cielo abierto son las que provocan más perjuicios ambientales debido al procesamiento de los materiales, los cuales necesitan ser triturados, lavados y concentrados en instalaciones contiguas, en su mayoría de gran tamaño (Svete et al., 2001). Se aplican diversos procesos de refinamiento para separar la fracción útil de mineral, que dejan una importante cantidad de residuo de estériles que son acumulados en diferentes estructuras, en pilas los materiales de tamaño grueso y en balsas los residuos de tamaño de grano fino.

La Sierra Minera de Cartagena- La Unión está cubierta por más de 200 hectáreas de residuos sólidos de la industria minera, 110 hectáreas en el término municipal de La Unión y 90 hectáreas en el de Cartagena, con extensiones de hasta 80.000 m<sup>2</sup> y hasta 20 m de altura. Las balsas de lodos de flotación, ocupan una superficie de 2,18 km<sup>2</sup> y se estima en 2.351 el número de depósitos en la sierra minera (García, 2004).

Un estudio realizado en Cabezo Rajao, en la sierra minera de La Unión halló gran heterogenicidad en la muestras recogidas, principalmente a base de cuarzo (33%),

filosilicatos (caolinita y clorita; 26%), jarosita (16%) y yeso (12%) mayoritariamente, la biodisponibilidad de los elementos químicos analizados fue mayor para el cadmio seguido del plomo y finalmente del arsénico; en los tres casos la disponibilidad gástrica fue mayor que la intestinal (Navarro et al., 2006).

#### **1.4 Problemática ambiental de los residuos mineros de la sierra de Cartagena-La Unión**

Como resultado de la pasada actividad minera, sobre todo la que tuvo lugar durante los últimos años de explotación, el paisaje quedó conformado por cerros recortados, escombreras, balsas de estériles y gran número de pozos, en concreto, 1902 pozos se registraron en el año 2001 (García et al., 2001). Se calcula, que en la segunda mitad del siglo XX, hubo un movimiento de tierras calculado en 360 millones de toneladas, de las cuales, 315 eran residuos (Romero & García, 2007). Por su elevado contenido en metales pesados y metaloides, que exceden los niveles críticos europeos (Conesa et al., 2006), los depósitos mineros abandonados constituyen un riesgo importante para la salud humana y el medioambiente, provocando la liberación y dispersión de metales hasta cientos de años después del cese de la actividad minera (Gundersen et al., 2001; Tiwary, 2001). Por todo ello, existen numerosas investigaciones al respecto (Park et al., 2011) y la aprobación por parte del gobierno central de un plan de regeneración, de al menos una parte de estos depósitos como es la bahía de Portmán.

Los residuos mineros que se fueron generando se depositaron en escombreras y balsas. Las escombreras son residuos de estériles generalmente constituidos por fragmentos gruesos situados sobre laderas y vertidos directamente, asentándose estos por gravedad y según su peso y tamaño. Los lodos procedían de los lavaderos y se vertían tanto en tierra, mediante la construcción de balsas o pantanos, como en mar. Son fragmentos finos y conservan el núcleo prácticamente en estado de liquidez igual a cuando fueron depositados, además son susceptibles de derrumbes o deslizamientos por lo que se les considera más peligrosas que las escombreras.

Los residuos de roca y estériles están conformados en su mayoría por sulfuros de hierro (pirita), hierro y cobre (calcopirita), hierro y arsénico (arsenopirita), zinc (blenda) y plomo (galena). Estos minerales con sulfuros en condiciones oxidantes generan lixiviados ácidos y salinos con niveles altos de sulfatos, hierro y otros metales (Parker y

Robinson, 1999; Navarro et al., 2008; Martínez-Pagán et al., 2011), así como formación de iones de hidrógeno que aumentan la acidificación. Estas reacciones de oxidación conocidas como alteración supergénica de los sulfuros, es un factor muy importante en su movilidad (Martínez-Sánchez y Pérez-Sirvent, 2007; González et al., 2011). Como norma general, el pH ácido favorece la desorción y disolución de dichos metales en la solución del suelo aumentando su movilidad, un pH neutro o básico provoca su precipitación y la movilidad disminuye, a excepción del arsénico que le ocurre al revés (Bes et al., 2014).

La estructura original del suelo y su cobertura vegetal, desapareció debido al gran movimiento de tierras y la modificación de las pendientes del terreno, esto unido al hecho de que los materiales allí presentes son de una fina granulometría inferior a 10 micras, aumenta el riesgo de erosión eólica e hídrica de los depósitos, que se transportan y dispersan a zonas cercanas (Rodríguez et al., 2011). Por otro lado, el clima cálido de la región aumenta la tasa de evaporación y el transporte de gran cantidad de sales solubles que precipitan (Gómez-Ros et al., 2013), con elevados contenidos en metales pesados como zinc, cadmio, cobre y plomo (Carmona et al., 2009). En casos de lluvia, sobre todo si estas son torrenciales como ocurre en la mayoría de los casos en esta zona, el agua de escorrentía disuelve las sales transportando los metales zinc y plomo, principalmente, fuera del depósito (Navarro et al., 2008). Además, las balsas de estériles no se impermeabilizaron ni se instalaron sistemas de drenaje interior, por lo que, ante lluvias torrenciales, la única salida del agua tiene lugar mediante evaporación, infiltración o sobrepaso del talud. Se estima que el volumen de lodos de flotación es aproximadamente 175 millones de m<sup>3</sup> (Rodríguez et al., 2011). Residuos procedentes de las minas de la Sierra Minera de la Unión, han sido hallados en suelos agrícolas cercanos (Belmonte et al., 2010), suelos adyacentes a la sierra (García et al., 2004), en las principales ramblas de la zona y alrededores (Alvarez-Rogél et al., 2004; García, 2004) y en el Mar Menor (Navarro et al., 2008; Zornoza et al., 2012). Se ha calculado que el volumen de sedimentos de origen minero que fueron vertidos al Mar Menor, fue de 25 millones de toneladas, con unas concentraciones de plomo, cobre o zinc mayores en la parte sur de la laguna, más próxima a las ramblas (Peñas et al., 2004).

Otro factor que contribuye a la dispersión de los metales pesados, es la erosión eólica que afecta principalmente a las balsas de finos, debido a la falta de vegetación y al pequeño tamaño y densidad de las partículas suspendidas en las mismas, que pueden ser transportadas a lo largo de grandes distancias (Romero y García, 2007).

Las características de los depósitos, como son la elevada salinidad, el pH ácido, las altas concentraciones de metales pesados y semimetales, la baja concentración de materia orgánica y nutrientes, la poca capacidad del suelo de retención hídrica, etc., hacen muy desfavorable el crecimiento de vegetación, sin embargo existen algunas especies que los colonizan y que a su vez sirven de alimento para animales constituyendo una forma de entrada de estos metales y metaloides en la cadena trófica (Conesa et al., 2007; Párraga-Aguado et al., 2013).

Las propiedades geotécnicas y la generación de lixiviados son los principales riesgos asociados de estas acumulaciones (Stephens et al., 2001), sin embargo, el vertido de residuos se ha realizado indiscriminadamente, depositándolos en instalaciones inadecuadas o abandonándolos al borde de ramblas (Tessier et al., 1979), por lo que son actualmente fuentes potenciales o en curso de contaminación ambiental (Pérez-Cid et al., 1999; Pueyo et al., 2001). Desgraciadamente, no existe en la actualidad legislación que regule la minería metálica de manera global. En Marzo del año 2006, tras la rotura de diques de balsas en Aznalcóllar en 1998 y Bahía Mare en el año 2000 en Rumanía, se publicó la Directiva 2006/2 sobre la gestión de los residuos de industrias extractivas aunque no existe una normativa que incluya todos los efectos asociados con el abandono de una zona minera (Stephens et al., 2001).

## **1.5 Contaminantes objeto de estudio**

Los contaminantes que se han incluido en este estudio pertenecen a un grupo de tóxicos ambientales caracterizados por su persistencia incluso años después de su emisión, por poder ser transportados a grandes distancias y por acumularse en tejidos ocasionando efectos dañinos e incorporación a la cadena trófica.

### **1.5.1 Metales pesados**

En este estudio se han incluido los siguientes metales pesados: cobre, zinc, cadmio, mercurio y plomo. Estos elementos se consideran relevantes por su importancia en este área estudiada, por estar relacionados con la contaminación de esta zona de Cartagena y alrededores y por provocar efectos adversos en las madres y los lactantes. Los metales pesados se encuentran en leche materna en pequeñas concentraciones, esto se asocia a su baja liposolubilidad y al hecho de estar fuertemente unidos a los eritrocitos (Gürbay et al., 2012). En general, constituyen el 20% de los niveles de metales encontrados en sangre de la misma persona (Golding, 1997). Sus propiedades,



fuentes o usos, toxicocinética, mecanismo de acción y sus efectos en los seres humanos se detallan a continuación.

### **1.5.1.1 Cobre**

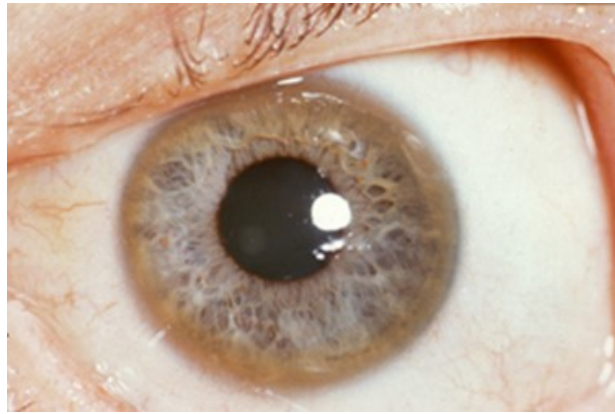
El cobre (Cu), es un metal pesado (su peso molecular es el límite a partir del cual los metales son considerados pesados), con múltiples usos desde la antigüedad. Es de apariencia metálica, maleable, blando, dúctil, y de color pardo-rojizo. Es un metal esencial, ubicuo en la naturaleza (Lewis, 1995), frecuentemente se encuentra junto con otros metales como el oro, bismuto, plata y plomo, normalmente en pequeñas rocas aunque puede hallarse en grande masas compactas de cientos de toneladas. El cobre se puede encontrar en forma metálica como lava basáltica y cuyos principales minerales que lo contienen son la calcopirita y bornita, sulfuros mixtos de cobre e hierro. Las fuentes antropogénicas del cobre proceden principalmente de la minería, la fabricación de equipamiento eléctrico, maquinas industriales, material de construcción como tuberías y tuberías submarinas (junto con níquel) ya que es resistente a la corrosión por agua de mar, así como en aleación con aluminio como material decorativo. Se utiliza como sustituto del oro en aplicaciones decorativas. También el cobre lo podemos encontrar en forma oxidada formando sales de cobre como plaguicida, algicida, fungicida y rodenticida (Soria et al., 1995).

El cobre se absorbe en estómago e intestino delgado (ATSDR, 2004) y la absorción depende de factores como el aporte, edad, competencia con otros metales, etc. En sangre, se une a albúmina y posteriormente a otras proteínas como la ceruloplasmina con las que establece enlaces más fuertes. Se acumula en hígado y médula ósea principalmente y se elimina por la bilis sobre todo y en menor proporción por la orina (ATSDR, 2004). Forma parte de numerosas enzimas, como las oxidasas, dentro de las cuales se encuentra la citocromo c oxidasa, imprescindible en el metabolismo celular. Forma parte también de otras como la enzima superóxido dismutasa, la cual interviene en procesos de detoxificación que protegen a la célula de la potente acción oxidante del peróxido de hidrógeno. Es un metal imprescindible para la utilización del hierro, cofactor de enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa y en la síntesis de hemoglobina, tejido conectivo y fosfolípidos (Soria et al., 1995; Wu, et al., 2006; Soetan et al., 2010).

A pesar de que los niveles de cobre en leche materna son bajos, la deficiencia de cobre en niños alimentados con lactancia materna es muy rara (Lonnerdal, 1998), esto es debido a que los niños nacen con reservas hepáticas de este metal para aproximadamente 6 meses (Donangelo, 1993). Estos niveles bajos de cobre confieren poder bacteriostático a la leche materna (Borkow & Gabbay, 2005). La mayor proporción de cobre se encuentra en el suero lácteo, aproximadamente el 80% unido principalmente a la seroalbúmina y en menor proporción al citrato y a aminoácidos libres, un 15% en la grasa y el resto en la caseína de la leche (Casey et al., 1995). La absorción del cobre procedente de la leche materna es del 25% mientras que la absorción del cobre de leche de vaca es del 18% (Lonnerdal, 1997).

Los niveles de cobre en leche materna dependen en gran medida de la madurez de la leche, así los niveles están aumentados en los primeros seis meses y posteriormente van disminuyendo. No está claro la influencia de la dieta en los niveles de cobre en la leche (Vuori et al., 1980; Lönnerdal, 1986), sin embargo, la leche materna de mujeres de diferentes regiones del mundo contienen distintos niveles de cobre, esto podría ser debido a las diferencias climáticas, económicas y culturales con cambios en la dieta (Muluwork, 2013). La edad de la madre y la paridad no influyen en los niveles de cobre en leche (Domellöf, 2004).

El exceso de cobre en el organismo se une a la metalotioneína, depositándose principalmente en los lisosomas hepáticos. Sin embargo, este mecanismo puede saturarse y producir lesiones hepáticas (ATSDR, 2004). La exposición aguda por una ingesta excesiva de sales solubles de cobre, puede producir necrosis hepática e incluso la muerte. La exposición crónica puede provocar irritación respiratoria y alteraciones gastrointestinales. Otras patologías asociadas son anemia hemolítica, alteraciones renales, visuales y cerebrales (Repetto, 1995). Existe una patología hereditaria donde el cobre se deposita en grandes cantidades en los tejidos como hígado, cerebro, riñones y ojos donde adquiere un aspecto característico en forma de anillo dorado-verdoso (figura 6), por el acúmulo de cobre en la membrana de Descemet.



**Figura 6.** Anillo de Kayser-Fleischer. *Fuente: Wikipedia.*

### 1.5.1.2 Zinc

El zinc (Zn) es un metal pesado usado alrededor del 1500 antes de Cristo, es de color blanco-azulado. Forma parte de más de 200 enzimas como las isomerasas, liasas, oxidoreductasas, hidrolasas, transferasas, etc. Es un metal esencial, componente de las proteínas implicadas en la expresión y regulación de la actividad genética, es clave para metabolismo de la vitamina A, esencial en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, de la mineralización normal del hueso e interacciona con otros metales como el cobre, disminuyéndolos ante una ingestión elevada de zinc, así mismo, se cree que ejerce protección frente a la toxicidad de otros metales como el mercurio o el cadmio (Underwood et al., 1977; Magos & Webb, 1980; Norheim, 1987; Metcheva et al., 2006). El zinc en el medio ambiente atmosférico, está siempre asociado a la forma particulada, por lo que su comportamiento depende fundamentalmente del tamaño y densidad de la partícula y de la eficacia de los procesos de deposición. En suelos y ecosistemas acuáticos el zinc tiende a depositarse en la fracción sólida, y también forma complejos con la materia orgánica disuelta, como los ácidos húmicos. La movilidad del zinc aumenta considerablemente al descender el pH, ya que aumenta su solubilidad. En medios reductores precipita en forma de sulfuro, muy insoluble, lo que limita drásticamente su movilidad (Moreno-Graw, 2003).

La absorción del zinc es digestiva, preferentemente en duodeno y yeyuno (Lee et al., 1989), aunque también se ha descrito absorción por vía respiratoria en algunas sales de zinc. Los fitatos presentes en los vegetales quelan al zinc por lo que disminuyen su absorción. Por otro lado el zinc disminuye la absorción de cobre y aumenta la síntesis

de metalotioneína hepática, la cual liga al cobre con mayor afinidad que al zinc (Krebs, 2013).

Los niveles de zinc en leche materna son más elevados en el calostro y posteriormente van disminuyendo, siendo más altos en los primeros seis meses (Wasowicz et al., 2001; Almeida et al., 2008), estos niveles en leche son raramente altos como para perjudicar al lactante, aunque sí es más frecuente el déficit de este metal. Se sabe que el aumento de zinc en los días postparto, se asocian con una disminución del cobre en leche materna en el calostro (Rydzewska et al., 1996, Leotsinidis et al., 2005). Las diferencias entre las distintas madres lactantes en los niveles de elementos traza tiene una base genética (Björklund et al., 2012). No parece que exista relación entre la dieta materna y los niveles de zinc en leche materna (Vuori et al., 1980; Lönnerdal, 1986); sin embargo sí que existe asociación entre éstos y el consumo de suplementos de zinc (Krebs et al., 1985).

La deficiencia de zinc puede ocasionar retrasos en el crecimiento fetal, depresión del sistema inmune, alopecia, trastornos neurológicos, etc. (Prasad, 1995; Hambidge, 2000; Kambe et al., 2008; Soetan et al., 2010;); en niños amamantados es más frecuente en prematuros (Kienast et al., 2007) por el aumento de los requerimientos en éstos, mientras que en niños a término puede ser debido a bajos niveles de zinc de la madre (Chowanadisai et al., 2006; Murthy et al., 2010) que a su vez puede tener alteraciones genéticas relacionadas, en concreto con el gen SLC30A2 o a alteraciones genéticas en el niño (Kiechl-Kohlendorfer, et al., 2007; Barbarot et al., 2010), gen SLC39A4 (Chowanadisai et al., 2006; Lasry et al., 2012) recibiendo el nombre de acrodermatitis enterohepática (figura 7) y caracterizada por lesiones en piel del tipo placas eccematosas o erupciones cutáneas psoriasiformes, diarrea, alopecia, alteraciones oculares, anemia, etc.

El exceso de zinc se relaciona con patología debido a que induce toxicidad por cobre, aunque en muchas ocasiones no tiene relevancia práctica. Un estudio realizado en niños de 4 meses que recibieron complementos de 10 mg/día de zinc, no se asoció con hipocupremia (Sazawal et al., 2004). Sin embargo, otros estudios afirman que se asocia con deterioro del estado nutricional con respecto al hierro y al cobre, dando lugar a alteraciones inmunes y en los niveles de lipoproteínas de alta densidad, colesterol y anemia por deficiencia de cobre (Menéndez et al., 2007), sobre todo son más sensibles al exceso de zinc y por tanto más perjudiciales para los niños con enfermedad

inflamatoria, insuficiencia renal, alteraciones hepáticas o colestasis (Menéndez et al., 2007).



**Figura 7.** Acrodermatitis enteropática. *Fuente: Academic dictionaries and encyclopedias.*

### 1.5.1.3 Mercurio

El mercurio (Hg), es un metal pesado blanco-plateado que se encuentra en estado líquido a 0°C y se evapora a 13°C, se emplea con distintos propósitos comerciales e industriales (Broussard et al., 2002). En los últimos años ha aumentado la alarma por su gran persistencia en el ambiente y por la gran problemática ambiental y de salud pública que ha generado. El mercurio no es un elemento esencial para ningún proceso biológico, sin embargo, se acumula y magnifica en las cadenas tróficas en sus tres formas de presentación, como mercurio en forma metálica (su absorción por la dieta es menor del 0,1%), como sales inorgánicas (tras la ingesta se absorbe el 15%) y como compuestos orgánicos (como el metilmercurio, que al ser ingerido, se absorbe en un 100%). Estos compuestos órgano-mercuriales son los que tienen mayor capacidad de bioacumulación y persistencia, aumentando sus niveles conforme se asciende en la cadena trófica, por su mayor liposolubilidad y su afinidad por los grupos sulfhidrilo, fundamentalmente esto ocurre en ambientes acuáticos (Hintelmann, 2010). Todas las formas de mercurio se puede transformar de una a otra mediante algunos microorganismos implicados que realizan reacciones de óxido-reducción y de metilación, esto puede ocurrir tanto en los seres vivos como en el medio ambiente.

La mayor reserva de mercurio se encuentra en los océanos, seguidos de sedimentos y suelos, atmósfera y por último aguas continentales. El mercurio procede en su mayoría de la evaporación de este elemento desde los océanos, aguas

continentales, superficie terrestre y emisiones volcánicas. En 2005 se calculó que las fuentes antropogénicas supusieron 1930 toneladas, en su mayoría del continente asiático (67%) (Pacyna et al., 2010). Las fuentes antropogénicas se clasifican en primarias (introducción no intencionada al medio ambiente) como son la minería y producción de minerales como el hierro y acero otros como cromo, plomo y zinc, producción de cemento y manipulación de combustibles fósiles (para carbón y gasolinas) y fuentes secundarias (introducción intencionada) donde destacan la fabricación de lámparas de vapor, tubos fluorescentes, termómetros clínicos e industriales y otros instrumentos como barómetros, manómetros, esfingomanómetros, lentes de telescopios, lámparas de difusión y ultravioleta, conmutadores, cátodos electrolíticos, turbinas de vapor, producción de cloruro de vinilo, industrias de cloro-álcali, plaguicidas, fungicidas, pinturas, amalgamas dentales, minería artesanal del oro, etc.

El mercurio puede absorberse por tres vías, las principales vías de exposición son la digestiva por el consumo de pescado y marisco contaminado con metilmercurio y la respiratoria por inhalación por parte de ciertos trabajadores, de vapores de mercurio elemental desprendidos en procesos industriales.

La vía respiratoria, por inhalación del vapor de mercurio puede alcanzar la circulación sanguínea con una eficiencia del 80%, el mercurio es uno de los metales más volátiles que hay en la naturaleza y su vapor es extremadamente tóxico (Baird, 1997). Las rutas de exposición general más importantes son la inhalación de vapor de mercurio inorgánico a través de los vertidos o durante los procesos industriales, otra forma de inhalación aunque en pequeña cantidad es a través de las amalgamas dentales como mercurio elemental, donde tras colocarla en un diente, una pequeña cantidad de mercurio se evapora cuando la amalgama interviene en la masticación de comida. Esto da lugar a que el vapor de mercurio pase directamente a los lóbulos olfativos y al sistema límbico cerebral, a través de la mucosa oronasal y por transporte axonal retrógrado, con la acumulación de mercurio, preferentemente en estas zonas (Nylander, et al. 1987). Se sabe, que a mayor número de amalgamas dentales mayor concentración cerebral de mercurio (Nylander et al., 1987), sin embargo, en leche materna los resultados son contradictorios con trabajos donde se correlaciona el número de amalgamas y el aumento de los niveles de mercurio (Oskarsson et al., 1996; Vimy et al., 1997; Al-Saleh et al., 2003; Ortega-García et al., 2005) y otros en los que no (Kleman et al., 1990; Gundacker et al., 2000; García-Esquinas et al., 2011). La exposición al tabaco

también contribuye a la acumulación de mercurio en el organismo, en concreto entre 5 y 11 ng por cigarrillo, aunque algunos informes hablan de hasta 30 ng por cigarrillo (Kowalski et al., 2009).

Estudios sobre los niveles de mercurio en leche materna en pacientes portadores de amalgamas dentales, revelan que estos niveles son menos importantes que los procedentes de la dieta rica en pescado de la madre y por tanto de menor trascendencia en el riesgo para la salud del lactante (Drexler & Schaller et al., 1998).

La vía digestiva es la fuente principal de exposición al mercurio orgánico, sobre todo a través del consumo de pescado en el cual el 80% de este elemento se encuentra en forma orgánica (principalmente metilmercurio). Así, en poblaciones donde basan su alimentación en pescado (sobre todo pescados grandes como los túnidos y mariscos), puede llegar a sobrepasarse el nivel máximo tolerable de mercurio semanal por persona, fijada en 300 microgramos de mercurio total/persona y en 200 microgramos en el caso del metilmercurio, aumentando el riesgo de exposición en los niños que lactan (Galli et al., 1993; Batista et al., 1996; Sanzo et al., 2001). Numerosas organizaciones nacionales e internacionales como la FDA, desaconsejan el consumo de especies como los ictiófagos de gran tamaño a los niños, embarazadas y mujeres en edad fértil, por su alto contenido en mercurio y los riesgos que esto conlleva. A lo largo de los últimos años, existen numerosos ejemplos de intoxicaciones por este metal como es el caso de las islas Faroe, donde los vertidos en la bahía de Minamata (Nihigata), ocasionaron la contaminación de los peces del río Agano, con unos niveles de aproximadamente 10 mg/Kg de peso (OMS, 1978) y que tras ser consumidos por el hombre, ocasionaron más de 2.200 intoxicaciones en humanos y donde se pudo comprobar la asociación entre las deficiencias mentales de los bebés nacidos allí, con los altos niveles de mercurio encontrados en el pelo de las madres y el cordón umbilical de recién nacido (Sakamoto et al., 1991). Otro ejemplo, fue la intoxicación que tuvo lugar en Irak, que afectó a más de 6.000 personas produciendo más de 500 muertos tras el consumo de harina contaminada por fungicidas organomercuriales con los que se fumigaron los cereales, dicha harina tenía niveles de mercurio de 9 mg/kg (Bakir et al., 1973).

Entre los alimentos habituales en la dieta humana, la mayoría de alimentos de la cadena alimentaria terrestre contienen escasos niveles de mercurio, excepto las setas silvestres (Lorenz, 1979). Sin embargo, a pesar de los bajos niveles de mercurio de la leche y los productos lácteos, pueden elevarse en determinadas circunstancias como

exposiciones profesionales, vertidos industriales masivos, etc. (FIL, 1978). A esto se suma el hecho de que el consumo de lácteos es cuantitativamente muy importante en adultos (Fox, 1987), lo que en países occidentales puede suponer casi trescientos gramos por persona y día, aproximadamente un 15% de la masa total ingerida por día (Kostial et al., 1971). Esto, en la población infantil es especialmente importante, ya que en la etapas más tempranas, la leche y derivados son el único alimento y por lo tanto la única fuente de exposición al mercurio y otros tóxicos. Por otro lado, la absorción intestinal de los metales pesados es superior a la de los adultos, lo cual, unido a que sus órganos están en desarrollo, los hace especialmente vulnerables (Kostial et al, 1971); en concreto, la forma orgánica del mercurio (metilmercurio), es la más neurotóxica y supone el 50% del mercurio eliminado en la leche (Wolff, 1983). La absorción del mercurio intestinal depende de la edad (a menor edad mayor absorción) y de la forma química, la forma orgánica se absorbe en mayor proporción, de hecho, el metilmercurio se absorbe en casi un 100% en el tracto gastrointestinal y puede atravesar la barrera encefálica (Ortega-García et al., 2005). Las formas inorgánicas de mercurio se eliminan por la leche en un alto porcentaje, sin embargo, su absorción intestinal es baja, alrededor del 7%, y rara vez penetra la barrera encefálica, lo que previene al niño de alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso (Wolff, 1983; Mata et al., 2003; García-Esquinas et al., 2011).

Respecto a la vía cutánea, existen casos de intoxicación por aplicación tópica de pomadas que contenían metilmercurio, aunque esta vía es la menos importante.

La distribución del mercurio en el organismo es a través de la sangre, los compuestos orgánicos se transportan casi en un 90% unidos a los hematíes y una pequeña parte queda en plasma (Sundberg et al., 1991), sin embargo, el mercurio inorgánico lo hace en un 50% unido a albúmina (plasma). Este hecho hace que exista una buena correlación entre los niveles plasmáticos de mercurio orgánico y los niveles en leche materna. Las formas orgánicas atraviesan la placenta, la barrera hematoencefálica y pasan a través de la leche. Se sabe que el paso transplacentario es el que supone más riesgo neurotóxico para el embrión (Dorea, 2004). El mercurio orgánico es de eliminación lenta y ocurre principalmente a través de las heces (Broussard et al., 2002). La eliminación de las sales inorgánicas es principalmente por el riñón. Los compuestos orgánicos de mercurio como metilmercurio son muy liposolubles y se acumulan en cerebro, riñón, hígado, pelo y piel. Las formas inorgánicas tienen una



gran afinidad por la metalotioneína de las células renales, por lo que se acumulan especialmente en riñón.

El mecanismo de acción del metilmercurio está asociado principalmente a su capacidad de unirse a los grupos sulfhidrilo, lo que ocasiona alteraciones enzimáticas (ya que son las enzimas las que contienen estos grupos) y en la síntesis de proteínas, así como la interferencia con la función y estructura de las membranas. Además, está asociado con la producción de radicales libres (Repetto, 1995). La toxicidad de metales por lo general implica la producción de reacciones oxidativas (ROS) que pueden dañar el ADN, los lípidos de las membranas, proteínas o enzimas de los tejidos (Valko et al., 2005). Estas reacciones son contrarrestadas por enzimas antioxidantes naturales (Gobe et al., 2010; Ercal et al., 2001). Un desequilibrio entre ROS y antioxidantes naturales genera estrés oxidativo, que puede jugar un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad (Roberts et al., 2010). Cuando la cantidad de mercurio ingerida en esta forma es elevada, el riñón es el principal órgano afectado y también se depositan cantidades apreciables de este elemento en el hígado y en el tejido óseo. Las lesiones en estos órganos, principalmente en los riñones, se producen tanto por el carácter acumulativo del mercurio como también cuando la exposición al metal es pequeña pero de forma continuada (Stein et al., 2002).

La toxicidad del compuesto organomercurial más estudiado, el metilmercurio, es principalmente debida a su efecto sobre el sistema nervioso (Stein et al., 2002). Los fetos y los niños lactantes presentan, respecto a los adultos, una sensibilidad muy elevada al metilmercurio, que puede ocasionar malformaciones en el feto y retraso en el desarrollo cerebral de ambos (Stein et al., 2002), lo que unido a su facilidad para atravesar la barrera fetoplacentaria, le dotan de un alto poder teratogénico (Repetto, 1995). La inhalación de mercurio puede provocar dificultad respiratoria, hemoptisis o neumonitis intersticial, si bien el órgano diana principal de estos vapores es el sistema nervioso central, por lo que afectan a la coordinación, provocando parestesia y malestar entre otros. A su vez se producen pérdidas de memoria, reducción del campo visual y de la audición así como alteración en la coordinación de los movimientos. Estos compuestos también pueden afectar al sistema nervioso periférico produciendo debilidad muscular. Como resultado de la destrucción celular y por tanto de las neuronas, estos efectos son irreversibles en la mayoría de los casos. La ingestión de sales de mercurio provoca efectos irritantes a nivel gastrointestinal e incluso necrosis

tubular a nivel renal, ya que el riñón es el órgano diana de estos compuestos. Según la IARC (International Agency for Research on Cancer), el metilmercurio es posiblemente un carcinógeno en humanos.

#### **1.5.1.4 Cadmio**

El cadmio (Cd), es un metal pesado (Repetto & Sanz, 2008), que según la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades de Estados Unidos (Agency for Toxic substances and Disease Registry), se encuentra entre los metales con mayor incidencia sobre la salud. Fue en 1817 cuando Friedrich Stromeyer descubrió este metal. Es de color plateado, maleable, brillante y dúctil. Es un elemento no esencial para el ser humano, que se encuentra presente como contaminante tanto en los alimentos, como en el agua o en el aire, siendo la ingestión y la inhalación las principales vías de exposición a él (Repetto, 1995).

El cadmio es un metal escaso en la litosfera, las menas de cadmio son difíciles de encontrar y suelen estar en pequeñas cantidades, en su mayoría, unidos al zinc como sulfuros generalmente. La mayor fuente de cadmio es la antropogénica, entre 3 y 10 veces más cantidad de este metal que las fuentes naturales y principalmente procede de la industria minero-metalúrgica de metales no ferrosos, la metalurgia del hierro y acero, la fabricación de fertilizantes fosfatados, la incineración de residuos de madera, carbón o plásticos, la combustión de aceite y gasolina y las aplicaciones industriales de cadmio (baterías, pilas eléctricas, revestimientos electrolíticos, pigmentos, etc. (Repetto, 1995; Moreno-Graw, 2003).

El cadmio puede absorberse por vía respiratoria y digestiva. Por vía inhalatoria dependerá del tamaño y la solubilidad de las partículas (Repetto, 1995), por ejemplo, los nitratos y cloruros tienen una mayor solubilidad (Moreno-Graw, 2003).

La inhalación de partículas de cadmio puede ocurrir principalmente en trabajadores expuestos durante las actividades industriales, mientras que en la población general, la inhalación es principalmente debida al humo de cigarro que contiene cadmio; la exposición e inhalación del humo de cigarro en fumadores activos y pasivos es considerado altamente peligroso ya que el cadmio procedente del humo del tabaco se absorbe fácilmente por los pulmones (Saldivar et al., 1991; Goyer, 1997; Stohs et al.,

1997; Valko et al., 2005) aproximadamente el 50%, cantidades comparables a la ingestión diaria con la dieta, es decir, inhalan de 0,1 a 0,2  $\mu\text{g}$  de Cd por cigarrillo (Augusto, 2002).

Por vía digestiva también va a influir la solubilidad de los compuestos (Repetto, 1995) y la presencia de otros, por ejemplo y al igual que ocurre en el zinc, dietas pobres en hierro, calcio y proteínas aumentan la absorción del cadmio (Klasing, 2005). La ingestión constituye la fuente principal de cadmio en exposición no laboral, la absorción por el tracto gastrointestinal es de aproximadamente el 50%. La fuente principal por vía oral es la comida, sobre todo hojas de vegetales y en menor medida, cereales, semillas y frutas, pescado, crustáceos y vísceras pueden contener altos niveles de cadmio como el riñón y el hígado; en menor medida se introduce a través del agua para uso humano.

Tras la absorción, el cadmio se distribuye a través de la sangre unido a una microproteína del hematíe, la metalotioneína, en primer lugar a riñón (donde se acumula principalmente, del 30-60% de la carga corporal) e hígado y más tarde continúa acumulándose en el resto de tejidos también unidos a dicha proteína. La metalotioneína ejerce una acción protectora frente a la toxicidad del cadmio, aunque paradójicamente el complejo cadmio-metalotioneína es más tóxico para los túbulos renales. Se ha demostrado también escasa capacidad del riñón para sintetizarla, lo que lo hace insuficiente para fijar el cadmio y da lugar a aparición de las manifestaciones tóxicas (Kido, 1991). La acumulación de cadmio en riñón e hígado depende de la intensidad de la ingesta, del tiempo de exposición y del estado óptimo de la función de excreción renal, siendo su vida media de 17 a 30 años en humanos. En ambos casos se ha encontrado incremento con la edad. El paso transplacentario es pequeño en comparación con el del resto de metales pesados (Vather et al., 2001).

La eliminación del cadmio ocurre principalmente por vía urinaria (López-Artíguez & Repetto, 1995) y en menor medida por la bilis, la saliva, el sudor, el pelo y la leche materna. Un estudio alemán mostró una relación directa entre el número de cigarrillos que la madre fuma por día y el nivel de cadmio en la leche materna (Radisch, 1987). Otro estudio realizado en Japón encontró una asociación significativa e inversa entre la concentración de cadmio de la leche materna y la secreción de calcio en la misma, así, el aumento de cadmio en leche materna pareció disminuir la cantidad de calcio secretado en la leche materna (Honda et al., 2003), por lo que se concluyó que el aporte extra de calcio durante el embarazo y la lactancia, contribuirían a disminuir los efectos

de la toxicidad por este metal (Honda et al., 2003). En el estudio, la concentración media de cadmio en la leche materna fue de 0,28 microgramos/litro, una concentración baja si la comparamos con el mercurio o el plomo en leche de madre (Vather et al., 2001).

El cadmio es tóxico para un gran número de órganos y tejidos. Sin embargo, el principal órgano diana de la toxicidad del cadmio es el riñón (Piotrowski et al., 1991). Los principales síndromes asociados a la exposición de cadmio son:

1-Síndrome renal, con proteinuria de peso molecular bajo, principalmente por proteínas de tipo tubular, pero con predominio de proteínas específicas, como B2M (Jarup et al., 1988; Kawada et al., 1989; Campbell, 1991; Jin et al., 1999), daño de células epiteliales de vías urinarias (Jin et al., 1999), calciuria con aumento en la formación de cálculos (Wu et al., 2001), glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia (Lerner et al., 1979), insuficiencia renal con aumento en los niveles de urea, creatinina y ácido úrico en suero o proteinuria de peso molecular alto de tipo glomerular, principalmente albúmina (Nordberg, 1996).

2-Síndrome pulmonar, en la exposición aguda se describe irritación de vías respiratorias e incluso, en casos de exposición muy alta, la muerte y en exposición crónica, síndromes obstructivos y restrictivos, fibrosis pulmonar y enfisema. Es importante destacar que el humo de tabaco potencia este efecto producido por el cadmio.

3-Síndrome óseo: itaí-itaí (figura 8). Fue uno de los primeros cuadros atribuidos exclusivamente al cadmio, en la zona de Toyama (Japón) y que significa “ay-ay”, por los fuertes dolores óseos que producía en aquellos intoxicados por cereales con alto contenido en cadmio. Posteriormente, se ha demostrado que ocurre principalmente en sujetos con metabolismo de hueso osteoporótico, en casos de trastornos del metabolismo del calcio o ingesta baja de proteínas y de vitamina D, donde se observan descalcificación que puede terminar en osteomalacia, deformaciones óseas, fracturas espontáneas, lumbalgia, parestesias y neuralgias (Frigerg, 1980; Staessen et al., 1991; Nordberg, 1996). Esto es atribuido a que el cadmio inhibe la vitamina D, que a su vez, provoca un descenso en la absorción de calcio y en la mineralización ósea.

4-Síndrome cardiovascular, daños a nivel de las paredes de las arterias e hipertensión arterial del embarazo (Kosanovic et al., 2002).

5-Afectación de sistema nervioso. Edema cerebral, picnosis, hemorragias, y necrosis en corteza parietal, cerebelo, putamen y núcleo caudado. Trastornos neurológicos como hiperactividad y aumento de la agresividad (Sinha et al., 2008; Matés et al., 2010).

6-Otras manifestaciones como anosmia, pérdida de peso, decaimiento general, coloración amarilla de los dientes e incremento de frecuencia de caries dental, náuseas y vómitos, anemia moderada, por alteración en el transporte del hierro dentro de las células eritropoyéticas, leucocitosis y linfocitosis, daño hepático moderado y atrofia testicular (Ramírez, 2002). Numerosos estudios han demostrado que es un potente carcinógeno (Silbergeld et al., 2000; Järup, 2003; Sughis et al., 2011) y ha sido catalogado por la IARC (International Agency for Research on Cancer) como agente carcinógeno grupo I.

7-Efectos en el niño. Los niños son más susceptibles de sufrir los efectos del cadmio y otros tóxicos, entre otros motivos, sus órganos están en desarrollo y en el caso de los lactantes con lactancia exclusiva, esto se ve incrementado, probablemente, por la fácil absorción de las proteínas de la leche a los que van unidos los metales pesados. A nivel cerebral el niño puede sufrir alteraciones en el desarrollo cerebral, alteración de la conducta e incluso se relaciona con el autismo (Bradstreet, 2003), en estudios en cerebros en desarrollo de ratas se observó alteraciones en los niveles de la serotonina (Andersson et al., 1997). Otras patologías como anemia, raquitismo (D'Souza et al., 2003), alteraciones en la formación de hueso, relación inversa entre las medidas antropométricas del recién nacido y la placenta o del cordón umbilical y los niveles de cadmio y plomo (Zentner et al, 2006; Atabek et al., 2007; Llanos y Ronco, 2009; Ronco et al., 2009), retraso en el crecimiento del lactante (Huel et al., 1981) y parto prematuro (Nishijo et al., 2002; Järup, 2003; Schoeters et al., 2006).



**Figura 8.** Enfermedad de itaí-itaí. Fuente: [www.elmundoquimico.blogspot.com](http://www.elmundoquimico.blogspot.com).

#### **1.5.1.5 Plomo**

El plomo (Pb), es el metal pesado con mayor impacto sobre la salud (Repetto & Sanz, 2008). Es un metal blando, de color gris al corte, blando, dúctil y maleable. Es soluble en agua que contenga nitratos, anhídrido carbónico y sales de amonio. No se encuentra en su estado natural pues al exponerse al medio ambiente se oxida rápidamente en contacto con el aire adquiriendo un aspecto mate. En contacto con el agua se oxida superficialmente con formación de hidróxido de plomo que es bastante soluble en agua. Cuando se funde, emite vapores que son tóxicos. Ha sido usado en todas las civilizaciones desde tiempos prehistóricos. A pesar de no ser esencial, es el tóxico más ubicuo y detectable en todas las fases del ambiente y puede acumularse alcanzando altas concentraciones en una gran variedad de organismos.

La fuente natural de plomo más importante es la corteza terrestre, donde se encuentra combinado con otros elementos para formar compuestos plomados. Se distinguen tres formas: plomo metal (que sólo es tóxico al fundirse a altas temperaturas, que se oxida y más tarde caerá al suelo constituyendo la principal forma de contaminación medioambiental), derivados inorgánicos (como óxido de plomo rojo, cromato de plomo, carbonato de plomo, sulfato de plomo o antimonio de plomo, que

son muy insolubles) y compuestos orgánicos (acetato de plomo, tetraetilo de plomo, estearato de plomo o naftaleno de plomo).

Hasta hace pocos años, la principal fuente de emisión de plomo a la atmósfera fue la combustión de gasolinas plomadas que provocó intoxicaciones subagudas en distintas partes del planeta (Repetto & Sanz, 2008). Actualmente en España, está prohibido como aditivo en gasolinas pero esto no ocurre en todos los países. Otra importante fuente de exposición al plomo ya en desuso, fue en tuberías y tanques de agua, aunque en la actualidad se tiende a sustituirlo. Pero el plomo que se emitió por estos usos, se encuentra aún presente en los suelos, polvo o sistemas acuáticos, y es una fuente de exposición importante en la actualidad (Ahamed & Siddiqui, 2007). Otros usos del plomo son en baterías para automóviles, municiones, revestimiento de cables, cisternas, fabricación de cristales, materiales de construcción, pigmentos para pinturas y barnices, fabricación de cristales, esmaltado de cerámica, soldadura de latas o antisépticos, procesos industriales como la fundición, etc. En la actualidad, las principales fuentes de plomo para la leche materna son la dieta materna (agua, cereales y verduras) y la movilización del plomo depositado en los huesos de la madre. Durante la gestación y la lactancia más de un 5% de la masa ósea se moviliza como fuente de calcio para el niño (Ettinger et al., 2006).

El plomo es absorbido por inhalación, vía digestiva y a través de la piel.

Por vía respiratoria se absorbe en estado gaseoso o en pequeñas partículas y en este caso, la absorción dependerá fundamentalmente del tamaño de las partículas, si existe alguna patología y de la solubilidad del compuesto inhalado fundamentalmente (Albert, 1997). Aproximadamente el 75% de las partículas inhaladas quedan retenidas en el tracto respiratorio superior, el 25% restante logra pasar al alveolo llegando al torrente circulatorio (Medicina Ambiental, 1991).

Por vía digestiva, la absorción depende de la forma química del compuesto de plomo. Se absorbe en intestino, aumentándose dicha absorción en presencia de hierro y de zinc y con baja presencia de calcio. Principalmente el plomo procede de los alimentos y del agua. Algunas sales como el cloruro de plomo o el sulfato, son insolubles en agua y en lípidos, por lo que no suponen un riesgo de toxicidad. Sin embargo, otros compuestos, tanto inorgánicos (nitratos) como orgánicos (acetatos)

resultan muy tóxicos. El bajo consumo en la dieta de calcio, hierro o proteínas pueden aumentar la absorción de plomo.

Por vía dérmica puede absorberse principalmente plomo en formas orgánicas (Moreno-Graw, 2003; Valdivia-Infantas, 2005; Repetto & Sanz, 2008) por ser estas formas muy liposolubles. Sólo el tetraetilo de plomo puede ser absorbido a través de la piel intacta (Medicina Ambiental, 1991).

El plomo que es absorbido, pasa a sangre y es transportado por los hematíes en un 90% para distribuirse a los tejidos blandos como hígado, riñón, médula ósea y SNC donde tiene una vida media de 41 días. Posteriormente el plomo se almacena durante años en los huesos, constituyendo el 90% del plomo existente en el organismo, aunque no de manera indefinida, ya que en situaciones de dieta, embarazo, acidosis, descalcificación, etc. es liberado pudiendo constituir hasta el 50% del plomo circulante y pudiendo ocasionar una intoxicación aguda y en el caso de una gestante afectar seriamente el desarrollo cerebral fetal. Un estudio realizado en 2003, confirmó que la ingesta de suplementos de calcio antes, durante y después de la gestación disminuía los niveles de plomo en sangre de la madre (Hernández-Ávila et al., 2003), esto es debido, a que el calcio inhibe la liberación de plomo a partir de los depósitos del hueso de la madre (Ettinger et al., 2009). Otros destinos de este metal son el cabello o las uñas (O'Flaherty, 1998). El plomo es capaz de atravesar las barreras hematoencefálica y la fetoplacentaria (Repetto, 1995) acumulándose en los tejidos fetales durante la gestación (Moline et al., 2000; Hernández-Ávila et al., 2003).

La eliminación del plomo absorbido por el organismo se hace principalmente a través de la orina aunque también puede eliminarse por la saliva y pigmentar el borde marginal de las encías dando lugar al ribete de Burton o por la leche materna pasando al bebé y depositándose en él, por las heces y bilis, el sudor, cabello o lágrimas. Existe una relación clara entre los niveles de plomo en plasma y los niveles en leche materna (Gundacker, 2002).

Se considera que los niveles de plomo en leche materna son una forma de medición de los niveles de contaminación ambiental y de los hábitos dietéticos de la madre (Tong et al., 2000; Gundacker et al., 2002; Nishijo et al., 2002; Koizumi et al., 2008). Un estudio multinacional realizado por la Organización Mundial de la Salud en cuatro continentes (WHO, 1989), concluyó que los niveles aceptados como referencia



en leche materna comprenden desde 2,0-5,0 ng/g. Otro estudio realizado en mujeres griegas en 2005, comprobó que los niveles de plomo están aumentados en calostro en comparación con los niveles del mismo en leche madura y de transición (Leotsinidis et al., 2005). Por otro lado, algunos estudios que comparaban áreas urbanas y rurales demostraron que las concentraciones de plomo en leche materna eran perceptiblemente más altas en las áreas urbanas (Barr et al., 2005) y que aquellos con exposición ocupacional también contenían concentraciones más elevadas en leche materna (Abadin et al., 1997). Estos resultados indicarían que el tiempo de residencia en la zona de estudio, es un factor que influye sobre el contenido de plomo en la leche materna, ya que el plomo almacenado en los huesos, se estaría liberando con más facilidad durante la etapa de lactancia (Gulson et al., 1997; Sanin et al., 2001).

Los mecanismos de toxicidad de este elemento son principalmente dos. Por un lado, la sustitución de metales esenciales, como calcio, hierro, zinc o cobre; por ejemplo, en el caso del calcio, penetra por los canales de este elemento en las membranas celulares, principalmente del sistema nervioso, que es el sistema más afectado, o también, desplazando al calcio en las mitocondrias, produciendo déficit de ATP (Adenosín trifosfato). Por otro lado, pueden inhibir numerosas enzimas, lo que da lugar a distintos trastornos según la enzima y su localización. Por ejemplo, inhibición de ATPasa, acetilcolinesterasa, adenilciclasa, etc., disminuyendo la conductividad del impulso nervioso, o la inhibición de las enzimas implicadas en la síntesis del grupo hemo, lo que conlleva la acumulación de metabolitos intermedios tóxicos (Repetto & Sanz, 2008).

Los efectos producidos por una exposición aguda a plomo son vómitos, anorexia, debilidad, alteración en la coordinación, convulsiones y estupor, incluso coma y muerte.

La exposición intrauterina temprana puede ocasionar bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino y alteraciones en el desarrollo físico y mental del niño en el primer año de vida (Solomon et al., 2002). Varios estudios asocian la exposición prenatal con anomalías congénitas menores (Bellinger et al., 1984; Bellinger, 1986; Shukla et al., 1989). Estudios realizados en poblaciones infantiles han demostrado que produce daño aún a bajas concentraciones en sangre, en mayor cuantía que en el adulto, debido a ciertas condiciones especiales como menor masa corporal, sistema nervioso en desarrollo, mayor tasa de absorción intestinal de plomo, menor tasa de eliminación y un metabolismo más aumentado en el niño, así como por una disminución de la inmunidad

(Gulson et al., 1998). En niños niveles altos de plomo se relacionan con autismo (Bradstreet et al., 2003) y retraso en la adquisición de habilidades motoras y problemas de comportamiento (Dietrich et al., 1993). La exposición crónica durante varios años después del nacimiento es particularmente perjudicial para el futuro potencial intelectual de los niños (Koller et al., 2004; Winiarska-Mieczan, 2009).

La exposición crónica provoca efectos neurotóxicos y alteración en diversos órganos, sin embargo, es el sistema nervioso, principalmente sustancia gris y núcleos basales, los principales tejidos dañados, incluso con concentraciones bajas, y conlleva severos trastornos de las funciones cognitivas que dan lugar a alteraciones en la conducta y el aprendizaje, disminución de la agudeza visual, cefaleas crónicas, alteración del lenguaje e incluso retraso mental. Otras patologías asociadas a la intoxicación plúmbica crónica son anemia microcítica hipocrómica, neuropatía, hipertensión, alteraciones hepáticas o alteraciones en la inmunidad (aumentando la predisposición a infecciones), ribete de Burton o acúmulo de plomo en las encías (figura 9), entre otros (Soria et al., 1995). Tanto los compuestos con plomo como el plomo inorgánico se catalogaron en el año 2006 por la IARC (International Agency for Research on Cancer) como posibles agentes carcinógenos grupo 2A.



**Figura 9.** Ribete de Burton. *Fuente: revclinesp.es.*

### **1.5.2 Elemento no metálico: Arsénico**

El arsénico (As), es el elemento 33 de la tabla periódica y es considerado un elemento no metálico (Repetto & Sanz, 2008), está ampliamente distribuido por la

corteza terrestre y presente en más de 200 minerales, siendo el más frecuente la arsenopirita. Muy conocido desde la antigüedad, su nombre procede del griego Arsenikon que significa fuerte o potente.

Los compuestos de arsénico pueden ser inorgánicos (los más tóxicos y con dos formas comunes de oxidación arsenito<sup>3+</sup> y arsenato<sup>5+</sup>), orgánicos y gaseosos.

Con respecto a las fuentes naturales de arsénico, destacan las erupciones volcánicas, los incendios forestales y la erosión de suelos y rocas.

Las fuentes y usos antropogénicos en los compuestos inorgánicos abarcan, entre otros, las municiones, las baterías, la fabricación de ciertos vidrios, los dispositivos eléctricos, los conservantes del cuero y la madera, como mordente en la industria textil, insecticidas, fabricación de pinturas para barcos y submarinos, herbicidas, como inhibidor de la corrosión y como agente de secado en la industria textil, componentes del cristal de transmisión de infrarrojos, para eliminar el pelo en el curtido del pieles, fabricación de material pirotécnico y de semiconductores. Los compuestos orgánicos son usados principalmente como herbicidas y aditivos para piensos de animales. El gas arsina se libera sobre todo en el proceso de componentes electrónicos en estado sólido. Las arsinas sustituidas se desarrollaron en muchos casos como posibles armas químicas.

La absorción de arsénico por vía inhalatoria y vía oral es bastante superior en comparación con la absorción por vía dérmica. La entrada por vía digestiva, tiene lugar principalmente a través del agua potable y pescados, como los crustáceos (Samanta et al., 2007) y es la principal vía de exposición humana no ocupacional del arsénico. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos ha establecido un nivel máximo de contaminante (MCL) de 10 mg /l para el agua potable pública (USEPA, 2001).

La distribución en el organismo es rápida y se extiende por todos los tejidos, inicialmente, se acumula en hígado, riñón, corazón y pulmón, y posteriormente, uniéndose a los grupos sulfhidrilos de la queratina, en pelo, piel y uñas, siendo estos últimos biomarcadores de intoxicación crónica por arsénico (Kakkar et al., 2005). En el hueso, sustituye al fósforo donde permanece durante años.

Mucho del arsenato absorbido es reducido a arsenito en la sangre, siendo considerado la forma más tóxica del arsénico y sufre una metilación primaria en el hígado dando lugar al ácido dimetilarsénico (DMA), forma inactiva de arsénico y más fácil de eliminar (Vahter, 2002), disminuyendo los efectos nocivos de las formas inorgánicas; sin embargo, altas concentraciones en orina del otro metabolito, el ácido monometilarsénico (MMA), se asocian con mayor riesgo de efectos perniciosos para la salud (Tseng, 2007) por su alta toxicidad.

El arsénico se elimina rápidamente a través de la orina y en pequeña cantidad por heces o leche materna (Soria et al., 1995).

Se sabe que durante la lactancia y el embarazo existe una menor transferencia de arsénico a la glándula mamaria, protegiendo así a la madre y al bebé de los efectos tóxicos de éste. Se cree que puede estar relacionado con el aumento en la metilación del arsénico inorgánico (Fängström et al., 2008) dando como resultado bajos niveles de arsénico en leche materna a pesar de las altas concentraciones a las que la madre esté expuesta (Björklund et al., 2012) y en su mayoría, en la leche materna se encuentra como arsenito inorgánico (Fängström et al., 2008). Aunque los mecanismos de excreción del arsénico por leche no son conocidos, se sabe que existe una variabilidad individual en la excreción vía leche materna de dicho tóxico (Samanta et al., 2007).

Los niveles encontrados en leche humana son muy dispares, esto se debe sobre todo, a la exposición materna al arsénico, siendo de  $15\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal/semana el límite establecido por la OMS (Bhattacharya et al., 2012). Estudios recientes sugieren, que la leche de fórmula también puede contener bajas concentraciones de arsénico (Ljung et al 2011; Jackson et al 2012; Sorbo et al 2014;), por lo que los dos componentes de la fórmula reconstituida, el polvo y el agua con el que se mezcla pueden ser fuentes de alta exposición a arsénico en los lactantes alimentados con fórmula, al contrario de lo que sucede en leche materna (Samanta et al., 2007; Fängström et al., 2008).

Con respecto a su mecanismo de acción, el arsénico elemental, por su baja solubilidad, posee baja toxicidad. Los arsenitos ( $\text{As}^{3+}$ ) y la arsina son muy tóxicos debido a su gran apetencia por los grupos sulfhidrilo, alterando a numerosas proteínas y enzimas. El arsenito ( $\text{As}^{3+}$ ) se intercala entre las bases del ADN, lo que se asocia a la aparición de cáncer (Repetto & Sanz, 2008). El arsenato ( $\text{As}^{5+}$ ) es menos tóxico al no unirse a los grupos sulfhidrilo, aunque sustituye al ion fosfato y desacopla la fosforilación oxidativa.

Los síntomas debidos una intoxicación aguda por arsénico, son vómitos, diarrea, cólicos, salivación excesiva, fiebre, alteraciones cardiovasculares y del sistema nervioso central pudiendo llegar a causar la muerte.

Por otro lado, cuando existe una intoxicación crónica, los síntomas incluyen cambios en la piel con hiperqueratosis, hiperpigmentación intercalados con áreas de hipopigmentación, daño neurológico como neuropatía periférica simétrica de extremidades, siendo los miembros inferiores los más afectados, pérdida sensitivo-motora de tipo axonal y encefalopatía con alteraciones de las funciones superiores, afectación del aparato respiratorio, cardiovascular y del sistema endocrino e inmune, habiéndose asociado la exposición crónica a arsénico con cáncer, y tanto los compuestos de arsénico inorgánico como el arsénico orgánico han sido catalogados como agentes carcinógenos grupo I. En concreto, se relaciona con el cáncer de piel, pulmón, vejiga, riñón e hígado (Tseng, 2009, Naujokas et al., 2013).

En el niño, debido a que el arsénico atraviesa fácilmente la placenta (Concha et al. 1998), existe evidencia de que incluso la exposición moderada durante el embarazo, se asocia con muerte fetal (Rahman et al. 2010), retraso del crecimiento (Hopenhayn et al., 2003; Rahman et al., 2009; Kuntal et al., 2012), disminución en la función tímica (Ahmed et al., 2012) y aumento de la morbilidad infantil (Rahman et al. 2011). Varios estudios realizados en México (Rosado et al., 2007), China (Wang et al., 2007), India (von Ehrenstein et al., 2007) y Bangladesh (Wasserman et al., 2007; Hamadani et al., 2011) encontraron asociaciones entre la exposición a arsénico del agua potable y la disminución en el desarrollo cognitivo de niños en edad escolar. Por otro lado, dos estudios realizados en Bangladesh informaron de la relación entre el consumo de agua con alto contenido en arsénico y un bajo índice de masa corporal (IMC) (Watanabe et al. 2007) y alteraciones en el crecimiento (Minamoto et al., 2005) en los escolares. Del mismo modo, una estudio realizado en China sugirió que el consumo humano de agua con elevadas concentraciones de arsénico se correlacionaba de manera inversa con el crecimiento de los niños de 8-12 años de edad (Wang et al., 2007).

Pero también las bajas concentraciones de arsénico pueden causar efectos nocivos, por ejemplo, la exposición intrauterina a estos bajos niveles se ha asociado a un aumento de las infecciones infantiles y a la gravedad de estas (Farzan et al. 2013a) y la exposición infantil se relaciona con un menor cociente intelectual (Wasserman et al. 2014).

Los primeros años de vida son por tanto, un período de mayor vulnerabilidad a la exposición de arsénico, al igual que ocurre con la mayoría de los tóxicos (Vahter, 2008; Tseng, 2009; Farzan et al., 2013b).

### **1.5.3 Metales ligeros**

#### **1.5.3.1 Aluminio**

El aluminio (Al) es un metal ligero y no ferromagnético (Repetto & Sanz, 2008). Es el tercer elemento más común de la corteza terrestre, después del oxígeno y el silicio. Los compuestos de aluminio forman el 8 % de la corteza de la tierra y se encuentran presentes en la mayoría de las rocas, vegetación y animales, pero su extracción se hace sólo a partir de la bauxita por electrolisis sucesivas, siendo la principal fuente de emisión natural la erosión de minerales y suelos. Sin embargo, a pesar de ser muy abundante, es un elemento no esencial sin ningún papel fisiológico. Es de color blanco plateado, blando, dúctil y maleable. Sus propiedades como baja densidad, ligereza, fortaleza, buena conducción a la electricidad y al calor, alta resistencia a la corrosión y resultar económico (requiere elevada cantidad de energía eléctrica para su producción, pero bajo coste de reciclado y larga vida útil), le hacen ser ampliamente utilizado por el hombre (Soria et al., 1995).

En 1825 fue aislado por primera vez por el físico danés H. C. Oersted.

Es utilizado en aplicaciones aeronáuticas (aerostatos, fuselajes, alas, aviones), en el sector de la electricidad y la comunicación como conductores eléctricos, antenas de televisión y satélites, en la construcción de barcos, trenes, automóviles, en materia de edificación y construcción como estructuras de ventanas y puertas y en otras estructuras como cubiertas para grandes superficies, en electrodomésticos, en los envases como la fabricación de latas, el papel de envolver, la capa intermedia de envases de cartón "tetra brick", láminas para cerrar yogures, medicamentos como antiácidos y vacunas como la hepatitis B, polio, hepatitis A, Haemophilus influenzae tipo B, difteria, tétanos y tosferina, vacuna frente al papiloma humano, y vacuna frente al neumococo entre otras. También se emplea en la potabilización de aguas (Soria et al., 1995) y otras fuentes de emisión antropogénicas importantes son refinerías, fundiciones, canteras, minas, etc.

En los neonatos, las principales vías de exposición, son la leche materna (Dórea, 2014), la leche artificial de vaca y sobre todo la leche de soja (Kazi et al., 2009), con

niveles mayores a los de la leche humana (Exley, 2013.), las vacunas cuya concentración supera a la atribuida por la leche (materna y de continuación) (Keith et al., 2002), los medicamentos como sales de aluminio utilizadas como antiácidos y por último las soluciones de alimentación parenteral (Moreno et al., 1994; Speerhas et al., 2007).

La absorción del aluminio puede llevarse a cabo por vía inhalatoria, oral o dérmica. Se distribuye a través del plasma y unido a proteínas, pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica. Se acumula en hueso, cerebro, hígado, riñón y corazón y la eliminación es fundamentalmente por vía renal (Soria et al., 1995) y otras como leche materna, sudor, etc.

El aluminio, en comparación con otros metales como el cadmio, arsénico o mercurio es bastante seguro, al igual que no ha sido catalogado como carcinógeno para el ser humano (ACGIH, 2014), sin embargo, a pesar de haberse considerado como un metal inocuo, hoy día sabemos que ocasiona un importante impacto sobre los sistemas biológicos. Los mecanismos de toxicidad del aluminio no se conocen totalmente en la actualidad, se sabe que disminuyen la enzima porfobilinógeno sintasa, conocida como ácido  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa en sangre de ratón y en médula ósea de ratas, dicha enzima interviene en la vía biosintética del grupo hemo y la pirimidina-5'-nucleotidasa, importante para el metabolismo del ADN (Farina et al., 2005; Vieira et al., 2000). Por otra parte, hay algunos informes de que las nanopartículas de aluminio pueden afectar a las citoquinas inflamatorias tales como IL-6 e IL-8 y elevar el oxígeno reactivo in vitro (Dey et al., 2008; Braydich-Stolle et al., 2010). Los recién nacidos y lactantes pueden ser especialmente susceptibles debido sobre todo a la inmadurez de su función renal que dificulta la excreción de éste y a sus órganos en desarrollo que se encuentran más vulnerables frente a los tóxicos.

Los efectos indeseables del aluminio tienen lugar a nivel del SNC principalmente; en individuos jóvenes es el órgano más susceptible frente a la toxicidad del mismo, en niños pretérmino con nutrición parenteral de larga evolución se encontró bajo nivel intelectual en la infancia con coeficiente intelectual por debajo de 85 (Bishoop et al., 1997), osteopenia (Klein, 1995; Fewtrell et al., 2011), fracturas (Abrams, 2007; Fewtrell et al., 2009), colestasis y hepatotoxicidad (Klein et al., 1988) que se relacionó con los niveles altos de aluminio de esta solución intravenosa. Veiga et al. (2013) demostraron que ratas jóvenes sufrían efectos neurotóxicos con el aluminio, así como traslocación

del aluminio inyectado como adyuvante de las vacunas desde el músculo al cerebro (Khan et al., 2013) y efectos neurológicos extraños tras la administración de la vacuna de la hepatitis B en niños, relacionado con el aluminio presente en ella (Shaw et al., 2013). Se han observado cambios en las pruebas neuropsicológicas realizadas por los trabajadores que manipulan el aluminio y que son dependientes de la dosis del metal a la que están expuestos (Riihimäki et al., 2000; Polizzi et al., 2002). En los pacientes tratados con hemodiálisis de manera crónica, el aluminio se acumula en el hueso con efectos tales como disminución de la tasa de formación ósea, aumento del riesgo de fractura, dolor óseo y osteomalacia (Ward et al., 1978), en la que los efectos son dependientes de la dosis y el tiempo de exposición (Ellis et al., 1979; Dahl et al., 1990).

La exposición crónica también puede provocar alteraciones hepáticas (Klein et al., 1988) y cardíacas por acumulación del metal en hígado y corazón, respectivamente, así como a nivel renal, endocrino y reproductivo. Las exposiciones por vía respiratoria pueden causar disminución de la capacidad pulmonar y fibrosis pulmonar (Jederlinic et al., 1990; Al-Masalkhi A & Walton 1994).

### **1.5.4 Oligoelementos**

#### **1.5.4.1 Cromo**

El cromo (Cr), cuyo origen etimológico proviene del latín *chroma*, que significa color por los variados colores que adquieren sus compuestos, es un metal que en estado puro es gris acero, brillante, duro, ligero, buen conductor de electricidad y del calor y muy resistente a la corrosión. Fue descubierto en el año 1797, por el farmacéutico y químico francés Louis Nicolás Vauquelin.

Se trata de un metal de transición (incluye en su configuración electrónica el orbital d, parcialmente lleno de electrones) y forma parte del grupo 6 de la tabla periódica de los elementos (Repetto & Sanz, 2008). Los cromatos de sodio y los cromatos de potasio son dos de sus compuestos más importantes, lo mismo que los dicromatos y los alumbres de potasio y amonio.

El estado del cromo en su forma natural, es sólido y se pueden encontrar en los minerales de cromita en gran cantidad. A su vez, estos minerales abundan en determinadas regiones del planeta, tales como Zimbabwe, Madagascar, Turquía, Irán, Albania, Finlandia, Rusia, Nueva Zelanda y Filipinas. El cromo que se emplea para las actividades humanas es producido mediante la reducción de óxido con aluminio.



El cromo químicamente existe en varios estados de oxidación desde -2 hasta +6, siendo los más estables el trivalente ( $\text{Cr}^{3+}$ , se presenta en forma de sales) y el hexavalente ( $\text{Cr}^{6+}$ , se presenta en forma de dicromatos). El cromo trivalente es la forma más estable y la que interviene en la regulación de la secreción de la insulina (Lukaski, 1999) a través de su unión a la cromodulina (Vincent, 2000), oligopéptido que se libera a circulación sanguínea en respuesta a la hiperglucemia entre otros (Mertz, 1975), por otro lado, también interviene sobre la lipoproteína lipasa, aumentando la lipoproteína HDL y disminuyendo la LDL (Juturu & Komorowski, 2002). El cromo hexavalente es la forma más tóxica junto con el divalente (Jeejeebhoy, 1999), esta forma de  $\text{Cr}^{6+}$  es emitida por diversas fuentes antropogénicas (industria metalúrgica, galvanoplastia o aplicación de pigmentos) y posee un gran potencial de oxidación, penetrando con facilidad en las membranas biológicas (Soria et al., 1995; Repetto & Sanz, 2008). Otras industrias, como la textil o la del cuero, vierten en gran medida cromo trivalente, éste reacciona en los vertidos aumentando la concentración de la forma hexavalente (Kotaś & Stasicka, 2000). Las emisiones de origen humano pueden provenir también del uso de combustibles fósiles y de la incineración de residuos (Kotaś & Stasicka, 2000). Las emisiones se producen a la atmósfera, suelos y sistemas acuáticos, en estas últimas fundamentalmente por deposición atmosférica y por aportes de la escorrentía (Kotaś & Stasicka, 2000).

Las fuentes naturales pueden ser otra forma de emisión del cromo, como la erosión de rocas y suelos que lo contienen o las erupciones volcánicas.

Los usos del cromo son muy variados, se emplea en el curtido del cuero mediante sales de cromo, como pigmentos de color y tintes, en la coloración y como conservantes de la madera, como anticorrosivo en sistemas de cocina, calderas y lodos de perforación en la industria petrolera, en los fertilizantes, en la industria del acero inoxidable, en refinerías, para procesamiento de sustancias químicas, metalurgia o cementeras, galvanoplastia, etc.

Las vías de entrada del cromo al organismo son tres, vía respiratoria, oral o dérmica. La absorción por vía respiratoria dependen del tamaño de la partícula, de manera que al disminuir el tamaño de la partícula, aumenta la absorción y de la capacidad de penetración en las membranas como ocurre con el cromo hexavalente ( $\text{Cr}^{6+}$ ) que se absorbe más fácil y rápidamente que el cromo trivalente ( $\text{Cr}^{3+}$ ), al igual que ocurre vía digestiva. Los fumadores tienen elevada exposición a este metal, por

liberarse en el humo del tabaco, en concreto hasta 400 veces más que los no fumadores. La absorción vía oral se produce en intestino delgado, principalmente en yeyuno. Aminoácidos como la metionina y la histidina, así como la vitamina C favorecen la absorción del cromo, por el contrario, los fitatos y los antiácidos la inhiben (Seaborn & Stoecker, 1989). Los mecanismos de absorción en intestino delgado no se conocen con precisión, y de los 50 a 200 µg de ingesta oral diaria, se estima que se absorbe menos del 10% del cromo ingerido. El cromo también puede ser absorbido por vía dérmica pudiendo producir irritaciones locales.

En el cuerpo humano, el almacenamiento del cromo en grandes cantidades se produce en hígado, riñón y hueso, como también, en músculo, bazo, corazón y páncreas. Se excreta principalmente vía renal y en menor cantidad por heces, sudor, cabello y leche materna (Soria et al., 1995).

El mecanismo de acción tóxica por parte del cromo hexavalente, está muy relacionado con la permeabilidad de las membranas biológicas. Tras entrar en la célula se reduce a trivalente para luego oxidarse a divalente que reacciona con distintas estructuras celulares, dañándolas, incluso en mayor cuantía que el Cr<sup>6+</sup>, a su vez, las distintas formas de cromo que se generan en el proceso (Cr<sup>5+</sup> y Cr<sup>4+</sup>) reaccionan dando lugar a especies reactivas de oxígeno, muy activas en las moléculas biológicas (Soria et al., 1995; Repetto & Sanz, 2008).

Los efectos producidos a nivel local vía dérmica son ulceraciones, dermatitis irritativa y alérgica, a nivel respiratorio, úlceras nasales y perforaciones del tabique nasal (Kowalska & Sulkowski, 1983), rinitis, asma, tos, disnea y neumoconiosis. Vía digestiva, la ingesta de Cr<sup>6+</sup> puede producir gastritis, úlceras de estómago y de intestino delgado y anemia por sangrados digestivos. A nivel reproductivo se conocen efectos asociados con el Cr<sup>6+</sup> tales como menstruaciones anormales, infertilidad, muerte fetal y aumento de la hemorragia posparto que aparecen acompañados de altos niveles de cromo en sangre y orina (Shmitova, 1980; Jendryczko et al, 1984; Zhang et al., 1992; Greene et al, 2010), el cromo pasa la barrera transplacentaria (Barceloux, 1999) afectando al desarrollo fetal (Ziaee et al., 2007), así como a leche materna produciendo atresia folicular y retraso puberal en las niñas amamantadas (Banu et al., 2008; Stanley et al., 2013). Estudios en animales revelan el efecto perjudicial que ocasiona en el desarrollo embrionario, la implantación y la viabilidad fetal en ratas (Kanojia et al., 1998), aunque siguen siendo desconocidos los mecanismos y en un estudio publicado en

2014 se objetiva la asociación entre el cromo y la senescencia reproductiva precoz (Sivakumar et al., 2014).

La exposición crónica produce necrosis en los túbulos renales y en el hígado, ulceraciones, trombocitopenia, shock cardiovascular y cáncer en el caso de cromo hexavalente (Soria et al., 1995; Repetto & Sanz, 2008). La inhalación de cromo hexavalente se asocia con la aparición de cáncer del pulmón y la ingesta del mismo cáncer de estómago (Welling et al., 2015).

#### **1.5.4.2 Manganeso**

El manganeso (Mn), es un metal ligero de transición que se encuentra a menudo combinado con otros minerales, en diversos tipos de rocas y suelos, así como en el agua, alimentos y como pequeñas partículas de polvo en el aire (Repetto & Sanz, 2008). Aunque fue el químico alemán Glauber el primero en producir permanganato en el siglo XVII, no fue hasta 1774 cuando fue aislado por Johann Gann en Suecia. El metal puro es de color plateado, sin embargo no se encuentra así en la naturaleza, donde lo hace combinado con sustancias como el cloro, oxígeno y azufre.

Tiene todos los números de oxidación desde el 1+ al 7+, aunque los compuestos más comunes son el 2+, 3+, 4+, 6+ y 7+, siendo los que presentan el estado 7+ los agentes oxidantes más energéticos.

El manganeso es un oligoelemento esencial, que en pequeñas cantidades es necesario para el organismo, juega un importante papel enzimático, estando presente en enzimas como la superóxido dismutasa, piruvato carboxilasa, catalasa y glutamina sintetasa entre otras. Su papel en el organismo es muy variado interviniendo en la mineralización de huesos y en la formación de cartílagos mediante la formación de glucosaminoglucanos, en el metabolismo proteico y energético (interviene en la gluconeogénesis), en la regulación metabólica y como potente antioxidante en la protección celular frente al daño provocado por radicales libres principalmente a través de la enzima antioxidante superóxido dismutasa en la mitocondria (Keen et al., 1996). Se sabe que la deficiencia de manganeso en algunas especies animales provoca intolerancia a la glucosa, esto no ha podido ser demostrado en seres humanos aunque en un estudio con 257 diabéticos tipo 2 y 166 controles no diabéticos, se encontraron niveles sanguíneos más bajos de manganeso en los pacientes diabéticos (Kazi et al., 2008), sin embargo, en otro estudio, la administración oral de manganeso no mejoró la

tolerancia a la glucosa a la vez que se administraba manganeso y glucosa oral (Walter et al., 1991), Sin embargo, una alta exposición al manganeso puede tener efectos perjudiciales para la salud.

La fuente natural de emisión de manganeso la constituye la erosión de diversos suelos y minerales (Repetto & Sanz, 2008). Este metal es un componente natural de más de 100 minerales siendo los más comunes la pirolusita, psilomelana, manganita, braunita, rodocrosita y rodonita. El metal se obtiene principalmente por reducción de los óxidos con aluminio. Otra fuente natural de emisión de manganeso, aunque menos abundante lo constituyen las erupciones volcánicas. Las fuentes antropogénicas proceden de soldaduras y aleaciones de materiales que contengan este metal y de la extracción minera del manganeso (Repetto & Sanz, 2008).

Los usos del manganeso son muy variados, en la producción de acero y de hierro, de baterías y pilas desechables, como pigmento para pinturas, para colorear el vidrio y la cerámica, fabricación de monedas, bobinas eléctricas, cerillas, fuegos artificiales, como aditivo en plaguicidas y fertilizantes, como agente antioxidante y desinfectante, purificante de agua y para el tratamiento de residuos y desde 1974 (en EEUU y más tarde en resto de países desarrollados) como compuesto organometálico antidetonante (metilciclopentadienilo tricarbonilo o MMT) en sustitución del plomo de las gasolinas. La mayor exposición al manganeso producto del uso del MMT en gasolinas, surge durante el contacto o por inhalación en las estaciones de gasolina de autoservicio. Estas fuentes de manganeso, pueden emitir el metal a nivel atmosférico, o incorporarlo al agua y/o a los suelos (Soria et al., 1995).

Las principales vías de absorción son:

-inhalación de aerosoles o materia particulada suspendida en el aire. A diferencia del manganeso ingerido, el manganeso inhalado atraviesa la barrera hematoencefálica sin ser metabolizado en el hígado (Davis, 1998), produciendo efectos más graves en el sistema nervioso central.

-ingestión mediante alimentos ricos en manganeso, complementos nutricionales o agua de pozo contaminada. Los alimentos con alto contenido en manganeso, son los frutos secos, cereales, té y legumbres entre otros (Roberts, 1981), por este motivo, las personas que consumen dietas vegetarianas y dietas ricas en verduras se exponen a mayores niveles de manganeso, hasta 10,9 mg/día (Food and Nutrition Board, 2001).

Sin embargo, alimentos ricos en ácido fítico, como los frijoles, semillas, nueces y los productos de soja, o los alimentos altos en ácido oxálico como el repollo y la espinaca, pueden inhibir levemente la absorción de manganeso. En el caso de los téis, a pesar de ser ricos en manganeso, contienen taninos que pueden reducir la absorción de manganeso (Kies, 1994). Minerales como el calcio, el fósforo y el hierro limitan la persistencia de manganeso en el organismo. Según la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los EEUU, se recomienda no sobrepasar los 0.05 mg (50 µg/litro en el agua potable). Tras ser ingerido, la absorción tiene lugar en intestino delgado.

- la vía dérmica es menos importante, se asocia principalmente con compuestos orgánicos de manganeso como el metilciclopentadienilo tricarbonilo.

Una vez absorbido, pasa a sangre unido fundamentalmente a transferrina y a albúmina en menor medida, se acumula en hígado y riñón fundamentalmente por ser tejidos ricos en mitocondrias y pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Soria et al., 1995; Erikson & Aschner, 2003). La eliminación es fundamentalmente a través de la bilis, aunque otras formas son la orina y la leche materna.

Las concentraciones de manganeso en la leche materna, en la de leche de fórmula, y en la leche de fórmula a base de leche de soja varían entre 3 y 10 µg/litro, 30-50 µg/litro, y 200-300 µg/litro, respectivamente. Sin embargo, la biodisponibilidad del manganeso de la leche materna es más alto que el de las fórmulas infantiles, esto explicaría el hecho de que los bebés amamantados no presenten déficit de manganeso (Aschner & Aschner, 2005).

La intoxicación crónica con bajos niveles de manganeso da síntomas a lo largo de meses o años como bronquitis, tos, disminución de la capacidad pulmonar (Roels et al., 1987; Han et al., 2009), alteraciones inmunitarias y problemas reproductivos con dificultad para la fecundidad. La exposición crónica a altos niveles de manganeso, puede derivar en un trastorno neurológico grave permanente denominado manganismo donde los síntomas extrapiramidales son similares a un parkinsonismo, incluyendo temblores, dificultad para caminar, y espasmos de los músculos faciales. Otros síntomas más iniciales del manganismo que pueden aparecer, son síntomas psiquiátricos como irritabilidad, agresividad, e incluso alucinaciones (Aschner & Aschner, 1991; Pal, 1999).

La exposición aguda puede dar lugar a efectos gastrointestinales como gastritis, trastornos respiratorios y cardiovasculares, que podrían desembocar en colapso y muerte. No se ha establecido relación entre el manganeso y el cáncer en humanos (Soria et al., 1995).

#### 1.5.4.3 Hierro

Es el cuarto elemento más abundante de la corteza terrestre, representando un 5%. Es un metal ligero de transición (Repetto & Sanz, 2008), maleable, de color gris plateado y que presenta propiedades magnéticas; es muy duro y denso. Su uso a lo largo de la historia ha sido muy importante, existiendo un periodo que recibe el nombre de Edad de Hierro, y ya se conocía y usaba desde 4000 años antes de Cristo por parte de los egipcios y sumerios.

Es un elemento esencial necesario para la vida, sin embargo es necesario mantener un balance óptimo del mismo, ya que es tóxico en dosis elevadas (Soria et al., 1995).

En el organismo el hierro puede encontrarse como hierro hemo (forma ferrosa) de procedencia animal exclusivamente, con mayor absorción y que se encuentra formando parte de la hemoglobina, mioglobina y citocromos entre otras, o como hierro no hemo (forma férrica) de procedencia animal y vegetal y con menor absorción y una pequeña proporción de hierro. Las principales funciones del hierro en el organismo son:

**Almacenaje y transporte de oxígeno**, mediante un compuesto ferroso llamado grupo hemo que se encuentra en la hemoglobina y mioglobina, el oxígeno es transportado y almacenado en el organismo. La hemoglobina se encuentra en los glóbulos rojos y representa cerca de dos tercios del hierro del cuerpo humano, y la otra proteína llamada mioglobina se encuentra en las células musculares, ayudando a igualar el suministro y la demanda de oxígeno de los músculos en funcionamiento (Yip & Dallman, 1996).

**Transporte de electrones y metabolismo energético.** El hierro, en forma de grupo hemo está presente en el citocromo P450, esta familia de enzimas actúan como transportador de electrones durante la síntesis de ATP, principal fuente de energía de las células. Otras enzimas importantes que contienen hierro, aunque no grupo hemo, son la

NADH deshidrogenasa y succinato deshidrogenasa, también fundamentales para el metabolismo energético (Yip & Dallman, 1996).

**Funciones antioxidantes y pro-oxidantes.** Enzimas como las catalasas y peroxidasas que son enzimas con grupos hemo, protegen a las células del ERO o especie reactiva del oxígeno potencialmente dañina, catalizando una reacción que convierte al peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Otra enzima con grupo hemo, es la mieloperoxidasa, ésta se dedica a sintetizar una de estas ERO para eliminar bacterias que engullen los glóbulos blancos al penetrar en el organismo (Yip & Dallman, 1996).

**Respuesta a la hipoxia.** Bajo situaciones de hipoxia (enfermedades pulmonares, grandes altitudes, etc.) la enzima dependiente de hierro, prolil hidroxilasa juega un papel fundamental en la regulación de los FIH (o factores inducibles por hipoxia) y, consecuentemente, en las respuestas fisiológicas a la hipoxia, como son incremento en la formación de células sanguíneas, un incremento del crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis), y un incremento en la producción de enzimas utilizadas en el metabolismo anaeróbico (Ivan et al., 2001; Jaakkola et al., 2001).

**Síntesis de ADN.** La enzima ribonucleótido reductasa dependiente de hierro, es necesaria para la síntesis de ADN (Beard & Dawson, 1997).

Las fuentes de hierro son muy variadas, se encuentra formando parte de minerales como la hematites, la magnetita, la limonita, la siderita, la pirita, la ilmenita, etc. Es el principal metal que compone el núcleo de la Tierra hasta en un 70 % e incluso se ha encontrado en meteoritos, lo que confirma la existencia de este metal en el espacio exterior. Son numerosos los usos que el hombre hace del hierro y las fuentes de emisión de carácter antropogénico. La mayor parte del hierro se utiliza para formar los productos siderúrgicos, donde se hacen aleaciones de hierro con otros elementos aleantes (metálicos y no metálicos) dando lugar principalmente al acero, al hierro forjado y al hierro fundido. Como hierro puro tiene pocas utilidades, salvo láminas galvanizadas y electroimanes. Otros usos son como fungicida, complementos nutricionales, tintes, abrasivos, etc. (Soria et al., 1995).

Se conocen interacciones del hierro con nutrientes como la vitamina A cuya suplementación en caso de anemia ferropénica mejora el estado del hierro (Suharno et al., 1993), el cobre, existen estudios que indican que el cobre es necesario para el transporte del hierro hacia la médula ósea y para la formación de glóbulos rojos

(Turnlund, 2006) y Vit C que aumenta la absorción del hierro al darlos juntos (FNB, 2001). Por otro lado, existen factores que inhiben la absorción del hierro como son las sustancias alcalinas ya que neutralizan el pH ácido del estómago impidiendo que el hierro permanezca en estado ferroso, los fosfatos como la lecitina de la soja y el ácido fítico de cereales, los oxalatos de las verduras de hojas verdes o remolacha, la fibra alimentaria que forma compuestos insolubles con el hierro que son eliminados por heces sin absorberse, los taninos del café, té, vino tinto y cerveza negra.

El hierro se absorbe en duodeno, la absorción por los organismos del hierro ingerido se produce a partir del tubo digestivo, entre un 2 y un 15% del total, dependiendo de la demanda fisiológica, así, las personas con carencia de hierro pueden absorber el doble que una persona sin déficit (FNB, 2001). La eliminación, por el contrario es de un 0,01% del hierro absorbido. En estómago y por acción del pH ácido de las secreciones gástricas, el hierro férrico se reduce a ferroso facilitando así su absorción. Dentro de las células vuelve a transformarse en férrico y es transportado por la transferrina para ser depositado en proteínas de almacenamiento como son la ferritina y la hemosiderina fundamentalmente en el sistema monocito-macrófago del bazo, hígado y médula ósea. Dentro del organismo, el hierro se encuentra mayoritariamente unido a hemoglobina, y en menor medida a mioglobina y diversas enzimas que contienen hierro. También se transporta a través de la barrera fetoplacentaria, lo cual es necesario para el desarrollo fetal.

La eliminación se produce a través de la orina, bilis pero también en menor cantidad a través de uñas, sudor y leche materna. El hierro de la leche materna (aproximadamente 2 mg de hierro por litro, mientras que el de vaca apenas alcanza la mitad), se encuentra unido a una proteína transportadora llamada lactoferrina que permite la absorción en el intestino del lactante en un 50%. Algunos estudios afirman que el contenido en hierro de la leche materna es mayor por la noche, que por la mañana (Picciano & Guthrie, 1976; Vaughan et al., 1979; Feeley et al., 1983; Silvestre et al., 2000).

El déficit de hierro, es la deficiencia nutricional más común a nivel mundial, de menor a mayor gravedad se encuentra el agotamiento de las reservas de hierro, agotamiento de los depósitos y en último lugar, la anemia ferropénica, donde no hay hierro suficiente para la formación normal de glóbulos rojos, se denomina microcítica e hipocrómica, ya que los glóbulos rojos son de menor tamaño y con menor contenido en



hemoglobina. Los síntomas que se asocian a la anemia son palidez cutáneo-mucosa, astenia, taquicardia, taquipnea y disnea, intolerancia al frío, caída del cabello, glositis, estomatitis angular, uñas quebradizas, pica, cefaleas, parestesias de miembros, síndrome de Plummer-Vinson que puede requerir de una predisposición genética además de la deficiencia de hierro, etc. Existe mayor riesgo de padecer anemia en caso de bebés prematuros, niños y adolescentes por los altos requerimientos de este periodo de rápido crecimiento, mujeres embarazadas, sangrado crónico como úlceras gastroduodenales (Sherman & Macarthur, 2001) o parásitos, problemas malabsortivos como celiaquía (Dewar & Ciclitira, 2005), vegetarianos estrictos, etc.

Un exceso de hierro es perjudicial y esta toxicidad se relaciona con la generación de radicales libres, modificando ácidos grasos de membrana y provocando peroxidación lipídica. Puede inhibir el metabolismo oxidativo (Soria et al., 1995). La patología asociada al exceso de hierro es la **hemosiderosis**, por aumento en la ingesta, donde la transferrina está saturada y aumentan los depósitos de hierro sin coexistir daño estructural o funcional de los tejidos y la **hemocromatosis primaria**, enfermedad hereditaria con alteración en los mecanismos de absorción intestinal, aumentando la absorción y el depósito en los tejidos dando lugar a daño orgánico, principalmente en hígado o **secundaria** donde difiere la etiología que puede ser variada (anemia hemolítica, transfusiones múltiples, etc.). La hemocromatosis produce daño hepático (fibrosis hepática, cirrosis y hepatocarcinoma), pancreático (diabetes), cardíaco (arritmia, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía y enfermedad coronaria), alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo e hipogonadismo), artropatía, hiperpigmentación de la piel (figura 10), etc. (Soria et al., 1995).



**Figura 10.** Hiperpigmentación en hemocromatosis.

#### 1.5.4.4 Níquel

El níquel es un metal ligero de transición (Repetto & Sanz, 2008), duro, dúctil y maleable, de color blanco plateado con matices dorados. Existen cinco isótopos estables del níquel en la naturaleza, siendo el estado de oxidación 2+ el más abundante. Fue descubierto en 1751 por un químico sueco llamado Axel Fredrik Cronstedt.

Se cree que se trata de un nutriente esencial para el ser humano aunque aún no ha podido ser demostrado por lo que la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) no estableció ningún nivel máximo de ingesta tolerable del níquel.

El níquel y sus compuestos se encuentran en todos los tipos de suelos, aire y ambientes acuáticos (Soria et al., 1995). Las principales fuentes naturales de níquel son las emisiones volcánicas y la erosión de rocas y suelos, otros son los incendios forestales y los meteoritos. Las fuentes antropogénicas abarcan las emitidas en la industria del hierro y acero, minería y fundición, manufactura metálica, industria microelectrónica, manufactura de baterías y cerámicas, quema de combustibles fósiles y tratamiento de residuos urbanos y aguas residuales (Ahmad & Ashraf, 2011).

Las fuentes de exposición al níquel son la vía digestiva, la respiratoria y la dérmica, siendo la ingestión del níquel a través de alimentos contaminados la vía más importante. También en el agua de bebida se pueden encontrar pequeñas cantidades de níquel y en amalgamas dentales. Los principales alimentos ricos en este metal y que constituyen la principal fuente de exposición son el té, café, chocolate, soja, frutos secos, harina de avena, col, espinacas y patatas, otros son los pescados azules, ostras, almejas o mejillón, en las algas la concentración de níquel puede exceder hasta en 10 veces los niveles normales (Dhaneesh et al., 2012), arroz, aceitunas y legumbres. En relación a la vía respiratoria, son los fumadores y los trabajadores de industrias que procesan este metal, los que pueden exponerse a mayores niveles de níquel. El contacto de la piel con joyas, agua de ducha, monedas o suelo que contienen níquel, es otra vía de absorción aunque de menor importancia, se sabe que a pesar de que el níquel metálico no es bien absorbido por esta vía, el cloruro o sulfato de níquel tienen una absorción de hasta el 77% en 24h (Clancy & Costa, 2012). Otras fuentes de exposición son los fármacos parenterales, prótesis ortopédicas y cardíacas.

En torno al 65% del níquel se emplea en la fabricación de acero inoxidable y otro 12% en superaleaciones de níquel. El restante 23% se reparte entre otras aleaciones,

baterías recargables, catálisis, acuñación de moneda, recubrimientos metálicos y fundición.

El níquel es absorbido en duodeno y parte proximal del yeyuno en pequeña cantidad (1-5 % de la dosis ingerida) absorbiéndose en mayor medida durante el ayuno y los compuestos solubles de níquel. Tras la absorción, es transportado fundamentalmente por una proteína plasmática llamada niqueloplasmina y distribuido por el organismo pudiendo atravesar la barrera fetoplacentaria, en su mayoría es transferido a los riñones desde donde será eliminado por la orina que es la principal vía de eliminación, otras vías de excreción son el sudor, las heces, la saliva, las lágrimas y la leche materna. Las concentraciones tisulares de níquel son mayores en los riñones, seguida de otros como los pulmones, hígado, corazón, testículos y cerebro (Repetto, 1995).

La toxicidad del níquel en el organismo dependen de factores tales como la especie química (las especies inorgánicas son las más tóxicas), la forma física (las formas insolubles son las más tóxicas), la concentración o la fuente de exposición (Ahmad & Ashraf, 2011). Así, las formas solubles de níquel tienen escasa capacidad de penetrar a los tejidos y por tanto menor toxicidad, otras formas insolubles de este metal como el subsulfuro de níquel, son endocitadas por las células convirtiéndolas en las formas más tóxicas y cancerígenas. Actualmente se habla de la toxicidad de las nanopartículas de níquel como son las de hidróxido de níquel, de alta toxicidad y muy usadas en la industria de alimentación y energética.

El efecto adverso más común de la exposición aguda al níquel son cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, insomnio e irritabilidad, dolor abdominal, diarrea así como opresión torácica, tos no productiva, disnea, cianosis, taquicardia, palpitaciones, sudoración, alteraciones visuales y debilidad. En la exposición crónica encontramos como síntomas más frecuentes la dermatitis al entrar en contacto el níquel con la piel. Aproximadamente entre un 10% y 15% de la población es sensible al níquel, que en casos graves puede desencadenar en úlceras, pústulas e incluso crisis de asma. Los síntomas asociados a la exposición crónica vía inhalatoria son bronquitis, rinitis, sinusitis, asma y neumoconiosis (De Brouwere et al., 2012).

El níquel se asocia con la aparición de cáncer de pulmón y cáncer nasal en pacientes altamente expuestos como son los trabajadores de refinerías del níquel. El mecanismo de acción cancerígeno se relaciona con alteraciones en el ADN, aumentando

la peroxidación lipídica así como una alteración de la homeostasis del calcio y del sulfhidrilo (Soria et al., 1995). El níquel ha sido catalogado por la IARC (International Agency for Research on Cancer) como posible agente carcinógeno grupo 2B y los compuestos de níquel como grupo I.

#### **1.5.4.5 Selenio**

Es un oligoelemento esencial que se puede encontrar en varias formas alotrópicas. Es un semimetal (Repetto & Sanz, 2008) cuyo aspecto varía desde gris metálico hasta rojo cristalino. Es insoluble en agua y alcohol y soluble en éter. El selenio fue descubierto en 1817 por Jöns Jakob Berzelius aunque su esencialidad no fue descubierta hasta 1957 debido a su función solapada con la vitamina E. Tiene efecto fotoeléctrico y conductor eléctrico sobre todo, al exponerlo a la luz.

Se encuentra ampliamente distribuido aunque de manera irregular en la corteza terrestre, en gran cantidad de rocas y suelos. El selenio como elemento, no puede ser producido o eliminado, sólo podría cambiar de forma en el ambiente. Las fuentes de selenio antropogénicas más importantes son a través de la quema de combustibles fósiles como el carbón o petróleo, el producto formado puede reaccionar con agua para formar compuestos solubles de selenio, y como subproducto del tostado de la piritita de cobre. El anhídrido de selenio es liberado mediante la calefacción del cobre, plomo y minerales de zinc (Moreno-Graw, 2003). Las fuentes naturales son a través de la erosión de rocas y suelos que puede liberar selenio al agua pudiendo ser incorporado por las plantas o liberarse al aire como pequeñas partículas de polvo; una segunda fuente natural es a través de las erupciones volcánicas liberando selenio al aire. El selenio elemental y otras formas insolubles de selenio se movilizan menos y generalmente permanecerán en el suelo, constituyendo un riesgo menor de exposición (ATSDR, 2003). Los compuestos de selenio que si pueden disolverse en agua son en muchas ocasiones muy móviles, lo que aumentaría la probabilidad de exposición al selenio.

El selenio interviene en el funcionamiento de enzimas conocidas como selenoproteínas (Rayman, 2000), de las cuales las más relevantes son la glutatión peroxidasa con función antioxidante que reducen a las especies reactivas del oxígeno (EROs) potencialmente dañinas como el peróxido de hidrógeno o los hidroperóxidos lipídicos, la tioredoxina reductasa que reduce a la tioredoxina importante para la regulación del crecimiento celular (Gladyshev, 2006), la iodotironina deiodinasas que interviene en la activación e inactivación de las hormonas T3, T4 o sobre otros

metabolitos tiroideos hormonales (Gladyshev, 2006), selenoproteína P que actúa como transportadora (Burk et al., 2006) y como antioxidante en las células endoteliales protegiéndolas de la acción oxidante del peroxinitrito (Arteel, 1999), selenoproteína W, presente en el músculo (Kioussi & Whanger, 2006), selenofosfato sintetasa imprescindible para la síntesis de selenoproteína (Gladyshev, 2006), metionina-R-sulfóxido reductasa que cataliza la reducción de residuos de metionina oxidados, selenoproteína de 15 kDA con función redox e implicada en la prevención del cáncer (Gladyshev, 2006), selenoproteína V presente en testículos, selenoproteína S cuyas funciones son la retranslocación de las proteínas mal plegadas desde el retículo endoplásmico al citosol e implicada en las respuestas inmune e inflamatoria (Gladyshev, 2006).

Los usos del selenio son variados, dispositivos fotoeléctricos, pigmento de color rojo escarlata para vidrio, barnices y esmaltes, decolorante del vidrio que neutraliza el matiz verdoso producido por los compuestos ferrosos, para reforzar el caucho vulcanizado y aumentar su resistencia al desgaste, insecticida particularmente para crisantemos y claveles, en el tratamiento de la caspa, el acné, dermatitis seborreica y otras enfermedades de piel, fotocopiadoras, semiconductores, aleaciones, células solares y en algunas técnicas fotográficas especiales (ATSDR, 2003).

La entrada de selenio al organismo se produce principalmente con la ingesta de alimentos que los contienen como mariscos y vísceras, seguido de carne y a través del agua potable (generalmente en forma inorgánica de selenato de sodio y selenita de sodio) que se absorben en intestino delgado. La ingesta diaria recomendada para adultos es de 55-70 µg; más de 400 µg puede provocar efectos tóxicos. Otra vía de entrada, minoritaria, es la respiratoria inhalando pequeñas partículas de polvo que las contengan. La vía dérmica constituye una forma casi despreciable de entrada de este elemento. La eliminación de selenio se produce en su mayoría a las 24 h de ser absorbido, fundamentalmente por la orina. Las heces, el aliento y la leche materna son rutas de eliminación de menor importancia. A medida que la exposición al selenio aumenta, la cantidad de selenio en la orina aumenta. Si la exposición fuera muy alta y/o mantenida en el tiempo, el selenio tiende a acumularse en hígado y riñón fundamentalmente, pero también en sangre, pulmón, corazón, testículos, uñas y cabello.

Las funciones del selenio en el organismo son por una parte estimular la respuesta inmune, en dos estudios de individuos sanos (Kiremidjian-Schumacher et al., 1994; Roy

et al., 1994) e inmunodeprimidos (Kiremidjian-Schumacher et al., 2000) a los que se les administró suplementos de selenio (200 µg/día) durante ocho semanas, se vio un aumento en la respuesta celular inmune en comparación con los que tomaron placebo, evitar el daño oxidativo y la probabilidad de mutaciones en el genoma viral, como ejemplo, la enfermedad de Keshen donde el déficit de selenio se asocia a un aumento en la virulencia del virus Coxsackie, principal factor etiológico sospechoso de la misma (Beck, 2006).

La deficiencia de selenio es relativamente rara, pero puede darse en pacientes con disfunciones intestinales severas como enfermedad de Crohn o con nutrición exclusivamente parenteral, dietas médicas utilizadas en determinados trastornos metabólicos como la fenilcetonuria, bebés prematuros, así como en poblaciones que dependen de alimentos cultivados en suelos pobres en selenio (Burk & Levander, 1999). Las enfermedades asociadas a este déficit son:

1-Enfermedad de Keshan, se trata de una cardiomiopatía que afecta a niños y mujeres jóvenes típica de una región de China con deficiencia de selenio. La forma aguda da lugar a insuficiencia cardíaca aguda, mientras que la forma crónica se presenta como una miocardiopatía dilatada moderada o severa con grados variables de insuficiencia cardíaca. La suplementación con selenio previene que las personas sufran de la enfermedad de Keshan, pero no revierte el daño muscular cardíaco una vez que ha ocurrido (Burk & Levander, 1999). Existe una variación estacional en su presentación, de manera que además de la deficiencia de selenio en la etiología, cabe pensar la existencia de agentes infecciosos involucrados como el Coxsackievirus. Existen estudios en ratones donde se evidencia que el déficit en selenio produce cambios en las cepas virales dotándolas de más virulencia (Levander, 2000; Beck et al., 1998).

2-Enfermedad de Kashin-Beck, consiste en una degeneración del cartílago articular (osteoartritis) que afecta a niños de entre 5 y 13 años de áreas pobres en selenio del norte de China, Corea del Norte y Siberia Oriental. Las formas más severas provocan importantes deformidades articulares y enanismo. A diferencia de la enfermedad de Keshan, mejorar el estado nutricional de selenio no previene la enfermedad de Kashin-Beck. Se estudian otros agentes etiológicos como son toxinas fúngicas en granos o la deficiencia de yodo (Foster, 1997).

El exceso de selenio provoca toxicidad, la exposición aguda de compuestos industriales de selenio al entrar en contacto con la piel, pueden causar enrojecimiento

local, edema y dolor. La exposición ocular breve en altas cantidades de dióxido de selenio en forma de polvo o vapor de aire, generalmente en trabajadores de industrias que lo procesan o usan, puede provocar quemaduras oculares, irritación y lagrimeo. La intoxicación crónica y que se produce cuando las concentraciones de selenio en plasma superan los 850 µg/día, dan lugar a la selenosis, cuyos síntomas con mayor frecuencia son la pérdida y fragilidad de uñas y cabello, molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas, fatiga, irritabilidad, y trastornos del sistema nervioso (FNB, 2000). Excepto el sulfuro de selenio, que sí ha demostrado producir cáncer, el resto de compuestos no aumentaría las probabilidades de padecerlo, de hecho, algunos estudios sugieren que niveles altos de selenio en la dieta pueden reducir el riesgo de desarrollar cáncer en seres humanos (Nomura et al., 2000; Duffield-Lillico et al., 2003). Una exposición muy alta en animales pueden producir anormalidades en los espermatozoides y disminución en su número (ATSDR, 2003).

### **1.6 Compuestos orgánicos**

El ser humano ha sintetizado más de 5 millones de compuestos químicos, y genera anualmente, de 50 a 70 millones de toneladas de químicos sintéticos. Estas sustancias de origen antropogénico se conocen como Sustancias Tóxicas Persistentes (STP o PTS), Sustancias Tóxicas Persistentes Bioacumulables (STPB o PBTS) o Contaminantes Ambientales Persistentes (CAP o PEP).

Dentro de las STP se encuentran los Contaminantes Orgánicos Persistentes o COP (POP en inglés). Estos compuestos son en su mayoría compuestos organoclorados que han sido utilizados en diversas aplicaciones, tanto industriales como agrícolas. Se caracterizan porque tienen una elevada permanencia en el medio ambiente, al ser resistentes a la degradación física, química y biológica, por ser lipofílicos, acumulándose en los tejidos grasos, bioacumulables, aumentando su concentración en la cadena trófica, dando lugar a su vez a procesos de biomagnificación, pudiendo alcanzar en los grandes depredadores concentraciones muy superiores respecto a las que tendrían en los organismos inferiores, semivolátiles, por lo que pueden ser transportados a larga distancia y por ser altamente tóxicos, provocando graves efectos sobre el medio ambiente y el ser humano (OMS, 2003). Aunque existen algunas fuentes naturales de COP, como las erupciones volcánicas o los incendios forestales, la mayor parte de los COP tienen su origen en actividades humanas asociadas con la industria química y los procesos industriales. Los lugares de liberación de los COP son principalmente áreas

industrializadas como Europa, Norteamérica y algunas zonas de Asia. Sin embargo, el transporte depende de la temperatura, estos se volatilizan en lugares cálidos y son transportados por las corrientes atmosféricas junto con las partículas de polvo para ser depositados en lugares más fríos, alejándose de sus fuentes de emisión, principalmente a áreas montañosas y a los casquetes polares consideradas zonas sumidero.

Debido a que suponen una amenaza para la salud humana y el medio ambiente de todo el planeta, se creó el Convenio de Estocolmo en el año 2001, donde existe el compromiso de los 120 países firmantes, incluida España, de realizar tareas de investigación sobre los niveles ambientales y de dosis interna de xenobióticos en la población general y eliminar o cuando no sea posible, reducir, la producción, utilización y emisión de doce familias de COP particularmente tóxicas, que más tarde fueron ampliándose y que incluyen los siguientes compuestos divididos en tres categorías según sus usos:

**a) Plaguicidas:**

Aldrina. Usado frente a las termitas, gusano de la raíz del maíz, saltamontes y otras plagas agrícolas.

Clordano. Utilizado contra las termitas y como insecticida de amplio espectro en cultivos agrícolas.

Diclorodifeniltricloroetano o DDT. Este compuesto fue ampliamente usado en la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados y civiles del paludismo, el tifus y otras enfermedades transmitidas por insectos. Actualmente, en países en vías de desarrollo, este uso está permitido para luchar contra el paludismo en espacios interiores, debido a que no existen alternativas viables económicamente y que sean eficaces.

Dieldrina. Empleado frente a insectos que propagan distintas enfermedades, que viven en suelo agrícola, termitas y plagas que atacan a los textiles.

Endrina. Usado como insecticida en cultivos de algodón y cereales, y como rodenticida.

Heptacloro. Se ha utilizado para combatir los insectos del algodón, saltamontes, y los mosquitos vectores del paludismo, entre otros.



Hexaclorobenceno o HCB. Fungicida que también puede encuadrarse dentro de los productos de uso industrial y como liberado de forma no intencional en distintos procesos.

Mirex. Insecticida usado principalmente frente las hormigas rojas. También ha sido usado como retardante de llama en plásticos, caucho y aparatos eléctricos y electrónicos.

Toxafeno o Canfecloro. Plaguicida usado contra garrapatas y ácaros del ganado y como insecticida, en los cultivos de algodón, cereales, frutas, nueces y hortalizas.

Lindano o gamma-hexaclorociclohexano o  $\gamma$ HCH. Insecticida de amplio espectro para el tratamiento de semillas, suelos, árboles, madera, y contra ectoparásitos como los que dan lugar a la pediculosis y la sarna.

Alfa-hexaclorociclohexano  $\alpha$  HCH y Beta-hexaclorociclohexano o  $\beta$ HCH. Son dos isómeros generados durante la producción de lindano, que tuvieron un uso muy limitado como insecticidas.

Clordecona. Usado como plaguicida agrícola en los años 50.

Endosulfán. Este compuesto ha sido el último en incluirse en el Convenio de Estocolmo, por lo que aún muchos países continúan usándolo como insecticida de amplio espectro utilizado para el control de plagas en cultivos muy diversos (arroz, café, soja, etc.).

## **b) Sustancias químicas industriales:**

Hexabromobifenilo o HBB. Utilizado como retardante de llama, principalmente en los años 70.

Bifenilos policlorados o PCBs. Como hablaremos más adelante, son compuestos que fueron ampliamente utilizados en la industria y que además de su uso industrial, los PCB pueden ser liberados al medio ambiente de forma no intencional por procesos industriales de combustión.

Éter de tetrabromodifenilo o tetraBDE y éter de pentabromodifenilo o PentaBDE. Estas sustancias son los componentes principales de la mezcla comercial de éter de pentabromodifenilo (C-PentaBDE). Fueron empleados como aditivos retardantes de

llama o piroretardante asociados a compuestos como el poliuretano utilizado en la tapicería de los automóviles.

Éter de hexabromodifenilo o HexaBDE y éter de heptabromodifenilo o HeptaBDE. Son los componentes principales de la mezcla comercial de éter de octabromodifenilo (C-OctaBDE) y usados como aditivos retardantes de llama en plásticos, componentes de las carcasas de ordenadores, impresoras, etc. Se encuentra en el nailon, en el polietileno de baja densidad, el policarbonato, las resinas de fenol-formaldehído y los poliésteres no saturados, los adhesivos y los revestimientos.

Ácido perfluorooctano sulfónico o PFOS, sus sales y el fluoruro de perfluorooctano sulfonilo. El PFOS está presente en partes eléctricas y electrónicas, espumas contra incendio, en fotografía y fotolitografía, fluidos hidráulicos para la aviación y en tratamiento de textiles. Su uso es aún importante.

Cloroalcanos de cadena corta (C10-C13), también denominados Parafinas Cloradas De Cadena Corta o PCCC. Son un grupo de compuestos sintéticos de 10 a 13 átomos de carbono, usados principalmente como fluidos para el trabajo con metales, líquidos de obturación, retardantes de llama en gomas y textiles, en el tratamiento del cuero y en pinturas y revestimientos. Como sustancia para extraer la grasa de cuero en los procesos de curtido se prohibió en UE. Actualmente hay aún dos usos permitidos, como sellante de diques y su uso en cintas transportadoras en la minería.

Hexaclorobutadieno o HCBD. Fue usado principalmente como un agente químico en la recuperación de cloro y en la fabricación de lubricantes y compuestos de goma. En algunas partes del mundo se emplea de forma limitada como plaguicida agrícola. Actualmente, el único foco de contaminación surge de los procesos industriales en los que se genera como un subproducto no deseado de la combustión destinada a la producción de calor y energía, en el uso de disolventes y por la incineración de desechos.

Naftalenos policlorados o PCN. Usados como aditivos de pinturas y aceites de motor, como aislante, para la conservación de la madera, etc. También pueden crearse como subproducto no deseado en otros procesos industriales.

### **c) Sustancias que se emiten de forma no intencional:**

Dioxinas o PCDD. Estos COP se generan durante la combustión térmica como en la de carbón de leña y turba, durante la fabricación de ciertos químicos y plaguicidas, en algunos tipos de reciclado de metales, en el blanqueo de papel, etc.

Furanos o PCDF. Compuestos similares a las Dioxinas y resultado de los mismos procesos en que éstas se generan.

Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos o HAP. Se hallan de forma natural en el petróleo, el carbón, depósitos de alquitrán y pueden liberarse tras la utilización de estos y otros combustibles, y en incendios forestales.

Pentaclorobenceno o PCB. Se utilizaba como plaguicida, como fungicida pero también como retardante de llama, acelerador de la tinción y también se produce de forma no intencional durante procesos industriales y térmicos.

Además del Convenio de Estocolmo, en la Unión Europea existe otra normativa (Reglamento CE, N° 850/2004) que regula estos y otros COP de manera más restrictiva. Más recientemente la Unión Europea ha puesto en marcha una estrategia para reducir las enfermedades relacionadas con factores ambientales, con especial atención a los grupos más vulnerables de la sociedad, en particular a la infancia. La nueva estrategia de medio ambiente y salud, incorpora un planteamiento a largo plazo. El objetivo global de la estrategia es reducir las enfermedades causadas por los factores medioambientales en Europa. Para lograr dicho objetivo se reconoce la necesidad de ampliar los conocimientos sobre los problemas sanitarios vinculados con la degradación del medio ambiente, con el fin de prevenir las nuevas amenazas a la salud derivadas de la contaminación ambiental. La estrategia recibe la denominación de SCALE, correspondiente al acrónimo en inglés de los cinco elementos clave en los que descansa (Science, Children, Awareness, Legal instrument, Evaluation).

La exposición del hombre a los COP puede ser a través de los alimentos rociados con plaguicidas, por el agua contaminada en vertidos industriales, por inhalación, sobre todo durante la exposición ocupacional con plaguicidas y durante el uso de insecticidas intradomiciliarios en campañas de erradicación y control de enfermedades transmitidas por vectores sobre todo.

La toxicidad de estos compuestos, tanto aguda como crónica, puede estar asociada a una amplia variedad de efectos adversos para la salud, causando cáncer, problemas de fertilidad y anormalidades en genitales, defectos de nacimiento bajo peso al nacer, neurotoxicidad, susceptibilidad a enfermedades, alteraciones neurológicas e inmunosupresión (Weiderpass et al., 2000; Alavanja et al., 2004). Hay evidencia clara de que los niveles detectados en mujeres de distintos países son suficientes para causar

efectos nocivos en recién nacidos, debido a la transferencia de estos contaminantes a través de la placenta y durante el periodo de lactancia materna (Carrizo et al., 2006).

### 1.7 PFC's

Los compuestos perfluorados o PFC's comprenden una larga lista de compuestos químicos orgánicos perfluorados producidos desde 1950 (véase tabla 4), algunos de los cuales fueron catalogados como COP por el Convenio de Estocolmo como hemos visto anteriormente, que se caracterizan por ser resistentes térmica y químicamente y ser hidrofóbicos y lipofóbicos, lo que les confiere una amplia variedad de usos a nivel industrial y doméstico, tales como material de embalaje de alimentos, revestimientos protectores de textiles, alfombras, papeles, y tensioactivos. Durante la última década, los PFC's como sulfonato de perfluorooctano (PFOS) y el ácido perfluorooctanoico (PFOA) se han encontrado en niveles considerables en diversos tejidos como hígado, sangre, y leche materna en todo el mundo (Fromme et al., 2009).

Un estudio indicó que estos PFC's también podrían haber sido emitidos a partir de compuestos precursores, tales como alcoholes telómeros fluorados (FTOHs), durante décadas (Van Zelm et al., 2008). La emisión en el año 2000 de PFNA y de PFUnDA fue de 25 y 7 toneladas métricas respectivamente (Prevedouros et al., 2006). La evidencia reciente sugiere que los efectos toxicológicos de PFC's están fuertemente correlacionados con su larga cadena y grupos funcionales (Upham et al., 1998), cuyos efectos en niños aún están por aclarar. La exposición a estos compuestos se ha relacionado con la aparición de tumores pancreáticos, tiroideos, hepáticos, disminución en la fecundidad, menor peso al nacer, etc. (Buttenhof et al., 2006)

Han sido detectados en distintas matrices como ríos (Kannan et al., 2002), lagos (Furdui et al., 2007), agua de lluvia (Kim & Kannan, 2007), agua residual (Bossi et al., 2008), aire (Kim & Kannan, 2007), animales salvajes (Giesy & Kannan, 2001; Kelly et al., 2009) y por supuesto humanos (Tao et al., 2008 a,b; Kärman et al., 2009). Estos compuestos se biomagnifican (Kannan et al., 2005; Kelly et al., 2009) y son altamente persistentes (Olsen et al., 2007). También se han analizado alimentos encontrándose PFC's en alimentos como la leche, carne picada, judías verdes, manzanas y pan, siendo los de mayor concentración el pescado, camarones, cangrejos, almejas, pollo, cerdo, verduras, huevos y productos lácteos (So et al., 2006).

La leche materna y la leche de fórmula son considerados como las principales fuentes de exposición a PFC's en los niños, durante el período de lactancia. De hecho, la existencia de PFC's en leche materna humana se ha informado en varios estudios de Asia (So et al., 2006; Tao et al, 2008; Nakata et al., 2009; Liu et al., 2010; Kim et al., 2011; Liu et al., 2011), Estados Unidos (Kuklenyik et al., 2004; Tao et al., 2008; von Ehrenstein et al., 2009) y Europa (Kärman et al., 2007; Bernsmann & Furst, 2008). Sin embargo, los datos disponibles para PFC's de cadenas más largas que PFNA en la leche materna son limitados, debido a la mayor dificultad que supone la extracción de estos PFC's de la leche materna (Kärman et al., 2007).

**Tabla 4.** Listado de los distintos compuestos perfluorados y abreviaturas

Compuestos perfluorados	Abreviación
Ácido perfluorobutanoico	PFBA
Ácido perfluoropentanoico	PFPeA
Ácido perfluorobutasulfonato	PFBuS
Ácido perfluorohexanoico	PFHxA
Ácido perfluoroheptanoico	PFHpA
Ácido perfluorohexasulfonato	PFHxS
<u>Ácido perfluorooctanoico</u>	<u>PFOA</u>
Ácido 1H,1H,2H,2H-perfluorooctanosulfónico	THPFOs
<u>Ácido perfluorononanoico</u>	<u>PFNA</u>
Perfluorooctanosulfonato	PFOS
<u>Ácido perfluorodecanoico</u>	<u>PFDA</u>
<u>Ácido perfluoroundecanoico</u>	<u>PFUnDA</u>
Perfluorodecanosulfonato	PFDS
<u>Ácido perfluorododecanoico</u>	<u>PFDoDA</u>
Ácido perfluorotridecanoico	PFTTrDA
Ácido perfluorotetradecanoico	PFTDA
Ácido perfluorohexadecanoico	PFHxDA
Ácido perfluorooctadecanoico	PFOcDA

### 1.7.1 Ácido perfluorooctanoico (PFOA)

El ácido perfluorooctanoico, también conocido como C8 o perfluorooctanoato, es un ácido carboxílico perfluorado sintético y tensioactivo fluorado. El PFOA es un excelente tensioactivo, ya que puede disminuir excepcionalmente la tensión superficial del agua además de poseer una gran estabilidad, esto se debe, a que posee enlaces múltiples de carbono-flúor. Sin embargo, esta estabilidad genera un grave problema medioambiental, el PFOA es resistente a la degradación por procesos naturales como la hidrólisis, la fotólisis, el metabolismo o la biodegradación y puede persistir indefinidamente en el medio ambiente; en el ser humano tiene una vida media de 3,8 años (Begley TH et al., 2006; Betts, KS, 2007; Trier X et al., 2011). Se ha utilizado en la fabricación del teflón® y de Gore-Tex® (Calafat et al., 2006), pero también en papeles encerados, productos de limpieza, aislantes para cables eléctricos, espumas antiincendios, envolturas de alimentos, etc. Otra fuente de PFOA es mediante la degradación de precursores tales como algunos fluorotelómeros.

La escasa unión del PFOA con el agua y su baja volatilidad dificultan su transporte a larga distancia y por tanto su dispersión en el ambiente, al contrario de lo que sucedía con los COP o compuestos orgánicos persistentes. Sin embargo, se han encontrado PFOA a largas distancias y en zonas lejanas de donde han sido producidos (Tomy et al, 2004), probablemente, porque lo hacen formando cadenas más largas y volátiles, que se degradan en sitios remotos, convirtiéndose de nuevo en PFOA (Danish Environmental Protection Agency, 2005). Por otro lado, a pesar de la escasa producción de PFOA (actualmente prohibida desde el 1 de Enero del 2015), los niveles en humanos sigue siendo relativamente alta (Kato et al., 2011; Glynn et al., 2012), esto podría deberse a la biotransformación de los sustitutos del PFOA en PFOA, así, se ha demostrado que el telómero alcohol fluorado, un compuesto químico a base de telómeros fluorados, se puede transformar en PFOA en el medio ambiente (Dinglasan et al., 2004).

La principal fuente de exposición a compuestos polifluorados parece ser la dieta (Fromme et al., 2007; Trudel D et al., 2008; Fromme et al., 2009; Kärman et al., 2009) y es probable que la continua exposición a PFOA sea fundamentalmente por la exposición a telómeros fluorados del papel y del cartón de los envases de comida (D'Eon et al., 2009; D'Eon et al., 2011) que migrarían a los alimentos. En un estudio

realizado en los Países Bajos, se calculó que la ingesta diaria de PFOA ascendía a 0,2 ng /kg peso/día (Noorlander et al., 2011).

En los organismos los PFOA se distribuyen a través de la sangre unidos a proteínas como la albúmina sobre todo (Voelkel et al. 2008) y se acumulan principalmente a nivel sanguíneo y hepático. Se cree que los PFOA no son metabolizados, al menos en mamíferos, tienen paso transplacentario y se eliminan lentamente a través de orina, leche materna y heces. El paso de PFOA a leche materna no está completamente aclarado, parece que se debe a la unión con proteínas de la leche (Butenhoff et al., 2006; Fromme et al. 2010; Kärroman et al. 2010). La concentración de proteínas en la leche humana es de 9-11 g/L, aproximadamente 3-5 veces menor que la fracción de proteínas en la sangre (35-50 g/L), lo que podría explicar por qué las concentraciones en leche materna son mucho más bajas que en el suero materno (von Ehrenstein et al., 2009; Fromme et al., 2010; Kärroman et al. 2010), en concreto, la concentración de PFOA en la leche materna es del 3,4% al 11% de la concentración en suero (Haug et al 2011; Kim et al 2011; Liu et al., 2011). Pero, a pesar de que estas concentraciones son relativamente bajas, los hallazgos de distintos estudios sugieren que la leche materna es la principal fuente de exposición para estos contaminantes en los bebés amamantados (Kärroman et al., 2007; Tao et al., 2008; Fromme et al., 2010; Thomsen et al., 2010), en concreto más del 83 % del total de PFOA en los lactantes de 6 meses provenían de la leche (Haug et al., 2011). Además, este modo de eliminar dicho tóxico podría ser muy significativo para las madres lactantes (Mondal et al., 2014), en un estudio realizado en 2010, se pudo comprobar como a lo largo de un año de lactancia materna, los niveles de PFOA en leche de la madre se redujo alrededor de un 94% (Thomsen et al. 2010).

Su mecanismo de acción, según estudios en roedores, parece está relacionado con su comportamiento como agonista de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos tipo alfa, lo que induciría la transcripción de genes implicados en el metabolismo lipídico, y así incrementaría la oxidación de ácidos grasos que provocaría pérdida de peso. Probablemente actúan como otros PFC's mediante actividad estrogénica (Maras et al., 2006, Henry & Fair, 2013).

Entre los efectos de los PFOA se encuentran la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol además de interferir en la síntesis de esteroides y ácidos biliares (Nelson et al., 2010). Alteraciones en las hormonas sexuales, asociándose con desarrollo

de hiperplasias y adenomas de las células de Leydig (Biegel et al., 1995, 2001), motivo por el que los PFOA fueron catalogados como carcinógenos para animales en el año 2000 por la USEPA (United States Environmental Protection Agency). Disminución en la calidad del esperma (Joensen, et al., 2009), reduciendo la fertilidad de la pareja (Governini et al., 2009, 2011; La Rocca et al., 2012), ciclos menstruales irregulares, preeclampsia y abortos involuntarios en algunos grupos altamente expuestos (Fei et al., 2009; Stein et al., 2009). La exposición perinatal a PFOA conlleva defectos en el desarrollo mamario, así como una disminución del crecimiento fetal en exposiciones a bajas dosis (Nelson et al., 2010; White et al., 2011), bajo peso al nacer (Apelberg et al., 2007; Fei et al., 2007; Washino et al., 2009; Kim et al., 2011), menor longitud, menor perímetro abdominal y craneal en niños (Apelberg et al., 2007; Fei et al., 2007) y en multíparas expuestas a altas concentraciones de PFOA y PFOS se ha observado acortamiento en el periodo de lactancia (Fei et al., 2010). En la peripubertad se han asociado con alteraciones en el desarrollo mamario y aumento del riesgo de cáncer (Joensen et al., 2009). Son corrosivos para piel y ojos en altas dosis (Savu, 2000). En distintos estudios se han asociado con el cáncer de riñón, de testículo, de páncreas y de hígado (Vieira et al., 2013). Alteraciones en la inmunidad como anormalidades en la expresión de las citoquinas, en las células T Helper y en la respuesta inflamatoria (Maras et al., 2006; DeWitt et al., 2012; Henry & Fair, 2013).



## **2. Justificación y Objetivos**



## 2.1 Justificación

El presente trabajo surge de la necesidad actual de conocer y cuantificar los niveles de exposición a distintas sustancias tóxicas presentes en el medio, especialmente en la zona de Cartagena, La Unión y Portmán, que por su actividad minera en el pasado e industrial en la actualidad, superan los valores límites permitidos para determinados metales y otras sustancias tóxicas según distintos estudios medioambientales de la Región de Murcia (Jumilla et al., 1984; Belmonte et al., 2014). De los estudios que se han revisado hasta el momento, no se han realizado trabajos similares determinando en leche materna niveles de metales y compuestos perfluorados en esta región, lo que constituye por tanto, un trabajo novedoso en este campo.

El ser humano convive con más de 120.000 sustancias químicas que llegan a nosotros por medio del agua, los alimentos y el aire. El riesgo es mayor cuando estas sustancias son bioacumulables, de manera, que sus concentraciones aumentan conforme ascendemos en la cadena trófica, encontrándose el hombre en lo más alto de ésta. La contaminación ambiental repercute en los seres vivos, se acumula en tejidos y en el caso de embarazadas, además esta carga corporal de contaminantes, se comparte con sus hijos. Los niños son especialmente vulnerables ya que sus mecanismos de detoxicación no están completamente desarrollados y sus órganos están en formación. A diferencia de los adultos, la exposición a sustancias químicas neurotóxicas entre los que se encuentran algunos metales pesados en períodos críticos del desarrollo, puede hacer que el niño sufra una alteración de la función cerebral de por vida (Jacobson et al., 1990). Además, los niños están más expuestos que los adultos, un niño menor de 5 años consume de tres a cuatro veces más alimento y bebida que un adulto por unidad de peso corporal, a lo que hay que unir su escasa autoprotección sobre todo durante los primeros dos años donde pasan mucho tiempo en contacto con el suelo e ingieren los tóxicos que allí pudieran encontrarse. Se ha estimado que el 50% de la exposición a ciertos COP (compuestos orgánicos persistentes) a lo largo de la vida, tiene lugar en los primeros 5 años de vida (Weiss et al., 2004). Por otro lado, poco se conoce sobre la susceptibilidad individual a ciertos compuestos químicos, lo que hace necesario estudios que integren la interacción gen-ambiente.

No es hasta la segunda mitad del siglo XX (Laug et al., 1951), cuando se empiezan a estudiar y observar los efectos potenciales sobre la salud y el desarrollo del niño, siendo a partir de entonces cuando con la introducción de sustancias químicas

sintéticas en el ambiente como los compuestos perfluorados y con la existencia de grandes zonas industrializadas donde abunda el plomo, mercurio y cadmio, se comenzó a observar su presencia en distintos tejidos y secreciones así como su implicación en alteraciones del neurodesarrollo, endocrinas, inmunes, etc. La exposición a contaminantes ambientales a través del aire, suelo, agua y alimentos es universal. Está ampliamente demostrado que la contaminación atmosférica causa efectos nocivos en la salud de la población y en el medio ambiente. Se trata de un problema que afecta a determinadas regiones, como Cartagena y sierra minera de Cartagena-La Unión, pero también al planeta en su totalidad, ya que los contaminantes pueden desplazarse y viajar largas distancias. Según la Organización Mundial de la Salud, la contaminación atmosférica constituye un riesgo medioambiental para la salud y se calcula que es responsable de dos millones de muertes prematuras al año en todo el mundo. Cuanto menor sea la contaminación atmosférica de una zona, menor patología respiratoria y cardiovascular de sus habitantes (OMS, 2011).

La Comisión Europea presentó en el año 2013 un informe que sugería que 420.00 personas murieron prematuramente en Europa en el año 2010, debido a la contaminación atmosférica, 16.000 de ellas en España. El estudio EMECAS (Estudio Multicéntrico Español de los Efectos a Corto Plazo de la Contaminación Atmosférica en la Salud) relacionó los efectos de la contaminación y la salud en 13 ciudades españolas, entre ellas Cartagena y apuntaba que la mortalidad se elevaba un 1'5% con tan sólo dos días de altos niveles de contaminación (Ballester et al., 2005).

Numerosos estudios realizados en Cartagena, asocian aumento de patología respiratoria como Asma y EPOC con altos niveles de contaminación de la zona (Ramos et al., 1982; Guillen y Medrano, 1991; Hernando et al., 1991), así como aumento del cáncer en todas las localizaciones y en particular de pulmón, próstata, vejiga urinaria, estómago y colon en hombres que viven en esta ciudad, aumento de la mortalidad en general y por eventos cardiovasculares en hombres y mujeres residentes en Cartagena en comparación con el resto de la región (Guillén Pérez et al., 1999; Cirera et al., 2003), asociación entre altos niveles de metales pesados como cadmio, plomo y protoporfirina zinc en gestantes y afectación del APGAR del recién nacido, aumento de la prevalencia de dermatitis atópica (Martín et al., 2004) y otitis media aguda (Cáceres et al., 2004) en escolares que habitan zonas más contaminadas de Cartagena. Otro estudio relaciona la sobremortalidad masculina del área de Cartagena con los tumores malignos de piel, enfermedades endocrinas e inmunitarias (no diabetes), causas hipertensivas, eventos

isquémicos cardíacos, y otras enfermedades del aparato respiratorio (no EPOC). En las mujeres destaca el aumento de los tumores malignos de recto, pulmón, las enfermedades hipertensivas, la nefritis, síndrome nefrótico, nefrosis, y el resto de enfermedades del aparato urinario (Cirera et al., 2003).

El análisis de estos contaminantes en leche es una herramienta muy útil (Polder et al., 2009; Von Ehrenstein et al., 2009; Teijón et al., 2011) para monitorizar el grado de contaminación a la que la población se ve expuesta, y por tanto, es importante que se acompañe de acciones dirigidas a reducir los contaminantes ambientales y la exposición a éstos. Los compuestos orgánicos persistentes (COP) y algunos metales como plomo y metil-mercurio se ingieren principalmente por el consumo de alimentos grasos como la leche, el pescado y la carne. La alta concentración de grasas que contiene la leche, hace posible que los contaminantes liposolubles sean fácilmente medibles en leche materna (Van Esterik, 2003), de hecho, es uno de los indicadores sobre contaminantes orgánicos persistentes (COP) que fueron elegidos por el convenio de Estocolmo, para evaluar la eficacia de las medidas adoptadas mundialmente para eliminar los COP. Por otro lado, la determinación en leche de dichas sustancias tóxicas es una herramienta muy útil como indicador de la exposición prenatal a dichas sustancias (Jarup, 2003). La leche industrial, a pesar de sus estrictos controles también presenta tóxicos al ser analizados, además de los contaminantes procedentes de la materia prima (leche de vaca, soja, arroz, etc.) se unen los que se producen en el proceso de su fabricación, distribución y consumo (Goldman et al., 2001; Llorca et al., 2010; Fujii et al., 2012). Por tanto, a pesar de que la leche materna es el mejor alimento para el lactante y de que durante la gestación la exposición a estas sustancias tóxicas es mayor incluso que durante la lactancia materna (Needham & Wang, 2002; Solomon & Weiss, 2002; Cerna et al., 2007), en determinadas regiones y situaciones sería recomendable el análisis de la leche de estas madres expuestas para cuantificar y valorar los niveles de sustancias tóxicas (Ursinyova & Masanova, 2005; Le Huërou-Luron et al., 2010; Gurbay et al., 2012), pudiendo así reducir o eliminar los contaminantes y proteger a la población, especialmente madres y bebés (Weisglas-Kuperus et al., 2000), así como disminuir la ingesta de otros alimentos y bebida potencialmente contaminada (Massart et al., 2008). Sólo en casos muy seleccionados, se ha aconsejado a la madre no amamantar debido a que los niveles han sido muy elevados y considerados tóxicos por la OMS (Mead, 2008).

## 2.2 Objetivos

### 2.2.1 Objetivo general

Evaluar los niveles de distintos elementos inorgánicos y compuestos perfluorados en leche materna de mujeres residentes en una zona industrial/minera y en una zona agrícola de la Región de Murcia.

### 2.2.2 Objetivos específicos

- 1- Cuantificar los niveles en leche materna de los siguientes elementos inorgánicos; plomo, cadmio, hierro, mercurio, zinc, cobre, arsénico, cromo, selenio, aluminio, manganeso y níquel en mujeres que residen en zona industrial/minera y en zona agrícola.
- 2- Cuantificar los niveles de compuestos perfluorados como PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA y PFDoDA en leche materna de mujeres que residen en zona industrial/minera y en zona agrícola.
- 3- Comparar los niveles de los elementos inorgánicos y compuestos perfluorados (PFC's) obtenidos en muestras de leche materna con los recomendados según la OMS y distintos organismos internacionales, así como los obtenidos en otros estudios.
- 4- Comprobar la correlación entre los niveles de elementos inorgánicos y PFC's seleccionados en leche materna y las características maternas y del bebé.
- 5- Comprobar la correlación entre los niveles de los elementos inorgánicos y PFC's en leche materna y la alimentación y hábitos de la madre.
- 6- Correlacionar los distintos elementos inorgánicos entre sí.
- 7- Correlacionar los distintos PFC's entre sí.
- 8- Validar la utilidad de la leche materna como muestra no invasiva que permita biomonitorizar la exposición a contaminantes en zonas más o menos contaminadas.
- 9- Evaluar el riesgo toxicológico de la exposición a contaminantes ambientales según distintas variables, tanto en la madre como en lactantes.

### **3. Material y Métodos**





### **3.1 Tipo de estudio**

La naturaleza del estudio fue de tipo prospectivo transversal doble ciego.

### **3.2 Emplazamiento**

Se desarrolló en el Centro de Salud de la Unión y Portmán, en los grupos de lactancia de Cartagena (Murcia), La Unión (Cartagena, Murcia), El Mirador (San Javier, Murcia), y Puente Tocinos (Murcia).

### **3.3 Periodo de estudio**

El tiempo total de recogida de muestras y datos fue de 10 meses, desde el 3 de Marzo del 2013 al 30 de Junio del 2014.

### **3.4 Muestras objeto de estudio**

Las muestras objeto de este estudio consisten en 77 muestras de leche materna de mujeres residentes en la región de Murcia. Las muestras fueron recogidas de dos localizaciones diferentes, un grupo residente en Cartagena, La Unión y Portmán área minera e industrializada y otro grupo residente en zonas agrícolas de la región (San Javier y Puente Tocinos). Las mujeres fueron primíparas y multíparas con lactancia mixta o exclusiva. La extracción de la leche se realizó manualmente o con sacaleches de manera voluntaria y desinteresada y las muestras fueron almacenadas en recipientes de polipropileno en una cantidad variable entre 20 ml y 50 ml. A dichas madres se les encuestó acerca de sus características antropométricas y sociodemográficas y de las de sus bebés, hábitos alimentarios, hábitos tóxicos, exposición a tóxicos, uso de productos químicos o fármacos, y otros.

#### **3.4.1 Criterios de inclusión**

- Mujeres que estuvieran en el momento de la recogida de las muestras dando lactancia materna a sus hijos.
- Mujeres que entregaran una muestra de leche mayor o igual a 20 ml, de menos de 12 horas y refrigerada hasta el momento de la entrega.
- Mujeres con dominio del castellano que pudieran realizara la encuesta.
- Mujeres que aceptaran participar en el estudio voluntariamente y firmaran el consentimiento informado.

### 3.4.2 Criterios de exclusión

- Mujeres que entregaran una muestra de leche insuficiente (menor de 20 ml) o no realizaran la encuesta.
- Mujeres que no hablaran ni entendieran el castellano.
- Mujeres que se negaran a participar o no firmaran el consentimiento informado.

### 3.5 Metodología en el manejo de la muestra

El estudio se llevó a cabo en tres fases:

#### Primera fase

Se informó verbalmente de la investigación que se iba a realizar a las madres lactantes que acudieron en estos diez meses a consulta de Atención Primaria o a los grupos de apoyo a la lactancia antes mencionados (Centro de Salud de La Unión y Portmán y grupos de lactancia de Cartagena, La Unión, El Mirador y Puente Tocinos). Se solicitó la participación de las mujeres y a las interesadas se les entregó una bolsa y una duquesita de polipropileno para la recogida de leche. Se les explicó la confidencialidad, protección de datos, el carácter voluntario del ensayo y el derecho de información sobre los conocimientos científicos obtenidos como resultado de la investigación si lo desearan. Se acordó un día para la recogida de las muestras y la realización de las encuestas.

#### Segunda fase

Los días que se recogieron las muestras, se encuestó a cada madre de forma individual mediante un cuestionario con 56 ítems. Se les entregó el consentimiento informado para ser firmado en caso de querer participar en el estudio y se descartaron aquellas mujeres que cumplían con algún criterio de exclusión. A continuación, se etiquetaron correctamente las muestras de leche con nombre y número y se congelaron a -20°C en el Área de Medicina legal y forense de la Universidad de Murcia.

#### Tercera fase

Las muestras previamente congeladas se descongelaron para ser enviadas y procesadas en el Servicio Universitario de Instrumentación Científica de la Universidad de Murcia en el caso de los metales y en los laboratorios del Dipartimento di Scienze

Ambientali 'G. Sarfatti' de la Università degli Studi di Siena (Italia) en el caso de los compuestos perfluorados (PFC's).

### **3.6 Variables de la encuesta**

#### **3.6.1 Variables del estudio relacionadas con las características maternas**

- Edad de la madre en años. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Peso actual de la madre en kilogramos. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Talla de la madre en centímetros. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Índice de Masa Corporal (IMC). Se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Pérdida de más de cinco kilogramos tras el parto. Se trata de una variable cualitativa nominal.
- Estudios de la madre. Esta variable se categoriza en 2 grupos: sin estudios o estudios primarios (ESO y Secundaria) y estudios secundarios (FP y ciclos formativos) o universitarios. Se trata de una variable cualitativa ordinal.
- Si es o no ama de casa. Se trata de una variable cualitativa nominal.
- Número de hijos. Se trata de una variable cuantitativa discreta.
- Si es primípara. Se trata de una variable cualitativa nominal
- Residencia en los últimos cinco años de la madre. Se clasificaría en dos grupos como zona industrial/minera y zona agrícola. Se trata de una variable cualitativa nominal
- Número de años viviendo en zona industrial/minera. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Número de meses dando lactancia materna incluyendo los meses de lactancia en hijos anteriores. Se trata de una variable cuantitativa continua.

#### **3.6.2 Variables del estudio relacionadas con las características del niño**

- Sexo del niño. Se trata de una variable cualitativa nominal.
- Edad del niño en meses. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Peso al nacimiento del bebé en kilogramos. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Peso actual del niño en kilogramos. Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Prematuridad del niño. Se trata de una variable cualitativa nominal.
- Existencia de lactancia exclusiva (sólo leche materna) o mixta (leche materna y leche artificial). Se trata de una variable cualitativa nominal.

### **3.6.3 Variables del estudio relacionadas con la alimentación materna**

- Tipo de agua que consume la madre habitualmente. La respuesta atiende a cuatro posibilidades: 1-grifo; 2-osmosis; 3-embotellada; 4-otros filtros. Se trata de una variable cualitativa nominal.
- Cuántos vasos de agua toma al día. La respuesta se clasifica en: 1- Menos de 4 vasos de agua al día; 2- 4 o 5 vasos de agua al día; 3- Más o igual de 6 vasos al día. Se trata de una variable cualitativa ordinal.
- Con qué frecuencia consume productos ecológicos. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.
- Tipo de leche o yogur de vaca o cabra que consume habitualmente. La respuesta atiende a cuatro posibilidades: 0- No consumo de leche o yogur de vaca o cabra; 1- Con grasa (Entera, Semidesnatada, Condensada) 2- Desnatada. Se trata de una variable cualitativa ordinal.
- Con qué frecuencia consume leche o yogur de vaca o cabra. La respuesta atiende a cuatro posibilidades: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume patatas. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume bebida en lata. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume comida enlatada. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Si es vegetariana o no. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Si consume regularmente comida casera. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Con qué frecuencia consume carne roja. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal

-Con qué frecuencia consume carne de ave (blanca). La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal

-Con qué frecuencia consume pescado. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume tñidos. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume marisco. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume fruta. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume verdura. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 veces/mes; 3- Varias veces/semana; 4- A diario. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume suplementos de hierro. La respuesta se clasifica en 4 grupos: 0- No toma hierro; 1- Menos de 3 meses; 2- De 3 a 6 meses; 3- Más de 6 meses. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Con qué frecuencia consume vitaminas. La respuesta atiende a dos categorías: 1- Durante el embarazo y la lactancia; 2-Sólo durante la lactancia. Se trata de una variable cualitativa nominal.

#### **3.6.4 Variables del estudio relacionadas con el consumo o la exposición a tóxicos.**

-Si fuma o ha fumado en algún momento de su vida. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Cuántos cigarrillos fuma al día. Se trata de una variable cuantitativa continua.

-Consumo de alcohol habitual, medido en UBE (Unidad de Bebida Estándar), fuera del embarazo. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 UBE/mes; 3-1 UBE/semana; 4- 2-3 UBE/semana, 5- 4-5 UBE/semana, 6- 1 UBE/día, 7- 2-3 UBE/día, 8- Igual o más de 4 UBE/día. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Consumo de alcohol habitual, medido en UBE (Unidad de Bebida Estándar), durante el embarazo. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 1- Nunca; 2- 1-3 UBE/mes; 3-1 UBE/semana; 4- 2-3 UBE/semana, 5- 4-5 UBE/semana, 6- 1 UBE/día, 7- 2-3 UBE/día, 8- Igual o más de 4 UBE/día. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

-Tiene exposición laboral a tóxicos. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Con qué frecuencia se pone tintes capilares al año. La respuesta se clasifica según las distintas categorías: 0- Ningún tinte; 1- 1-3 tintes al año; 2- 4-6 tintes al año; 3- Más de 6 tintes al año. Se trata de una variable cuantitativa discreta.

-Uso de film transparente con los alimentos. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Uso de papel de aluminio con los alimentos. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Uso habitual de menaje de cocina antiadherente con teflón. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Introduce alimentos en recipientes de plástico en el microondas. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Adquisición reciente, en los últimos meses, de un coche nuevo. Se trata de una variable cualitativa nominal.

-Adquisición reciente, en los últimos meses, de tapicería o alfombras nuevas. Se trata de una variable cualitativa nominal.

### **3.7 Metodología analítica**

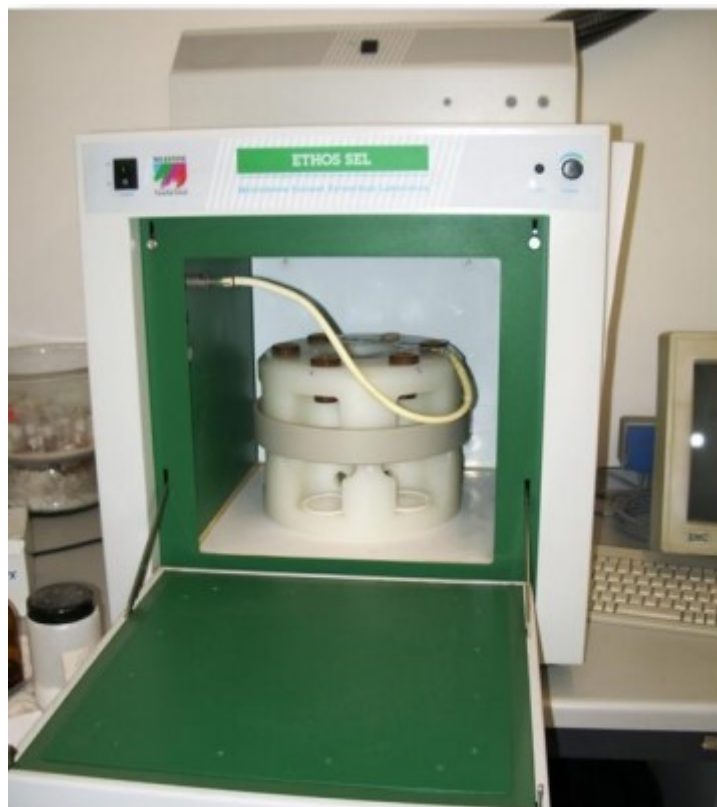
Para el análisis de los elementos inorgánicos se han procesado y analizado las muestras en el laboratorio del Servicio Universitario de Instrumentación Científica de la Universidad de Murcia y en el SAIT de la Universidad Politécnica de Cartagena, sin embargo, para el procesado y posterior análisis de los compuestos orgánicos estos se han llevado a cabo en los laboratorios del Dipartimento di Scienze Ambientali 'G. Sarfatti' de la Università degli Studi di Siena (Italia).

#### **3.7.1 Elementos inorgánicos**

Las muestras de leche previamente congeladas, se han procesado y analizado empleando una adaptación del procesado y método descritos por Jerez et al. (2010).

Tras su descongelación, las muestras de leche sobre peso húmedo se introdujeron en vasos cerrados de teflón, tras lo cual fueron sometidos a un proceso de digestión húmeda asistida por microondas (Fig. 15, tabla 3). Para este procedimiento se utilizó el programa de digestión “organic up 0.4”.

Para la llevar a cabo este proceso, se usó en una proporción 5:2:3, una mezcla de HNO<sub>3</sub> (65%), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) y agua bidestilada y desionizada, respectivamente. El resultante de la digestión fue enrasado con agua bidestilada y desionizada hasta alcanzar un volumen final de 25 ml. Hasta ser analizadas las muestras, estas permanecieron refrigeradas a 4°C.



**Figura 11.** Proceso de digestión en microondas

**Tabla 5.** Características del Microondas Mileston (Modelo Ethos Sel.) y programa “organic up 0,4”

Microondas Milestone: Modelo Ethos Sel.			
Características	Programa örganic up 0,4”		
	Tiempo (min)	Tª (°C)	Potencia (W)
Sistema cerrado	0	20	-
Capacidad para 6 muestras	5	85	700
Rotor de alta presión	3	145	500
HPR 1000/6M	30	210	1.000
Sensor de Tª automático			

La técnica utilizada para el análisis de las muestras fue la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), que hizo posible la identificación y



cuantificación de los siguientes elementos seleccionados: plomo, cobre, zinc, mercurio, arsénico, aluminio, cromo, manganeso, hierro, níquel, selenio y cadmio.

El equipo se encuentra aislado en una sala limpia. Las características del equipo se describen en la figura 16 y tabla 4.



**Figura 12.** ICP-MS Agilent 7500ce

**Tabla 6.** Características del equipo ICP-MS Agilent 7500 ce

ICM-MS Agilent 7500 ce	
Características	Sensibilidad
Automuestreador CETAC ASX-510	Li (7) $\geq 8$ Mcps/ppm
Cámara de nebulización tipo Scott refrigerada con Peltier	Y (89) $\geq 20$ Mcps/ppm
Nebulizador concéntrico MicroMist	Tl (205) $\geq 12$ Mcps/ppm
Conos de níquel	Fondo (para 5 uma) $\leq 5$ cps
Generador de radiofrecuencia de 27,12 MHz y 1600 W	Óxidos (en CeO+) $\leq 1,0\%$
Antorcha de cuarzo tipo Fassell	Cationes divalentes (en Ce2+) $\leq 3,0\%$
Control del flujo másico de argón en el plasma, línea auxiliar, línea de ajuste y gas portador	<b>Límites de detección</b>
Filtro de masas cuadrupolar hiperbólico (3 MHz y 2-260 uma)	Be (9) $\leq 2$ ppt
Detector simultáneo digital/analógico con 9 órdenes de magnitud de intervalo dinámico lineal	In (115) $\leq 1$ ppt
Celda de colisión-reacción Automuestreador CETAC	Bi (209) $\leq 1$ ppt

Los isotopos seleccionados para el análisis de los elementos fueron:  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{52}\text{Cr}$ ,  $^{55}\text{Mn}$ ,  $^{56}\text{Fe}$ ,  $^{60}\text{Ni}$ ,  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{75}\text{As}$ ,  $^{78}\text{Se}$ ,  $^{111}\text{Cd}$ ,  $^{202}\text{Hg}$  y  $^{208}\text{Pb}$ .

Dichos elementos tuvieron unos límites de detección ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) de: 0.004 (Al), 0.0002 (Cr, As, Hg), 0.0004 (Mn, Ni), 0.002 (Fe), 0.0008 (Cu, Pb), 0.003 (Zn), 0.0007 (Se) y 0.0001 (Cd).

Tanto el proceso de digestión como el de análisis fueron sometidas a un estricto control de calidad. De esta manera, la reproducibilidad y fiabilidad de los resultados se garantizó mediante los siguientes procedimientos:

- Las muestras fueron introducidas por duplicado de modo aleatorio.
- Se introdujeron blancos al inicio y cada 5 muestras.
- Los patrones de calibración fueron analizados inicial y periódicamente. Se usaron 7 patrones de cada uno de los elementos que se analizaban a partir de soluciones madre comerciales (Merck®), que se estabilizaron con 20  $\mu\text{L}$  de  $\text{HNO}_3$ . Las concentraciones de los patrones fueron: 1, 5, 10, 25, 50, 100 y 200 ppb. En los casos en los que el límite superior de la recta de calibrado era insuficiente para detectar niveles superiores a éste en las muestras problema, se prepararon patrones de mayor concentración o dilución de la muestra en cuestión. El índice de correlación de las rectas de calibrado fue igual o superior 0.999.
- Se añadieron estándares internos como galio y rodio.

Tanto los reactivos como el material empleados se detallan a continuación. El ácido nítrico y peróxido de hidrógeno utilizados para el procesado y análisis de las muestras fueron de calidad Suprapur (Merck®) en sus diluciones originarias de fabricación, esto es 65% de  $\text{HNO}_3$  y 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . El agua que se usó en todo el proceso fue agua bidestilada y desionizada que se obtuvo mediante purificador de agua Milli-Q Plus Millipore (Fig. 13).

Se empleó además el siguiente equipamiento:

- Pipetas Pasteur de plástico desechables.
- Micropipetas Finnpiptette regulables (Termo Electrón Corporation, USA) y puntas de plástico desechables.
- Contenedores de tapón roscado.
- Tubos de plástico desechables de 15 ml, con tapón a presión.
- Vasos de precipitado.
- Matraces aforados de 25 ml.



**Figura 13.** Purificador de agua Milli-Q.

Se realizó un proceso de limpieza exhaustivo de todo el material empleado en contacto con las muestras, evitando así posibles riesgos de contaminación. Para tal efecto, se lavó, previo uso, el material desechable con una disolución al 2% de HNO<sub>3</sub> calidad Suprapur (Merck®) y agua Milli-Q. Para el material reutilizable, se utilizó el mismo procedimiento anterior con la misma disolución al 2% de HNO<sub>3</sub>, pero previamente se realizó lavado con agua corriente y jabón. Además, los vasos de teflón empleados para la digestión de las muestras fueron mantenidos en dicha disolución ácida durante 24 h y durante unas 2 horas aproximadamente, sometidos a un baño de ultrasonidos con calor (70°C).

### 3.7.2 Compuestos perfluorados

Se sometió a las muestras de leche a procesos de extracción y posterior determinación analítica del ácido perfluorooctanoico (PFOA), PFNA, PFDA, PFUnDA y PFDoDA.

La extracción de los compuestos perfluorados se basó en el método descrito por Corsolini et al. (2008). Para el homogenizado de las muestras, se usó agua de Mili-Q en un gramo de cada muestra. Se tomó 1 ml de muestra homogeneizada y se le añadieron 1 ml de disolución 0.50 M de tetrabutylamonio (TBA) hidrógeno sulfato y 2 ml de tampón carbonato sódico 0.25 M. Se agitó la mezcla y se añadieron 5 ml de éter metil tertbutílico (MTBE). De nuevo, se agitó y se centrifugó. Seguidamente, se eliminó un volumen exacto de 4 ml de MTBE. Se lavó de nuevo la mezcla con MTBE y se separó

en dos ocasiones. El resultante del lavado se trasvasó a un segundo tubo, y el solvente fue evaporado bajo atmósfera de nitrógeno hasta una alícuota que fue resuspendida en un volumen exacto de metanol. El extracto se filtró a través de un filtro de nylon (0,20 µm) y se trasladó a un vial de cromatografía. Para el análisis de las muestras se utilizó la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas con ionización por electrospray (ESI-MS). La separación de los compuestos se realizó mediante un sistema Finnigan Surveyor Plus HPLC, consistente en una bomba cuaternaria, una bomba de vacío y un automuestreador. La separación cromatográfica se llevó a cabo mediante una columna Betasil C18 (50 × 2.10 mmI.D., 5 µm).

Se utilizó el modo electrospray negativo en el espectrómetro de masas de trampa lineal de iones (Finnigan LTQ, Thermo Electron Corporation, San José, CA). Los parámetros instrumentales fueron optimizados para transmitir el ion [M-H]<sup>-</sup> para todos los analitos (PFC's). Para el análisis de los PFOA, los iones monitorizados utilizados fueron 498,8>368,9. Los límites de detección (LOD) fueron determinados como tres veces la relación señal/ruido (S/N) y fueron 0,50 ng g<sup>-1</sup> para todos los compuestos perfluorados.

Cada proceso se acompañó de un estricto control de calidad y para garantizar la reproducibilidad y fiabilidad de los resultados se realizaron los siguientes procedimientos:

- Las muestras fueron introducidas por duplicado de modo aleatorio.
- Se introdujeron blancos al inicio y cada 5 muestras.
- Los patrones de calibración fueron analizados inicial y periódicamente. Se usaron soluciones estándar a cuatro concentraciones distintas de los distintos compuestos. En los casos en los que el límite superior de la recta de calibrado era insuficiente para detectar niveles superiores a éste en las muestras problema, se prepararon patrones de mayor concentración o dilución de la muestra en cuestión. Para las rectas de calibrado, el índice de correlación fue igual o superior 0,999.
- Se analizaron matrices adicionadas con cantidades conocidas de los compuestos a estudio. Para los PFC's fue de 85-91%.

Para el procesado y análisis de las muestras se utilizaron reactivos de calidad ultra pura y agua bidestilada y desionizada que se obtuvo mediante purificador de agua Milli-Q Plus Millipore. Junto con lo anteriormente descrito, se empleó el equipamiento y material de laboratorio que aparece a continuación:

- Centrífuga.
- Evaporador centrífugo.
- Sonicador.
- Evaporador de nitrógeno.
- Agitador vórtex.
- Micropipetas Finnpiette regulables (Termo Electrón Corporation, USA) y puntas de plástico desechables.
- Vasos de precipitado.
- Matraces de fondo redondo de 500 y 250 ml.
- Tubos de polipropileno (desechables) y de vidrio 15 ml.
- Pipetas Pasteur de vidrio.
- Filtros de nylon (0.20  $\mu\text{m}$ ).
- Viales de cromatografía de 2 ml con tapón roscado.

Todo el material que se usó y que se puso en contacto con las muestras fue sometido a un proceso de limpieza exhaustivo empleándose hexano y acetona. Tras lo cual, se llevó a cabo el secado en estufa. En aquellos materiales no desechables además de este proceso, se procedió al lavado previo con agua y jabón.

### **3.8 Análisis estadístico**

#### **3.8.1- Análisis descriptivo**

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, obtuvimos el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; para las variables cuantitativas, se calcularon los valores mínimo, máximo, media, desviación típica, mediana y percentiles 25 y 75.

#### **3.8.2- Análisis inferencial**

La normalidad de los datos se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov o con el de Shapiro-Wilk en función de los tamaños de grupo.

Para la comparación de medias entre dos grupos se emplearon pruebas no paramétricas, el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tenía dos niveles y el test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa estaba formada por tres niveles o más.

Las correlaciones entre variables las estudiamos mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows. Todos los resultados se consideraron significativos estadísticamente si  $p < 0,05$ .

### **3.9 Aspectos éticos y legales**

El presente estudio se realizó bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios para poder llevar a cabo este tipo de investigaciones

Se respetó la normativa vigente que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal facilitados por los pacientes y su tratamiento automatizado de acuerdo con la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y Real Decreto 994/1999, de 11 de junio y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. La investigación biomédica que usa muestras biológicas como es nuestro caso o de procedimientos invasivos en seres humanos está regulada por la Ley 14/2007 y fue respetada en todo momento.

Para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con pacientes se atendió a lo dispuesto en el Convenio de Oviedo del 4 de abril de 1997 respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.

## **4. Resultados**





## 4.1 Análisis descriptivo

### 4.1.1 Análisis descriptivo de las características de las madres

Como se observa en la tabla 7, la muestra está constituida por 77 mujeres con una edad que oscila entre los 18 años y los 43 años, con una media de 32,8 años (DT=4,9). El 45,5% de las madres no tienen estudios o tienen estudios primarios y un 54,5% han cursado estudios secundarios o universitarios. El 31,2% son amas de casa y un 68,8% trabajan fuera del hogar. El número de hijos oscila entre 1 y 4 hijos. El 33,8% viven en una zona agrícola en los últimos cinco años, frente al 66,2% que vive en una zona minera un promedio de 13,9 años (DT=14,1).

El peso medio de las mujeres participantes fue de 66,5 kilogramos (kg) (DT=12,9), y un 33,8% de mujeres habían perdido más de 5 kg tras el parto. La altura media fue de 163,6 cm (DT=5,6). El 85,7% de las madres daban lactancia materna exclusiva en el comienzo del estudio y recogida de las muestras y un 14,3% alternaban la leche materna con leche de fórmula. La media de meses de lactancia materna, incluyendo los meses de lactancia en hijos anteriores, fue de 10,51 meses.

**Tabla 7.** Características de las madres

		Frecuencia	Porcentaje %	Mínimo	Máximo	Media	DT
Edad (años)				18	43	32,80	4,94
Estudios	Estudios primarios o sin estudios	35	45,5				
	Estudios secundarios o universitarios	42	54,5				
Amas de casa	Sí	24	31,2				
	No	53	68,8				
Hijos				1	4	1,75	0,71
Residencia últimos 5 años	Zona industrial/minera	51	66,2				
	Zona agrícola	26	33,8				
Años viviendo en zona industrial/minera				0	42	13,89	14,1
Peso Actual (kg)				45	105	66,51	12,87
Pérdida de más de 5 kg	Sí	26	33,8				
	No	51	66,2				
Talla (cm)				149	177	163,59	5,63
Índice de Masa Corporal (IMC)				17,75	38,10	24,79	4,39
Total meses de lactancia				0	60	10,51	14,96

## Resultados

materna incluido hijos anteriores			
Lactancia materna exclusiva	Sí	66	85,7
	No	11	14,3

DT: Desviación típica

### 4.1.2 Análisis descriptivo de las características de los niños

Como se puede observar en la tabla 8, el 62,3% de los niños fueron varones. La media del peso al nacer fue de 3,27 kg y del peso actual de 7,23 kg. La edad media de los niños fue de 7,7 meses. Sólo hubo un niño prematuro, los 76 restantes fueron a término.

**Tabla 8.** Características de los niños

		Frecuencia	Porcentaje %	Mínimo	Máximo	Media	DT
Sexo	Hombre	48	62,3				
	Mujer	29	37,7				
Peso al nacer (kg)				2,37	4,60	3,27	0,45
Peso actual (kg)				5,5	14,00	7,23	3,05
Edad (meses)				1	36	7,71	8,35
Prematuridad	Sí	1	1,3				
	No	76	98,7				

DT: Desviación típica

### 4.1.3 Análisis descriptivo de la alimentación de la madre

A continuación, en la tabla 9, se detallan los hábitos y frecuencias de consumo de distintos alimentos, tipo y cantidad de agua, cantidad de suplementos vitamínicos y de suplementos de hierro de las mujeres de nuestro estudio. Así, el 42,9% de las madres consumen agua embotellada, el 19,5% agua del grifo y el 31,2% agua filtrada mediante ósmosis. El 54,5% toman 6 ó más vasos de agua al día mientras que el 37,7% consumen 1 litro al día aproximadamente (4 vasos), el resto de las mujeres (7,8%) toman menos de 4 vasos de agua al día.

En relación a los alimentos, el 74% de las mujeres nunca consumen comida ecológica, frente al 26% que la consumen habitualmente. La comida enlatada es consumida semanalmente por el 72,7% de las mujeres del estudio, frente al 3,9% de las mujeres que nunca la consumen. El 80,5% de la madres participantes toman yogures o leche de cabra o vaca entera (con grasa) mientras que el 15,6% los consumen desnatados, sólo 3 mujeres (3,9%) del total de la muestra (n=77) no toman estos lácteos. El 6,5% de las madres son vegetarianas y sólo 2 madres (2,6% de la muestra) toman

comida precocinada frente al 97,4% que consumen comida casera de manera habitual. La carne roja es consumida en su mayoría con una frecuencia semanal (67,5% de las madres), de 1 a 3 veces al mes es consumida por el 20,8% de las madres y a diario por el 3,9% de las mujeres participantes. La carne blanca (pollo, pavo, conejo, etc.) es consumida semanalmente por un 81,8% de las madres, un 6,5% a diario y un 9,1% de las mujeres nunca la consumen. El 70,1% de las madres del estudio consumen pescado semanalmente, el 14,3% lo consumen a diario y el 2,6% nunca consumen pescado. Los túnidos en particular se consumen semanalmente por el 63,2% de las madres y un 3,9% diariamente. El marisco, sin embargo sólo es consumido por el 55,9% de las madres, un 44,2% nunca lo consumen. La fruta y la verdura la consumen diariamente el 88% y 83%, respectivamente, de las madres de la muestra y no consumen nunca fruta el 1,3% y verdura el 0% de las mujeres. El 28,6% de las madres toman vitaminas (como ácido fólico) durante el embarazo y la lactancia, el 71,4% sólo lo hacen durante el embarazo. El 41,6% de las mujeres participantes en el estudio toman suplementos de hierro en el momento de la recogida de muestras.

**Tabla 9.** Análisis descriptivo de la alimentación materna

Alimentación de la madre			
		Frecuencia	Porcentaje %
Tipo de agua	Grifo	15	19,5
	Ósmosis	24	31,2
	Embotellada	33	42,9
	Otros	5	6,5
Cantidad de agua	Menos de 4 vasos (menos de 1 litro)	6	7,8
	4 o 5 vasos al día	29	37,7
	Más o igual de 6 vasos al día	42	54,5
Comida ecológica	Nunca	57	74,0
	1-3 mes	5	6,5
	Varias a la semana	15	19,5
Patatas	Nunca	14	18,2
	1-3 al mes	28	36,4
	Semanal	32	41,6
	A diario	3	3,9
Bebida lata	Nunca	22	28,6
	1-3 al mes	12	15,6
	Semanal	32	41,6
	A diario	11	14,3
Comida lata	Nunca	3	3,9
	1-3 al mes	6	7,8
	Semanal	56	72,7
	A diario	12	15,6

## Resultados

Tipo de lácteos	No consumo de leche o yogur de vaca o cabra	3	3,9
	Con grasa (entera, semidesnatada, condensada)	62	80,5
	Desnatados	12	15,6
Cantidad de lácteos	Nunca	4	5,2
	1-3 al mes	2	2,6
	Semanal	10	13,0
	A diario	61	79,2
Vegetariano	Sí	5	6,5
	No	72	93,5
Comida casera	Sí	75	97,4
	No	2	2,6
Carne roja	Nunca	6	7,8
	1-3 al mes	16	20,8
	Semanal	52	67,5
	A diario	3	3,9
Carne blanca	Nunca	7	9,1
	1-3 al mes	2	2,6
	Semanal	63	81,8
	A diario	5	6,5
Hígado	Nunca	70	90,9
	1-3 al mes	4	5,2
	Semanal	3	3,9
Pollo con piel	Nunca	49	63,6
	1-3 al mes	11	14,3
	Semanal	17	22,1
Pescado blanco	Nunca	3	4,6
	1-3 al mes	13	20
	Semanal	49	75,4
Pescado (azul, blanco y pescado ahumado)	Nunca	2	2,6
	1-3 al mes	10	13,0
	Semanal	54	70,1
	A diario	11	14,3
Túnicos	Nunca	10	13,0
	1-3 al mes	16	20,8
	Semanal	48	62,3
	A diario	3	3,9
Marisco	Nunca	34	44,2
	1-3 al mes	36	46,8
	Semanal	7	9,1
Fruta	Nunca	1	1,3
	Semanal	8	10,4
	A diario	68	88,3
Verdura	1-3 al mes	1	1,3
	Semanal	12	15,6
	A diario	64	83,1
Vitaminas	Embarazo + lactancia	22	28,6
	Embarazo	55	71,4
Suplementos de hierro	Sí	32	41,6
	No	45	58,4

#### 4.1.4 Análisis descriptivo de los hábitos tóxicos maternos

En la tabla 10 se detalla el análisis descriptivo de los hábitos tóxicos maternos, así, el 35,5% de las madres fuman actualmente o han fumado en algún momento de su vida, aunque durante el embarazo tan sólo lo hizo el 5,2%, con una media de 4,7 cigarrillos al día. En la actualidad el 81,8% consume alcohol, sin embargo, durante el embarazo tan solo lo hacía un 6,5%, en su mayoría (3,9%) 1 UBE (Unidad de Bebida Estándar, 1 UBE =10 gramos puros de alcohol) a la semana.

**Tabla 10.** Análisis descriptivo de los hábitos tóxicos maternos

Consumo de tóxicos			
		Frecuencia	Porcentaje %
Tabaco	Fuma o ha fumado en el pasado	27	35,1
	Nunca ha fumado	50	64,9
Número de cigarrillos durante el embarazo por día	0	73	94,8
	2	2	2,6
	5	1	1,3
	10	1	1,3
UBE (Unidad de Bebida Estándar)	Nunca	63	81,8
	1-3 UBE/mes;	3	3,9
	1 UBE/semana	1	1,3
	2-3 UBE/semana	6	7,8
	4-5 UBE/semana	2	2,6
	1 UBE/día	2	2,6
UBE Embarazo	Nunca	72	93,5
	1-3 UBE/mes;	1	1,3
	1 UBE/semana	3	3,9
	2-3 UBE/semana	1	1,3

#### 4.1.5 Análisis descriptivo de la exposición materna a tóxicos

En la tabla 11 observamos que el 88,3% de las madres no tienen exposición laboral a tóxicos y un 62,4% se tiñen el pelo. El 71,4% y el 88,3% de las mujeres usan papel de aluminio y film transparente, respectivamente. El porcentaje de madres que adquirieron en los últimos meses un coche nuevo fue de un 7,8% y de alfombras o tapicería nueva un 11,7%. El uso de teflón en los utensilios de cocina está muy

extendido, en concreto lo usan el 93,5% de las madres participantes. El 41,6% usan recipientes de plástico para calentar alimentos en el microondas.

**Tabla 11.** Análisis descriptivo de la exposición materna a tóxicos

Exposición a tóxicos			
		Frecuencia	Porcentaje %
Exposición laboral a tóxicos	Sí	9	11,7
	No	68	88,3
Tinte del pelo	Ningún tinte	29	37,7
	De 1 a 3 incluido tintes al año	22	28,6
	De 4 a 6 incluido tintes al año	21	27,3
	Más de 6 tintes al año	5	6,5
Uso de papel de aluminio	Sí	55	71,4
	No	22	28,6
Uso de film transparente	Sí	68	88,3
	No	9	11,7
Adquisición de coche nuevo (pocos meses)	Sí	6	7,8
	No	71	92,2
Adquisición de tapicería o alfombra nueva (pocos meses)	Sí	9	11,7
	No	68	88,3
Uso de menaje con teflón	Sí	72	93,5
	No	5	6,5
Uso de recipientes de plástico en el microondas	Nunca	45	58,4
	1-3 al mes	13	16,9
	Semanal	18	23,4
	A diario	1	1,3

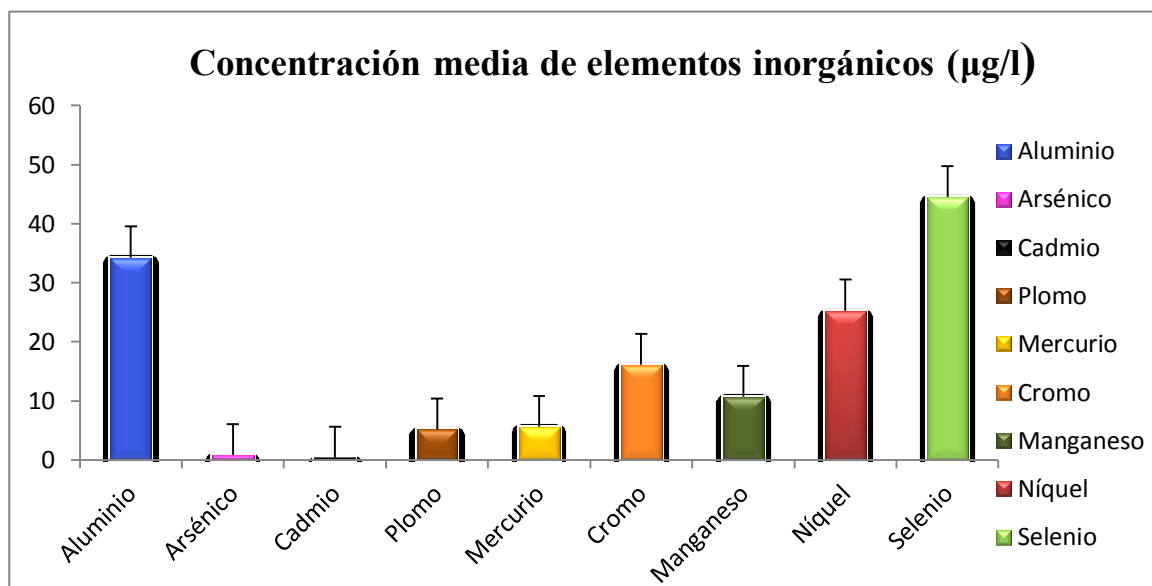
#### 4.1.6. Análisis descriptivo de elementos inorgánicos en leche materna

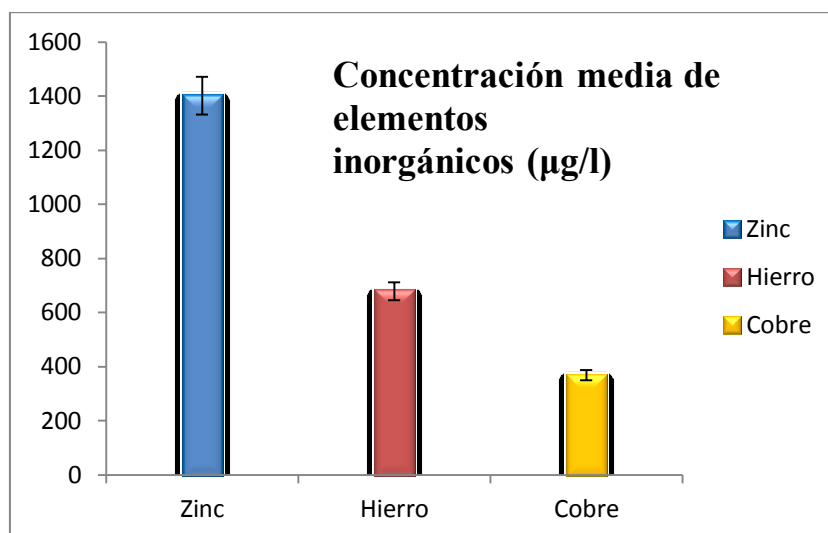
En la tabla 12 se detallan el rango, la media, la desviación típica, el percentil 25 y 75 y la mediana de los distintos elementos inorgánicos. Es importante destacar la gran dispersión de las muestras en todos los elementos químicos y la distribución no normal de las mismas.

**Tabla 12.** Análisis descriptivo de elementos inorgánicos

Elementos inorgánicos	Mínimo µg/l	Máximo µg/l	Media µg/l	DT µg/l	P25 µg/l	Mediana µg/l	P75 µg/l
Aluminio	0	882,4	34,3	133,0	0	0	0
Zinc	0	7511,1	1402,6	1742,7	0	901,9	1851,3
Arsénico	0	15,3	0,9	2,71	0	0	0
Cadmio	0	7,8	0,4	1,6	0	0	0
Plomo	0	89,2	5,2	16,7	0	0	1,9
Mercurio	0	83,6	5,6	12,4	0	2,4	6,5
Cromo	0	454,7	16,1	63,6	3,3	5,4	10,1
Manganeso	0	450,0	10,7	63,6	0	0	0
Hierro	0	7205,8	679,1	1387,3	0	195,7	518,5
Níquel	0	212,5	25,3	33,8	2,5	17,8	34,6
Cobre	0,93	1217,6	368,5	301,0	160,2	262,8	486,3
Selenio	0	273,0	44,5	49,5	0	35,1	64,6

DT: desviación típica. P25: percentil 25. P75: percentil 75.

**Figura 14.** Medias (µg/l) de distintos elementos inorgánicos en leche materna



**Figura 15.** Medias (µg/l) de distintos elementos inorgánicos en leche materna

#### 4.1.7. Análisis descriptivo de compuestos perfluorados (PFC's) en leche materna

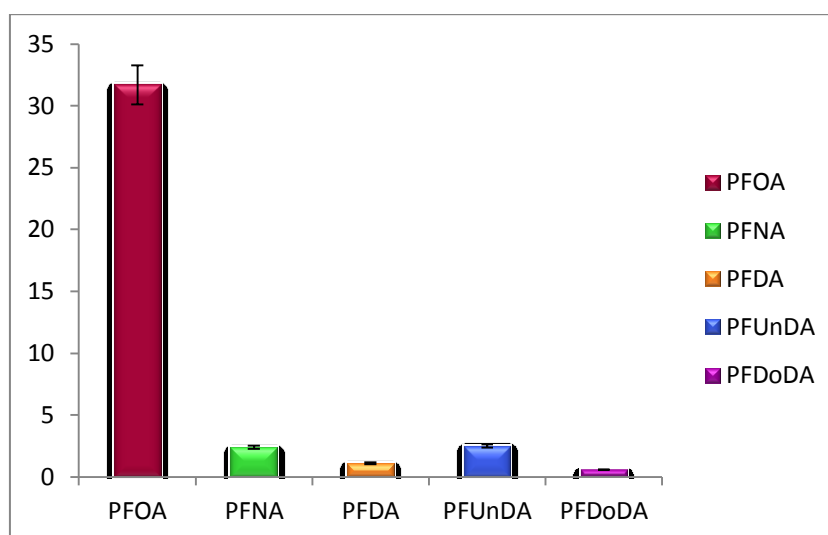
En la tabla 13 se observa el rango, la media, la desviación típica, el percentil 25 y 75 y la mediana de los distintos PFC's analizados. Se trata de una muestra con gran dispersión y de distribución no normal. Las concentraciones medias de los distintos elementos inorgánicos se muestran en las figuras 14 y 15.

**Tabla 13.** Análisis descriptivo de compuestos perfluorados (PFC's)

PFC's	Mínimo ng/l	Máximo ng/l	Media ng/l	DT ng/l	P25 ng/l	Mediana ng/l	P75 ng/l
PFOA	0	211,0	31,7	48,7	0	15,0	31,5
PFNA	0	70,0	2,4	11,6	0	0	0
PFDA	0	34,0	1,1	5,3	0	0	0
PFUnDA	0	57,0	2,5	10,1	0	0	0
PFDoDA	0	26,0	0,6	3,7	0	0	0

PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico  
PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico





PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico;  
PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico

**Figura 16.** Concentraciones medias (ng/l) de PFC's en leche materna.

## 4.2 Análisis bivalente de elementos inorgánicos

### 4.2.1 Análisis estadístico de correlación de las concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna y las características de las madres

A continuación (tabla 14) se comparan los distintos elementos inorgánicos con la edad, el peso, la talla y el Índice de Masa Corporal (IMC) de las madres.

Con respecto a la edad, se observa una correlación positiva y significativa ( $r_s=0,425$ ;  $p=0,002$ ) con el nivel de aluminio en leche materna. No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los elementos y el peso, la talla y el IMC (Índice de Masa Corporal).

**Tabla 14.** Correlaciones entre elementos inorgánicos y edad, peso, talla e IMC maternos

Elementos inorgánicos	Edad		Peso Actual	Talla	IMC
	$r_s$				
Aluminio	$r_s$	0,425**	-0,065	-0,097	-0,064
	p	0,002	0,656	0,501	0,659
Zinc	$r_s$	-0,045	0,096	0,134	0,053
	p	0,758	0,507	0,353	0,713
Arsénico	$r_s$	0,154	-0,24	-0,10	0,000
	p	0,285	0,866	0,947	0,998
Cadmio	$r_s$	0,132	-0,047	0,110	-0,111
	p	0,359	0,744	0,448	0,442
Plomo	$r_s$	0,154	-0,043	0,175	-0,084
	p	0,285	0,766	0,225	0,560
Mercurio	$r_s$	-0,037	0,002	0,114	-0,034
	p	0,800	0,991	0,431	0,815
Cromo	$r_s$	0,107	-0,015	0,090	-0,033
	p	0,459	0,918	0,534	0,820
Manganeso	$r_s$	0,256	-0,069	-0,102	-0,053
	p	0,073	0,635	0,482	0,716
Hierro	$r_s$	-0,020	-0,113	-0,191	-0,017
	p	0,888	0,433	0,184	0,909
Níquel	$r_s$	0,241	-0,218	-0,213	-0,183
	p	0,091	0,127	0,137	0,203
Cobre	$r_s$	-0,089	-0,049	0,034	-0,040
	p	0,540	0,733	0,816	0,780
Selenio	$r_s$	0,041	0,050	-0,088	0,054
	p	0,777	0,728	0,543	0,708

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ .

IMC: Índice de Masa Corporal.

En la tabla 15 se muestra la comparación de los niveles de elementos inorgánicos en leche materna respecto a si la mujer es o no ama de casa no observándose diferencias de medias de los elementos inorgánicos en leche de la madre y la condición de ser o no ama de casa.

**Tabla 15.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna según la condición de ser o no ama de casa

Elementos inorgánicos	Ama de casa				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	P
<b>Aluminio</b>	0,0 -58,0	4,5 (16,1)	0,0 -882,4	44,8 (153,5)	0,255
<b>Zinc</b>	0,0 -7.511,1	2.221,3 (2.353,1)	0,0 -6.184,2	1.114,9 (1.400,3)	0,074
<b>Arsénico</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -15,37	0,868 (2,717)	0,126
<b>Cadmio</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -7,8	0,5 (1,9)	0,295
<b>Plomo</b>	0,0 -29,2	2,4 (8,1)	0,0 -89,2	6,2 (18,9)	0,214
<b>Mercurio</b>	0,0 -83,6	7,6 (22,9)	0,0 -22,6	4,9 (5,7)	0,105
<b>Cromo</b>	0,0 -14,9	5,8 (4,1)	1,2 -454,7	19,7 (73,8)	0,370
<b>Manganeso</b>	0,0 -19,4	2,5 (6,3)	0,0 -450,0	13,6 (73,9)	0,972
<b>Hierro</b>	0,0 -2.461,0	464,2 (650,3)	0,0 -7.205,8	754,6 (1.567,2)	0,436
<b>Níquel</b>	0,0 -36,1	14,1 (14,8)	0,0 -212,5	29,2 (37,7)	0,107
<b>Cobre</b>	105,6 -1.093,7	432,5 (335,4)	0,9 -1.217,6	346,1 (289,5)	0,407
<b>Selenio</b>	0,0 -89,2	41,7 (31,3)	0,0 -273,0	45,5 (54,9)	0,631

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

Como se aprecia en la tabla 16, el número de hijos se correlaciona positivamente con los niveles de zinc en leche materna ( $r_s = 0,295$ ;  $p = 0,038$ ).

**Tabla 16.** Correlación de elementos inorgánicos en leche materna con el. número de hijos

Número de hijos		
<b>Aluminio</b>	$r_s$	0,221
	p	0,122
<b>Zinc</b>	$r_s$	0,295*
	p	0,038
<b>Arsénico</b>	$r_s$	-0,151
	p	0,295
<b>Cadmio</b>	$r_s$	-0,173
	p	0,231
<b>Plomo</b>	$r_s$	0,080
	p	0,581
<b>Mercurio</b>	$r_s$	0,015
	p	0,915
<b>Cromo</b>	$r_s$	-0,102
	p	0,482
<b>Manganeso</b>	$r_s$	0,052
	p	0,718
<b>Hierro</b>	$r_s$	0,083
	p	0,567
<b>Níquel</b>	$r_s$	-0,236
	p	0,099
<b>Cobre</b>	$r_s$	0,114
	p	0,429
<b>Selenio</b>	$r_s$	0,105
	p	0,468

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman.

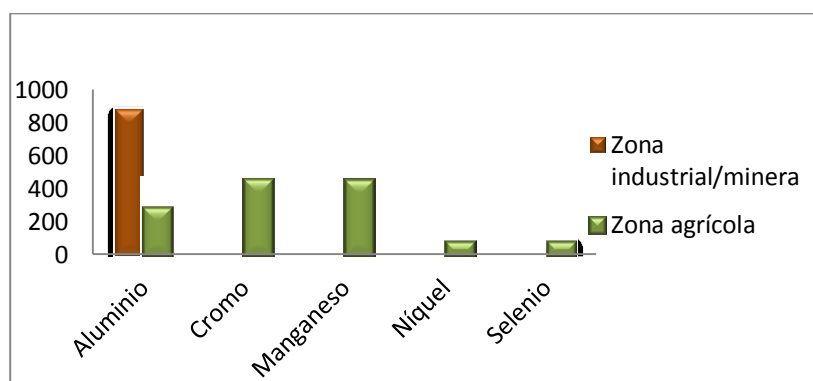
\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

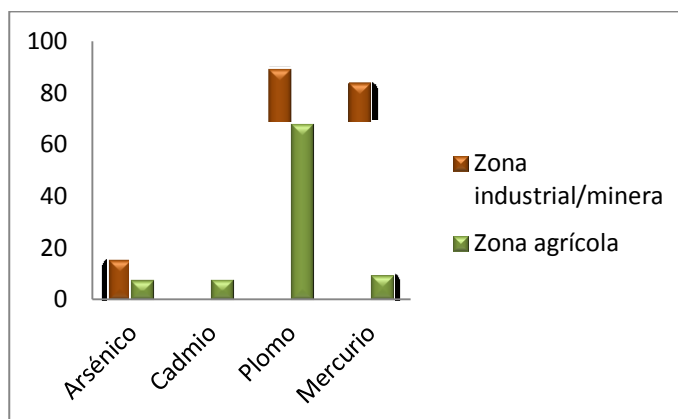
Con respecto a la comparación de los elementos inorgánicos según el lugar de residencia (tabla 17), se observa que los niveles más elevados en leche materna de aluminio, níquel, selenio, arsénico, plomo, zinc y mercurio se encontraron en mujeres residentes en la zona industrial y minera. Sin embargo, los niveles más altos de cromo, hierro, cobre y manganeso se encontraban en las mujeres que residían en la zona agrícola, aunque estas correlaciones no fueron estadísticamente significativas. En las figuras 17, 18 y 19 se muestran estos resultados.

**Tabla 17.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. lugar de residencia en los últimos 5 años

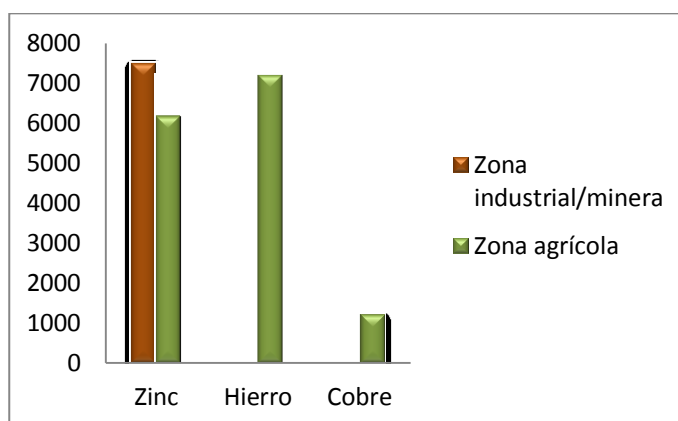
Elementos inorgánicos	Lugar de residencia los últimos 5 años				U de Mann-Whitney
	Zona minera		Zona agrícola		
	Min-Max $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Min-Max $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	P
Aluminio	0,0 -882,4	32,7 (153,5)	0,0 -288,0	37,6 (84,1)	0,418
Zinc	0,0 -7.511,1	1.560,1 (1.822,7)	0,0 -6.184,2	1.096,6 (1.582,7)	0,268
Arsénico	0,0 -15,37	0,60 (2,8)	0,0 -7,5	1,4 (2,6)	0,082
Cadmio	0,0 -7,6	0,2 (1,3)	0,0 -7,8	0,7 (2,2)	0,223
Plomo	0,0 -89,2	4,1 (16,1)	0,0 -67,5	7,2 (18,2)	0,114
Mercurio	0,0 -83,6	7,2 (14,9)	0,0 -9,6	2,3 (3,2)	0,170
Cromo	1,2 -18,0	7,1 (4,7)	0,0 -454,7	33,5 (108,8)	0,690
Manganeso	0,0 -19,4	1,2 (4,1)	0,0 -450,0	29,1 (108,7)	0,261
Hierro	0,0 -3.846,6	471,7 (868,4)	0,0 -7.205,8	1.081,7 (2.031,1)	0,386
Níquel	0,0 -212,5	24,3 (37,5)	0,0 -85,8	27,2 (26,3)	0,440
Cobre	0,9 -1.093,7	349,9 (266,0)	80,5 - 1.217,6	404,6 (365,8)	0,814
Selenio	0,0 -273,0	50,2 (57,4)	0,0 -83,7	33,5 (27,2)	0,489

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Figura 17.** Niveles máximos ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en zona industrial/minera frente a niveles máximos en zona agrícola



**Figura 18.** Niveles máximos (µg/l) de elementos inorgánicos en zona industrial/minera frente a niveles máximos en zona agrícola



**Figura 19.** Niveles máximos (µg/l) de elementos inorgánicos en zona industrial/minera frente a niveles máximos en zona agrícola

El número de años que las mujeres viven en la zona industrial/minera se correlacionan positivamente con la concentración de níquel en leche materna ( $r_s=0,493$ ;  $p<0,001$ ), y negativamente con los niveles de zinc ( $r_s=-0,352$ ;  $p=0,044$ ) (tabla 18).

**Tabla 18.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. años viviendo en zona industrial/minera

Años viviendo en zona industrial/minera		
Aluminio	$r_s$	0,070
	p	0,700
Zinc	$r_s$	-0,352*
	p	0,044
Arsénico	$r_s$	-0,208
	p	0,147
Cadmio	$r_s$	0,261
	p	0,143
Plomo	$r_s$	-0,191
	p	0,288
Mercurio	$r_s$	-0,060
	p	0,740
Cromo	$r_s$	0,126
	p	0,484
Manganeso	$r_s$	0,021
	p	0,909
Hierro	$r_s$	0,048
	p	0,790
Níquel	$r_s$	0,493**
	p	0,004
Cobre	$r_s$	0,093
	p	0,607
Selenio	$r_s$	0,198
	p	0,269

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman.

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

El número de meses de lactancia materna, incluyendo el tiempo de lactancia que se le dio a los hijos anteriores se correlacionan positiva y significativamente con los niveles de aluminio ( $r_s=0,279$ ;  $p=0,050$ ) y zinc ( $r_s=0,284$ ;  $p=0,046$ ) en leche materna (tabla 19).

**Tabla 19.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) vs. total de meses de lactancia materna incluido en hijos anteriores

Total meses de lactancia materna en hijos anteriores		
Aluminio	$r_s$	0,279*
	p	0,050
Zinc	$r_s$	0,284*
	p	0,046
Arsénico	$r_s$	0,172
	p	0,232
Cadmio	$r_s$	0,133
	p	0,359
Plomo	$r_s$	0,122
	p	0,398
Mercurio	$r_s$	0,218
	p	0,128
Cromo	$r_s$	-0,131
	p	0,364
Manganeso	$r_s$	0,212
	p	0,140
Hierro	$r_s$	0,001
	p	0,992
Níquel	$r_s$	-0,254
	p	0,075
Cobre	$r_s$	-0,099
	p	0,496
Selenio	$r_s$	0,084
	p	0,563

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman.

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

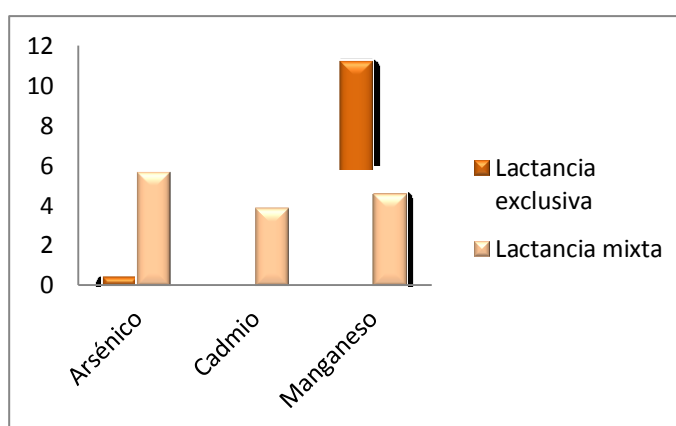
En la tabla 20 podemos observar que la lactancia materna exclusiva se correlaciona positivamente con los niveles de manganeso y por tanto aumenta su concentración si la lactancia materna es exclusiva ( $p=0,003$ ). La concentración de arsénico y cadmio es significativamente inferior en la leche de las madres que dan lactancia materna exclusiva respecto a las madres que alimentan a sus hijos con lactancia mixta ( $p=0,008$  y  $p < 0,001$  respectivamente). La comparación de las concentraciones medias de elementos inorgánicos entre la lactancia materna exclusiva frente a la lactancia mixta se observa en la figura 20.



**Tabla 20.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. lactancia materna exclusiva

Elementos inorgánicos	Lactancia materna exclusiva				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	P
Aluminio	0,0 -882,4	36,5 (138,5)	0,0 -38,3	9,6 (19,2)	0,790
Zinc	0,0 -7.511,1	1.462,6 (1.794,5)	0,0 -1.820,5	712,2 (778,5)	0,575
Arsénico	0,0 -5,94	0,44 (1,4)	0,0 -15,4	5,7 (7,3)	0,008**
Cadmio	0,0 -4,7	0,1 (0,7)	0,0 -7,8	3,9 (4,4)	<0,001***
Plomo	0,0 -89,2	5,4 (17,4)	0,0 -5,8	2,8 (3,2)	0,270
Mercurio	0,0 -83,6	5,2 (12,5)	0,0 -22,6	10,3 (12,0)	0,528
Cromo	0,0 -454,7	17,1 (66,2)	3,8 -7,0	4,7 (1,5)	0,474
Manganeso	0,0 -450,0	11,2 (66,4)	0,0 -13,6	4,6 (6,1)	0,003**
Hierro	0,0 -7.205,8	661,5 (1.413,1)	142,0 -2.664,1	881,6 (1.194,3)	0,229
Níquel	0,0 -212,5	26,5 (34,9)	0,0 -19,5	10,6 (8,1)	0,281
Cobre	0,9 -1.217,6	377,6 (304,2)	116,0 -678,1	264,3 (276,0)	0,211
Selenio	0,0 -273,0	43,7 (48,3)	0,0 -157,5	53,7 (70,5)	0,914

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Figura 20.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en leche materna de mujeres según den lactancia materna exclusiva o mixta.

#### 4.2.2 Análisis estadístico de concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna y las características del niño

Con respecto al sexo del bebé no se observan diferencias significativas en las concentraciones de elementos inorgánicos entre niños y niñas (tabla 21).

**Tabla 21.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. sexo del niño

Elementos inorgánicos	Sexo del niño				U de Mann-Whitney
	Niño		Niña		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
<b>Aluminio</b>	0,0 -288,0	24,8 (65,6)	0,0 -882,4	48,6 (196,8)	0,636
<b>Zinc</b>	0,0 -3.681,1	1.159,8 (1.154,1)	0,0 -7.511,1	1.766,6 (2.359,4)	0,841
<b>Arsénico</b>	0,0 -15,4	1,3 (3,4)	0,0 -4,59	0,2 (1,026)	0,200
<b>Cadmio</b>	0,0 -7,8	0,7 (2,1)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,149
<b>Plomo</b>	0,0 -67,5	5,4 (14,6)	0,0 -89,2	4,8 (19,9)	0,204
<b>Mercurio</b>	0,0 -83,6	6,5 (15,5)	0,0 -18,7	4,1 (5,2)	0,918
<b>Cromo</b>	1,2 -454,7	22,3 (81,9)	0,0 -18,0	6,8 (4,7)	0,937
<b>Manganeso</b>	0,0 -450,0	17,7 (81,9)	0,0 -4,1	0,2 (0,9)	0,08
<b>Hierro</b>	0,0 -7.205,8	806,7 (1.705,0)	0,0 -2.664,1	487,6 (679,9)	0,332
<b>Níquel</b>	0,0 -85,8	22,7 (22,4)	0,0 -212,5	29,1 (46,5)	0,842
<b>Cobre</b>	43,0 -1.217,6	334,4 (287,9)	0,9 -1.093,7	419,8 (320,3)	0,332
<b>Selenio</b>	0,0 -89,2	34,8 (30,7)	0,0 -273,0	59,1 (67,2)	0,272

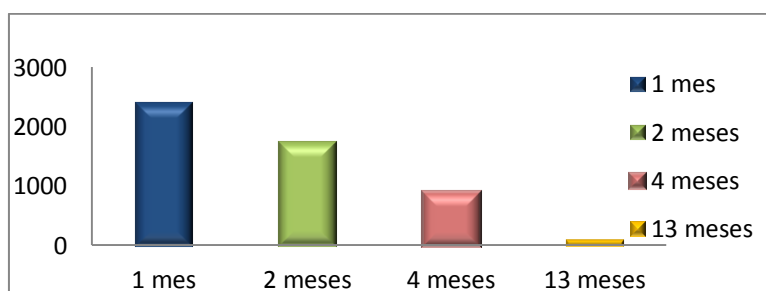
DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

En la tabla 22 podemos observar una correlación negativa y significativa entre la concentración de zinc ( $r_s = -0,392$ ;  $p = 0,005$ ) y la edad del bebé (véase figura 21) y entre el arsénico y el peso al nacer ( $r_s = -0,392$ ;  $p = 0,005$ ). El cadmio se correlaciona negativamente con la edad ( $r_s = -0,353$ ;  $p = 0,012$ ) y el peso actual del niño ( $r_s = -0,294$ ;  $p = 0,038$ ). El cobre se correlaciona negativa y significativamente con el peso actual del bebé ( $r_s = -0,335$ ;  $p = 0,017$ ).

**Tabla 22.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. edad, peso al nacer y actual del niño

Elementos inorgánicos		Edad	Peso al nacer	Peso actual
Aluminio	$r_s$	0,051	-0,214	-0,062
	p	0,726	0,136	0,669
Zinc	$r_s$	-0,392**	0,151	-0,227
	p	0,005	0,294	0,112
Arsénico	$r_s$	-0,269	-0,392**	-0,250
	p	0,059	0,005	0,080
Cadmio	$r_s$	-0,353*	-0,249	-0,294*
	p	0,012	0,081	0,038
Plomo	$r_s$	-0,072	-0,125	-0,160
	p	0,618	0,387	0,267
Mercurio	$r_s$	-0,077	0,045	0,019
	p	0,596	0,759	0,897
Cromo	$r_s$	0,067	0,044	-0,083
	p	0,644	0,760	0,564
Manganeso	$r_s$	-0,182	-0,118	-0,269
	p	0,206	0,415	0,059
Hierro	$r_s$	-0,045	-0,007	-0,056
	p	0,754	0,959	0,697
Níquel	$r_s$	0,166	0,010	-0,014
	p	0,249	0,948	0,924
Cobre	$r_s$	-0,205	0,140	-0,335*
	p	0,152	0,331	0,017
Selenio	$r_s$	-0,017	-0,017	-0,004
	p	0,909	0,909	0,977

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Figura 21.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de zinc en leche materna por grupos de edad del niño

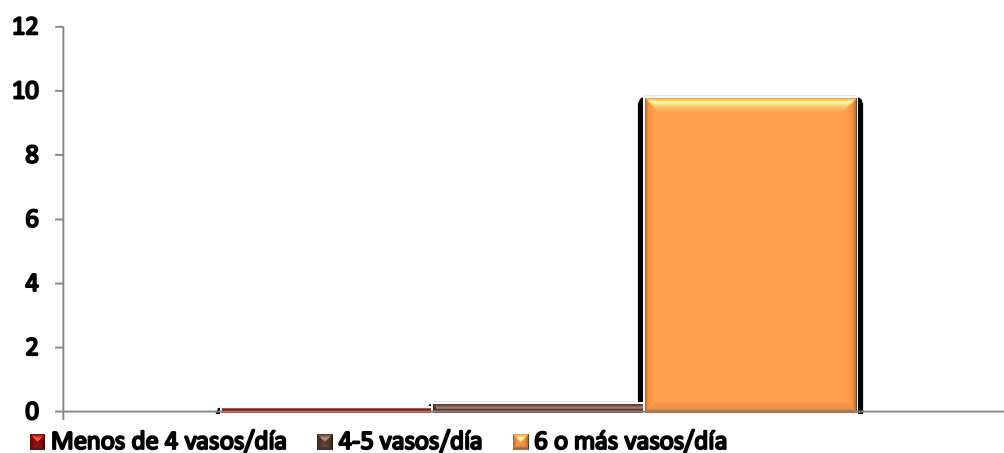
### 4.2.3 Análisis estadístico de las concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna y la alimentación de las madres

Como se muestra en la tabla 23, la cantidad de agua consumida diariamente por la madre se correlaciona positiva y significativamente con los niveles de aluminio y plomo en la leche materna (véanse figuras 22 y 23).

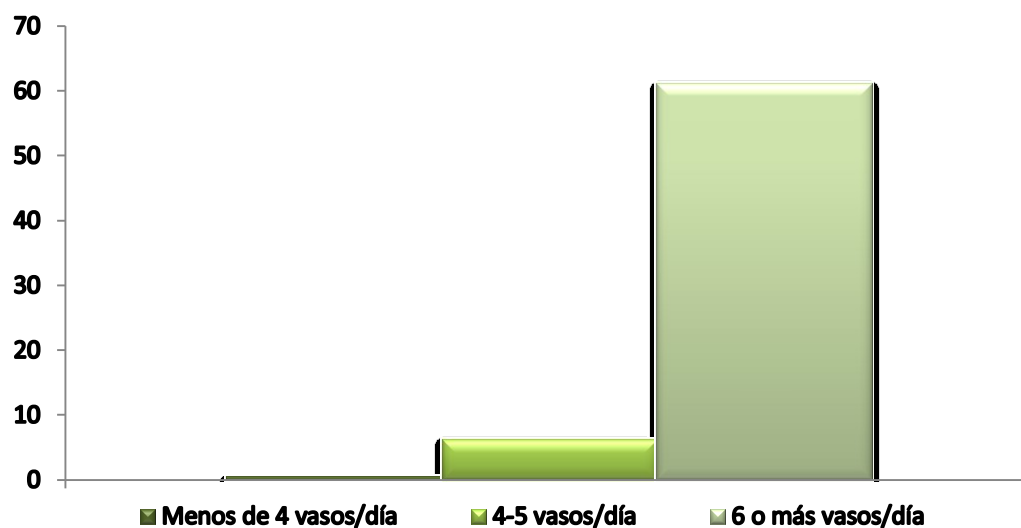
**Tabla 23.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. cantidad de agua ingerida por la madre

Elementos inorgánicos	Vasos de agua						Kruskal Wallis
	Menos de 4 vasos		4 o 5 vasos al día		Más o igual de 6 vasos al día		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
Aluminio	0-0	0 (0)	0-125,8	6,2 (28,1)	0-882,3	61,1 (180,3)	0,049*
Zinc	0-7511,1	2090,1 (3636,1)	0-3681,1	1282,0 (1202,3)	0-6184,2	1389,4 (1783,1)	0,837
Arsénico	0-0	0 (0)	0-5,94	0,7 (1,9)	0-15,3	1,0 (3,3)	0,724
Cadmio	0-0	0 (0)	0-4,7	0,23 (1,0)	0-7,8	0,5 (2,0)	0,797
Plomo	0-0	0 (0)	0-1,9	0,24 (0,6)	0-89,2	9,7 (22,4)	0,014*
Mercurio	0-18,6	7,0 (8,9)	0-83,5	7,1 (18,3)	0-22,5	4,0 (5,7)	0,884
Cromo	4,1-10,6	7,0 (2,8)	1,9-17,0	7,2 (4,6)	0-454,6	24,3 (88,0)	0,797
Manganeso	0-0	0 (0)	0-19,4	2,4 (5,9)	0-450	18,7 (88,1)	0,633
Hierro	0-2664,1	789,1 (1255,54)	0-3846,5	471,1 (911,6)	0-7205,7	822,0 (1701,1)	0,715
Níquel	0-50,3	17,4 (23,79)	0-47,2	22,0 (15,8)	0-212,5	28,9 (44,1)	0,811
Cobre	162,8-1093,6	526,6 (448,16)	105,6-764,8	308,0 (166,3)	0,9-1217,6	390,7 (353,5)	0,853
Selenio	0-157,52	90,62 (66,63)	0-114,78	41,38 (36,36)	0-272,98	39,7 (53,83)	0,203

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$



**Figura 22.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de plomo en leche materna según el consumo materno de agua diario

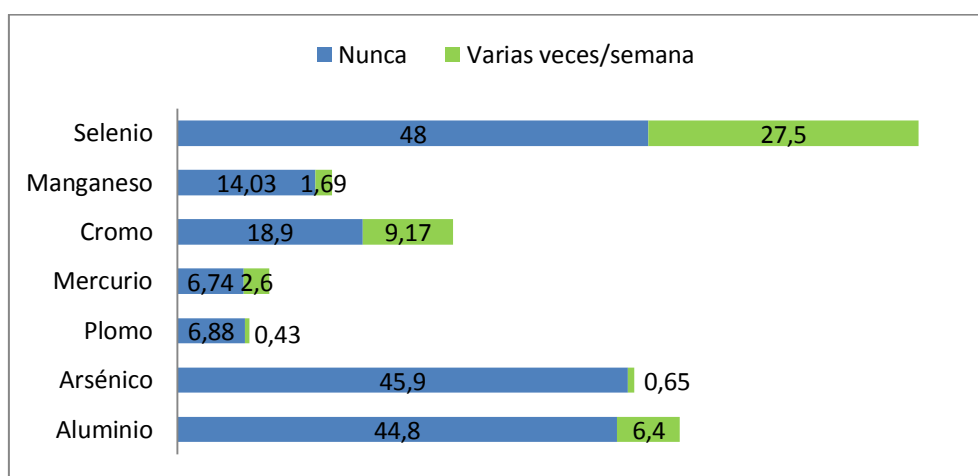


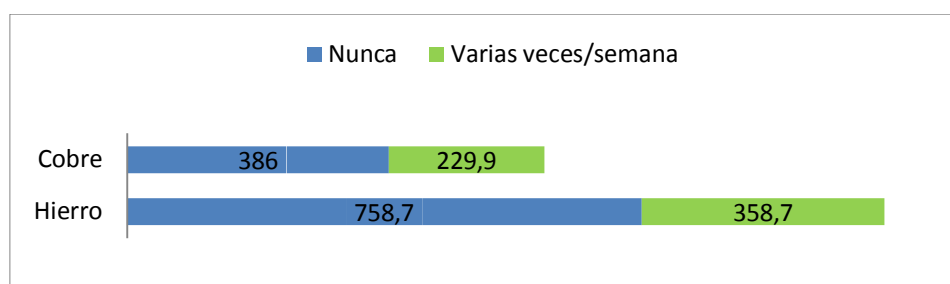
**Figura 23.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de aluminio en leche materna según el consumo materno de agua diario

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de elementos inorgánicos encontrados en leche materna y el consumo materno de comida ecológica (tabla 24) o de túnidos. A pesar de no ser estadísticamente significativo, encontramos niveles mayores de aluminio, arsénico, plomo, mercurio, cromo, manganeso, hierro y selenio en leche de las mujeres que no comen nunca comida ecológica en relación a las que comen varias veces a la semana (figuras 24 y 25).

**Tabla 24.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de comida ecológica

Consumo de comida ecológica				
Elementos inorgánicos	Nunca	1-3 mes	Varias veces a la semana	Kruskal Wallis
	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
Aluminio	44,82 (153,51)	0 (0)	6,44 (19,32)	0,471
Zinc	1552,48 (1765,50)	1992,07 (2850,87)	524,14 (617,03)	0,189
Arsénico	45,95 (273,21)	0 (0)	0,65 (1,97)	0,657
Cadmio	0,41 (1,76)	0 (0)	0,52 (1,57)	0,739
Plomo	6,88 (19,22)	0 (0)	0,43 (0,86)	0,264
Mercurio	6,74 (14,21)	1,23 (2,09)	2,60 (2,70)	0,553
Cromo	18,96 (73,88)	5,10 (4,25)	9,17 (5,04)	0,273
Manganeso	14,03 (73,89)	0 (0)	1,69 (5,09)	0,577
Hierro	758,70 (1561,13)	663,37 (872,74)	358,70 (625,35)	0,53
Níquel	24,37 (38,42)	20,07 (9,81)	31,25 (16,40)	0,126
Cobre	386,07 (323,20)	518,15 (308,43)	229,90 (122,28)	0,292
Selenio	48,08 (53,04)	49,44 (38,55)	27,53 (37,5573)	0,396

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ **Figura 24.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en leche materna vs. consumo materno de comida ecológica



**Figura 25.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de elementos inorgánicos en leche materna vs. consumo materno de comida ecológica

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna y el consumo de patatas y comida enlatada por parte de la madre.

Como se observa en las tablas 25 y 26, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de elementos inorgánicos en leche materna y el tipo de lácteos consumidos ni la frecuencia de consumo de los mismos.

**Tabla 25.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. tipo de lácteos consumidos por la madre

Elementos inorgánicos	Tipo de lácteos						Kruskal Wallis
	No Consumo		Con grasa		Desnatados		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
Aluminio	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -288,0	16,3 (55,0)	0,0 -882,4	133,3 (306,1)	0,207
Zinc	1.732,0 - 2.195,1	1.963,6 (327,4)	0,0 -7.511,1	1.558,8 (1.872,8)	0,0 - 1.723,5	481,2 (708,8)	0,124
Arsénico	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -15,4	0,8 (2,9)	0,0 -5,6	1,26 (2,34)	0,312
Cadmio	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -7,8	0,5 (1,8)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,677
Plomo	0,0 -4,4	2,2 (3,1)	0,0 -89,2	6,2 (18,6)	0,0 -2,0	0,6 (0,9)	0,788
Mercurio	4,3 -11,8	8,1 (5,3)	0,0 -83,6	5,9 (13,7)	0,0 -9,6	3,2 (3,8)	0,409
Cromo	2,7 -2,8	2,8 (0,1)	0,0 -454,7	18,8 (71,0)	1,2 -13,0	6,0 (4,7)	0,221
Manganeso	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -450,0	13,3 (71,1)	0,0 -4,1	0,5 (1,5)	0,759
Hierro	0,0 -554,4	277,2 (392,0)	0,0 -7.205,8	796,4 (1.528,6)	0,0 -506,6	192,8 (195,7)	0,872
Níquel	0,0 -20,5	10,3 (14,5)	0,0 -85,8	22,2 (21,6)	0,4 -212,5	44,6 (69,5)	0,558
Cobre	302,0 - 352,7	327,3 (35,9)	43,0 - 1.217,6	392,2 (318,9)	0,9 -764,8	260,5 (224,5)	0,477
Selenio	0,0 -76,9	38,5 (54,4)	0,0 -157,5	39,2 (38,5)	7,9 -273,0	72,5 (86,3)	0,517

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Tabla 26.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. frecuencia del consumo materno de lácteos

Elementos inorgánicos	Cantidad de lácteos								Kruskal Wallis
	Nunca		1-3 al mes		Semanal		A diario		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	P
<b>Aluminio</b>	0-0	0 (0)	0-0	0 (.)	0-125,82	25,03 (44,48)	0-882,35	40,30 (153,16)	0,561
<b>Zinc</b>	1723,52-2195,09	1883,55 (269,83)	1136,88-1136,88	1136,88 (.)	0-3156,39	1054,72 (1007,12)	0-7511,14	1455,34 (1962,07)	0,484
<b>Arsénico</b>	0-0	0 (0)	0-0	0 (.)	0-5,94	2,28 (2,74)	0-15,37	0,61 (2,77)	0,062
<b>Cadmio</b>	0-0	0 (0)	0-0	0 (.)	0-4,74	0,52 (1,57)	0-7,82	0,41 (1,76)	0,895
<b>Plomo</b>	0-4,38	1,45 (2,52)	0-0	0 (.)	0-3,98	1,20 (1,37)	0-89,23	6,57 (19,30)	0,591
<b>Mercurio</b>	0-11,84	5,38 (5,99)	1,02-1,02	1,02 (.)	0-13,43	6,06 (4,42)	0-83,59	5,57 (14,23)	0,367
<b>Cromo</b>	2,71-13,03	6,19 (5,92)	8,16-8,16	8,15 (.)	1,92-17,06	7,99 (5,82)	0-454,67	19,08 (73,85)	0,905
<b>Manganeso</b>	0-0	0 (0)	0-0	0 (.)	0-15,29	1,69 (5,09)	0-450	14,03 (73,89)	0,777
<b>Hierro</b>	0-554,36	184,78 (320,06)	0-0	0 (.)	0-1852,84	396,86 (607,56)	0-7205,75	806,15 (1569,18)	0,521
<b>Níquel</b>	0-28,94	16,48 (14,88)	34,72-34,72	34,72 (.)	3,72-50,39	22,61 (18,56)	0-212,52	26,37 (38,16)	0,726
<b>Cobre</b>	301,96-764,81	473,14 (253,85)	278,29-278,29	278,28 (.)	43,04-248,33	185,5 (68,48)	0,93-1217,64	407,01 (328,12)	0,161
<b>Selenio</b>	0-89,23	55,38 (48,35)	0-0	0 (.)	0-114,78	28,55 (35,13)	0-272,98	48,69 (52,80)	0,319

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

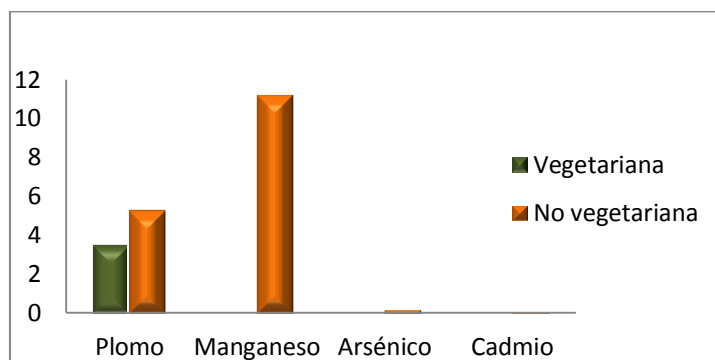


La prueba U de Mann-Whitney evidencia que los niveles de plomo y manganeso están significativamente elevados en las mujeres no vegetarianas y el arsénico y el cadmio son significativamente superiores en los vegetarianas, como muestran la tabla 27 y la figura 26

**Tabla 27.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. condición de ser madre vegetariana

Elementos inorgánicos	Vegetariano				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
<b>Aluminio</b>	0,0 -38,3	9,6 (19,2)	0,0 -882,4	36,5 (138,5)	0,790
<b>Zinc</b>	296,2 -1.695,6	755,1 (636,4)	0,0 - 7.511,1	1.458,9 (1.799,8)	0,745
<b>Arsénico</b>	5,6 -15,4	8,6 (4,6)	0,0 -4,6	0,2 (0,93)	0,000***
<b>Cadmio</b>	0,0 -7,8	5,0 (3,6)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	<0,001***
<b>Plomo</b>	1,1 -5,8	3,5 (2,4)	0,0 -89,2	5,3 (17,5)	0,005**
<b>Mercurio</b>	0,0 -22,6	9,5 (9,5)	0,0 -83,6	5,2 (12,7)	0,158
<b>Cromo</b>	1,9 -7,0	4,4 (2,1)	0,0 -454,7	17,1 (66,2)	0,317
<b>Manganeso</b>	0,0 -15,3	5,0 (7,0)	0,0 -450,0	11,2 (66,3)	0,003**
<b>Hierro</b>	101,2 -1.852,8	595,5 (842,0)	0,0 - 7.205,8	686,3 (1.431,0)	0,584
<b>Níquel</b>	7,4 -12,7	10,2 (2,2)	0,0 -212,5	26,6 (35,0)	0,281
<b>Cobre</b>	125,3 -248,3	184,7 (62,1)	0,9 - 1.217,6	384,5 (308,4)	0,198
<b>Selenio</b>	13,3 -29,3	22,3 (7,7)	0,0 -273,0	46,4 (51,2)	0,367

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$



**Figura 26.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de plomo, manganeso, arsénico y cadmio en leche materna en mujeres vegetarianas y no vegetarianas

Las concentraciones en leche materna de los elementos inorgánicos no fueron significativamente diferentes según el consumo de carne o pescado (tabla 28).

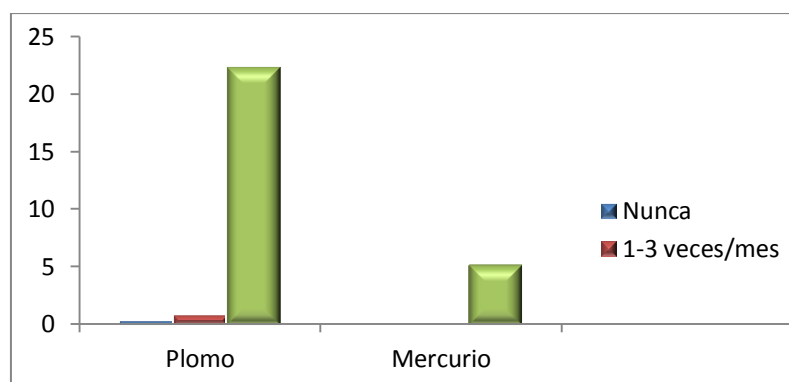
Sin embargo, a pesar de no ser estadísticamente significativas las diferencias, se observa un aumento de las concentraciones de plomo y mercurio cuanto mayor es la frecuencia en la ingesta de pescado, como viene representado en la figura 28.

**Tabla 28.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de pescado

Elementos inorgánicos	Consumo de pescado								Kruskal Wallis
	Nunca		1-3 al mes		Semanal		A diario		
	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Mín-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
Aluminio	0-0	0 (0)	0-31,2	4,4 (11,8)	0-882,3	45,5 (153,5)	0-0	0 (0)	0,618
Zinc	0-6100,0	3050,0 (4313,3)	0-3636,3	1338,5 (1133,0)	0-7511,1	1333,2 (1711,)	0-4135,5	1331,4 (1951,7)	0,939
Arsénico	0-0	0 (0)	0-5,9	0,8 (2,2)	0-15,37	1,0 (3,0)	0-0	0 (0)	0,822
Cadmio	0-0	0 (0)	0-4,7	0,6 (1,7)	0-7,8	0,4 (1,7)	0-0	0 (0)	0,774
Plomo	0-0	0 (0)	0-3,8	0,8 (1,5)	0-67,5	4,4 (13,2)	0-89,2	22,3 (44)	0,807
Mercurio	1,4-4,2	2,8 (2,0)	0-8,0	3,0 (3,3)	0-83,5	6,2 (14,2)	0-9,72431 57	5,2 (4,0)	0,800
Cromo	7,5-15,9	11,7	1,4-18,0	7,1	1,1-	19,1	0-12,7	5,9	0,667

	(5,9)	(5,8)	454,6	(73,8)	(5,2)			
<b>Manganeso</b>	0-0 0 (0)	0-15,2 2,1 (5,7)	0-449,9 14,0 (73,8)		0-0 0 (0)		0,720	
<b>Hierro</b>	0-754,8 377,4 (533,7)	0- 1852,8 (672,5)	453,1 (17,2)	0-7205 795,2 (1572,8)	0-331,7 150,7 (175,8)		0,870	
<b>Níquel</b>	31,9- 32,2 (0,1)	0-45,4 18,94 (17,2)		0-212,5 27,7 (37,8)	0-39,3 9,8 (19,6)		0,417	
<b>Cobre</b>	43,0- 1027,6 (696,2)	80,4- 595,27 (197,0)	303,9 (17,2)	0,9- 1217,6 (312,3)	386,2 (312,3)	152,1- 402,7 (116,0)	234,5 (116,0)	0,851
<b>Selenio</b>	16,2- 61,0 (31,6)	0-84,0 33,7 (31,0)		0-272,9 47,2 (53,5)		0-115,7 40,7 (54,7)	0,975	

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

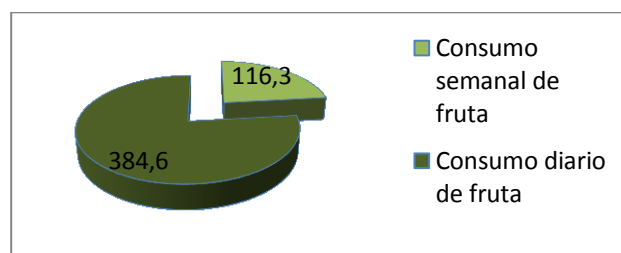


**Figura 27.** Concentraciones medias ( $\mu\text{g/l}$ ) de plomo y mercurio en leche materna vs la frecuencia de consumo materno de pescado

La madres con un consumo diario de fruta presentaban concentraciones de cobre más elevadas en su leche ( $p=0,021$ ), como se puede observar en la tabla 29 y figura 28

**Tabla 29.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de fruta

Consumo de fruta			
Elementos inorgánicos	Semanal	A diario	Kruskal Wallis
	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
Aluminio	10,43 (18,06)	35,85 (137,10)	0,604
Zinc	744,73 (653,18)	1444,54 (1785,04)	0,515
Arsénico	0 (0)	0,92 (2,79)	0,442
Cadmio	0 (0)	0,42 (1,69)	0,624
Plomo	1,28 (2,23)	5,42 (17,23)	0,655
Mercurio	5,26 (4,91)	5,57 (12,77)	0,941
Cromo	6,05 (4,91)	16,73 (65,54)	0,511
Manganeso	0 (0)	11,37 (65,60)	0,854
Hierro	105,03 (145,69)	715,71 (1423,53)	0,416
Níquel	6,59 (8,84)	26,45 (34,51)	0,169
Cobre	116,29 (42,21)	384,63 (303,35)	0,021*
Selenio	53,82 (58,29)	43,90 (49,58)	0,695

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ **Figura 28.** Concentración media de cobre ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna en relación al consumo materno de fruta

Con respecto al consumo de vitaminas (tabla 30) no se observan diferencias significativas en las concentraciones de elementos inorgánicos entre las mujeres que lo consumen respecto a las que no lo toman, como tampoco entre las que lo toman durante la lactancia y durante la lactancia y el postparto. Tampoco el consumo de suplementos férricos se asoció significativamente con los niveles de elementos inorgánicos (tabla 30).

**Tabla 30.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de suplementos vitamínicos

Elementos inorgánicos	Suplementos vitamínicos				U de Mann-Whitney
	Embarazo + lactancia		Embarazo		
	Min-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	Min-Máx $\mu\text{g/l}$	Media (DT) $\mu\text{g/l}$	p
<b>Aluminio</b>	0,0 -882,4	71,6 (234,0)	0,0 -288,0	19,8 (60,5)	0,287
<b>Zinc</b>	0,0 -3.681,1	880,9 (1.121,6)	0,0 -7.511,1	1.605,4 (1.906,1)	0,261
<b>Arsénico</b>	0,0 -1.662,9	119,1 (444,3)	0,0 -15,4	1,1 (3,1)	0,943
<b>Cadmio</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -7,8	0,6 (1,9)	0,270
<b>Plomo</b>	0,0 -4,4	1,0 (1,7)	0,0 -89,2	6,8 (19,5)	0,852
<b>Mercurio</b>	0,0 -83,6	9,8 (21,6)	0,0 -22,6	3,9 (5,7)	0,271
<b>Cromo</b>	1,4 -16,0	6,1 (4,0)	0,0 -454,7	20,0 (74,8)	0,560
<b>Manganeso</b>	0,0 -19,4	1,7 (5,2)	0,0 -450,0	14,2 (74,9)	0,839
<b>Hierro</b>	0,0 -3.846,6	449,3 (1.002,9)	0,0 -7.205,8	768,5 (1.513,8)	0,508
<b>Níquel</b>	0,0 -212,5	29,3 (55,2)	0,0 -85,8	23,7 (21,4)	0,385
<b>Cobre</b>	0,9 -584,0	241,1 (162,8)	105,6 - 1.217,6	418,1 (328,6)	0,125
<b>Selenio</b>	0,0 -273,0	49,9 (72,8)	0,0 -157,5	42,4 (38,1)	0,695

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Tabla 31.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de suplementos de hierro

Elementos inorgánicos	Suplementos de hierro				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	p
Aluminio	0,0 -882,4	40,0 (172,5)	0,0 -288,0	28,2 (72,8)	0,954
Zinc	0,0 -7.511,1	1.747,8 (1.944,6)	0,0 -6.100,0	1.028,5 (1.441,9)	0,095
Arsénico	0,0 -1.662,9	65,2 (325,9)	0,0 -5,9	0,4 (1,5)	0,234
Cadmio	0,0 -7,8	0,6 (2,1)	0,0 -4,7	0,2 (1,0)	0,571
Plomo	0,0 -89,2	4,3 (17,4)	0,0 -67,5	6,1 (16,3)	0,981
Mercurio	0,0 -22,6	4,7 (6,1)	0,0 -83,6	6,5 (16,9)	0,505
Cromo	1,2 -18,0	6,3 (4,3)	0,0 -454,7	26,7 (91,5)	0,372
Manganeso	0,0 -4,1	0,3 (1,0)	0,0 -450,0	21,9 (91,5)	0,267
Hierro	0,0 -3.846,6	437,6 (930,6)	0,0 -7.205,8	940,7 (1.738,3)	0,071
Níquel	0,0 -212,5	23,0 (41,2)	0,0 -85,8	27,8 (24,1)	0,154
Cobre	0,9 -1.093,7	363,8 (270,6)	43,0 -1.217,6	373,7 (336,7)	0,892
Selenio	0,0 -273,0	49,1 (63,1)	0,0 -114,8	39,5 (29,2)	0,814

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ 

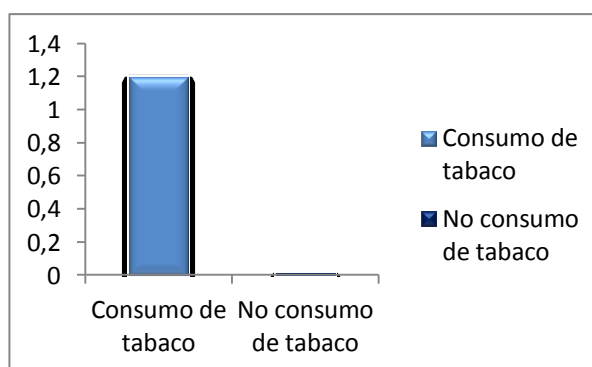
#### 4.2.4 Análisis de correlación entre la concentración de elementos inorgánicos en leche materna y el consumo o exposición materna a tóxicos

Con respecto al hábito de fumar (tabla 32), observamos diferencias significativas en la concentración de cadmio ( $p=0,014$ ) entre las mujeres fumadoras o que han fumado en algún momento de sus vidas y no fumadoras, siendo la concentración de cadmio mayor en fumadoras (figura 29).

**Tabla 32.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche de materna vs. consumo materno de tabaco

Elementos inorgánicos	Tabaco				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	
<b>Aluminio</b>	0,0 -882,4	71,1 (220,4)	0,0 -193,4	15,4 (41,6)	0,915
<b>Zinc</b>	0,0 -4.135,5	1.163,3 (1.163,0)	0,0 -7.511,1	1.525,8 (1.981,9)	0,836
<b>Arsénico</b>	0,0 -15,37	2,0 (4,25)	0,0 -4,6	0,3 (1,1)	0,054
<b>Cadmio</b>	0,0 -7,8	1,2 (2,7)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,014*
<b>Plomo</b>	0,0 -89,2	10,4 (26,0)	0,0 -39,5	2,5 (8,4)	0,063
<b>Mercurio</b>	0,0 -22,6	4,9 (6,4)	0,0 -83,6	5,9 (14,7)	0,807
<b>Cromo</b>	0,0 -454,7	32,3 (108,9)	1,4 -34,8	7,8 (6,6)	0,493
<b>Manganeso</b>	0,0 -450,0	27,9 (108,8)	0,0 -27,4	1,8 (6,1)	0,086
<b>Hierro</b>	0,0 -7.205,8	668,3 (1.742,6)	0,0 -5.099,7	684,6 (1.195,3)	0,458
<b>Níquel</b>	0,0 -212,5	30,9 (51,4)	0,0 -84,4	22,4 (20,1)	0,719
<b>Cobre</b>	0,9 -1.217,6	334,5 (304,1)	43,0 -1.199,2	386,1 (302,6)	0,467
<b>Selenio</b>	0,0 -273,0	49,2 (64,1)	0,0 -157,5	42,1 (41,0)	0,893

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Figura 29.** Concentraciones medias de cadmio en leche materna en relación al consumo materno de tabaco

El consumo de alcohol no se asoció con los niveles de los distintos elementos inorgánicos.

**Tabla 33.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. consumo materno de alcohol

Elementos inorgánicos	Consumo de alcohol												Kruskal Wallis p
	Nunca		1-3 UBE al mes		1 UBE semanal		2-3 UBE semanales		4-5 UBE semanales		1 UBE al día		
	Mín-Max ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Max ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Max ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Max ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Max ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Max ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	
<b>Aluminio</b>	0-882,3	37,8 (145,7)	0-0	0 (.)	125,8-125,8	125,8 (.)	0-0	0 (0)	0-38,2	19,1 (27,0)	0-0	0 (0)	0,208
<b>Zinc</b>	0-7511,1	1357,0 (1806,8)	2734,8-2734,8	2734,8 (.)	1489,3-1489,3	1489,3 (.)	0-4135,5	2026,3 (2069,0)	469,4-558,9	514,2 (63,3)	0-3156,3	1578,1 (2231,9)	0,783
<b>Arsénico</b>	0-5,9	0,3 (1,4)	0-0	0 (.)	4,4-4,4	4,4 (.)	0-0	0 (0)	7,4-15,3	11,4 (5,5)	0-0	0 (0)	0,134
<b>Cadmio</b>	0-4,7	0,1 (0,7)	0-0	0 (.)	0-0	0 (.)	0-0	0 (0)	7,5-7,8	7,6 (0,1)	0-0	0 (0)	0,122
<b>Plomo</b>	0-89,2	5,9 (18,3)	0-0	0 (.)	1,9-1,9	1,9 (.)	0-0,9	0,3 (0,5)	5,3-5,7	5,5 (0,2)	0-0	0 (0)	0,135
<b>Mercurio</b>	0-83,5	5,3 (13,2)	14,2-14,2	14,2 (.)	9,6-9,6	9,6 (.)	0-5,0	2,4 (2,5)	0-22,5	11,2 (15,9)	0-4,0	2,0 (2,8)	0,475
<b>Cromo</b>	0-454,6	17,8 (70,1)	6,6-6,6	6,6 (.)	2,6-2,6	2,6 (.)	2,6-12,7	8,2 (5,1)	3,8-6,9	5,3 (2,2)	11,0-17,0	14,0 (4,2)	0,426
<b>Manganeso</b>	0-450	12,9 (70,2)	0-0	0 (.)	0-0	0 (.)	0-0	0 (0)	1,8-2,8	2,3 (0,7)	0-0	0 (0)	0,117
<b>Hierro</b>	0-7205,7	778,0 (1512,5)	222,2-222,2	222,2 (.)	417,4-417,4	417,4 (.)	0-160,6	53,5 (92,7)	142,0-286,0	214,0 (101,8)	0-824,3	412,1 (582,9)	0,783
<b>Níquel</b>	0-212,5	25,9 (36,6)	14,8-14,8	14,8 (.)	8,5-8,5	8,5 (.)	0-39,3	23,2 (20,6)	10,3-12,6	11,5 (1,5)	41,0-42,5	41,7 (1,0)	0,563
<b>Cobre</b>	0,93-1217,6	385,6 (319,3)	687,4-687,4	687,4 (.)	183,7-183,7	183,7 (.)	136,9-470,9	336,8 (176,4)	125,26-138	131,6 (9,0)	234,8-236,5	235,7 (1,2)	0,473
<b>Selenio</b>	0-272,9	46,4 (52,3)	34,6-34,6	34,6 (.)	44,3-44,3	44,3 (.)	0-54,7	23,5 (28,1)	28,2-29,2	28,7 (0,7)	0-114,7	57,3 (81,1)	0,971

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ 

Como podemos observar en la tabla 33, no se observan diferencias significativas en las concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna entre las mujeres que tienen exposición laboral a tóxicos respecto a las que no la tienen.



**Tabla 34.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. exposición laboral materna a tóxicos

Elementos inorgánicos	Exposición laboral a tóxicos				U de Mann-Whitney
	Sí		No		P
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	
<b>Aluminio</b>	0,0 -31,3	4,5 (11,8)	0,0 -882,4	39,2 (143,0)	0,692
<b>Zinc</b>	0,0 -4.135,5	1.464,2 (1.676,5)	0,0 -7.511,1	1.392,5 (1.772,2)	1,000
<b>Arsénico</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -15,37	1,0 (2,9)	0,298
<b>Cadmio</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -7,8	0,5 (1,8)	0,476
<b>Plomo</b>	0,0 -3,9	0,7 (1,4)	0,0 -89,2	5,9 (18,0)	0,717
<b>Mercurio</b>	0,0 -18,7	3,5 (6,9)	0,0 -83,6	5,9 (13,1)	0,391
<b>Cromo</b>	1,4 -12,8	6,4 (5,0)	0,0 -454,7	17,7 (68,5)	0,685
<b>Manganeso</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -450,0	12,4 (68,6)	0,220
<b>Hierro</b>	0,0 -2.664,1	453,5 (981,4)	0,0 -7.205,8	715,8 (1.448,5)	0,384
<b>Níquel</b>	0,0 -41,0	24,3 (17,0)	0,0 -212,5	25,4 (36,0)	0,456
<b>Cobre</b>	80,5 -678,1	315,1 (198,8)	0,9 -1.217,6	377,2 (315,5)	0,967
<b>Selenio</b>	0,0 -157,5	47,4 (60,4)	0,0 -273,0	44,0 (48,4)	0,767

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ 

No se observan diferencias significativas en las concentraciones de metales entre las mujeres que utilizan papel de aluminio respecto a las que no lo utilizan (tabla 34), así como tampoco entre las mujeres que usan habitualmente film transparente respecto a las que no lo hacen (tabla 35).

**Tabla 35.** . Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. uso materno de papel de aluminio

Elementos inorgánicos	Papel de aluminio				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	
<b>Aluminio</b>	0,0 -882,4	37,8 (150,0)	0,0 -288,0	25,5 (77,7)	0,747
<b>Zinc</b>	0,0 -7.511,1	1.099,2 (1.462,5)	0,0 -6.184,2	2.182,6 (2.186,0)	0,124
<b>Arsénico</b>	0,0 -15,37	0,9 (2,9)	0,0 -5,9	0,8 (2,1)	0,759
<b>Cadmio</b>	0,0 -7,8	0,4 (1,8)	0,0 -4,7	0,3 (1,3)	0,875
<b>Plomo</b>	0,0 -89,2	5,2 (16,5)	0,0 -67,5	5,2 (18,0)	0,729
<b>Mercurio</b>	0,0 -83,6	6,0 (14,5)	0,0 -13,4	4,5 (4,0)	0,209
<b>Cromo</b>	1,2 -34,8	7,6 (6,6)	0,0 -454,7	37,9 (120,0)	0,948
<b>Manganeso</b>	0,0 -27,4	1,6 (5,5)	0,0 -450,0	34,2 (119,8)	0,446
<b>Hierro</b>	0,0 -5.099,7	481,4 (988,2)	0,0 -7.205,8	1.187,5 (2.058,8)	0,523
<b>Níquel</b>	0,0 -212,5	27,4 (37,1)	0,0 -85,8	19,9 (23,6)	0,362
<b>Cobre</b>	0,9 -1.199,2	337,9 (277,7)	105,6 -1.217,6	447,4 (353,0)	0,387
<b>Selenio</b>	0,0 -273,0	47,8 (55,0)	0,0 -84,1	36,1 (31,4)	0,777

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

**Tabla 36.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. uso materno de film transparente de plástico

Elementos inorgánicos	Film transparente				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	P
<b>Aluminio</b>	0,0 -882,4	33,1 (139,4)	0,0 -193,4	43,6 (78,3)	0,265
<b>Zinc</b>	0,0 -6.184,2	1.299,9 (1.536,1)	0,0 -7.511,1	2.155,6 (2.948,7)	0,833
<b>Arsénico</b>	0,0 -15,37	0,99 (2,9)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,341
<b>Cadmio</b>	0,0 -7,8	0,5 (1,8)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,514
<b>Plomo</b>	0,0 -89,2	4,9 (17,0)	0,0 -39,5	6,9 (16,0)	0,797
<b>Mercurio</b>	0,0 -83,6	5,8 (13,1)	0,0 -13,4	3,6 (5,1)	0,926
<b>Cromo</b>	1,2 -454,7	17,0 (67,7)	0,0 -34,8	9,7 (12,7)	0,834
<b>Manganeso</b>	0,0 -450,0	11,5 (67,8)	0,0 -27,4	4,6 (11,2)	0,870
<b>Hierro</b>	0,0 -7.205,8	639,8 (1.304,5)	0,0 -5.099,7	967,1 (2.028,6)	0,879
<b>Níquel</b>	0,0 -212,5	25,8 (34,2)	0,0 -84,4	21,1 (33,8)	0,337
<b>Cobre</b>	0,9 -1.217,6	342,3 (266,1)	110,9 -1.199,2	561,1 (477,8)	0,420
<b>Selenio</b>	0,0 -273,0	43,9 (51,6)	0,0 -89,2	49,2 (33,6)	0,399

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

Respecto a la posibilidad de haber adquirido un coche nuevo en los últimos meses (tabla 36), no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cromo en leche materna de las mujeres que han adquirido coche nuevo respecto a las que no ( $p=0,050$ ).

**Tabla 37.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. adquisición de coche nuevo

Elementos inorgánicos	Coche nuevo				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	P
Aluminio	0,0 -193,4	56,1 (92,7)	0,0 -882,4	32,4 (136,6)	0,109
Zinc	0,0 -1.356,5	669,2 (772,9)	0,0 -7.511,1	1.466,3 (1.793,1)	0,406
Arsénico	0,0 -4,6	1,2 (2,3)	0,0 -15,37	0,84 (2,7)	0,466
Cadmio	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -7,8	0,4 (1,7)	0,602
Plomo	0,0 -39,5	10,9 (19,2)	0,0 -89,2	4,7 (16,7)	0,270
Mercurio	0,0 -7,9	3,6 (3,3)	0,0 -83,6	5,7 (12,9)	0,882
Cromo	3,8 -34,8	17,6 (12,9)	0,0 -454,7	16,0 (66,3)	0,051
Manganeso	0,0 -27,4	6,9 (13,7)	0,0 -450,0	11,0 (66,3)	0,519
Hierro	0,0 -5.099,7	1.537,5 (2.400,2)	0,0 -7.205,8	604,4 (1.280,8)	0,325
Níquel	3,7 -84,4	41,7 (33,1)	0,0 -212,5	23,8 (33,9)	0,114
Cobre	213,0 -1.199,2	467,6 (487,8)	0,9 -1.217,6	359,9 (286,1)	0,694
Selenio	20,1 -114,8	61,0 (40,1)	0,0 -273,0	43,1 (50,4)	0,234

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ 

Las concentraciones de elementos inorgánicos en leche materna no se asociaron con haber adquirido una tapicería nueva en los últimos meses, o el uso de teflón en el hogar (tablas 38 y 39).

**Tabla 38.** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. adquisición de tapicería nueva

Elementos inorgánicos	Tapicería nueva				U de Mann-Whitney
	Sí		No		P
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	
Aluminio	0,0 -31,1	6,2 (13,9)	0,0 -882,4	37,5 (140,0)	0,942
Zinc	867,6 -1.820,5	1.397,7 (387,0)	0,0 -7.511,1	1.403,1 (1.835,3)	0,259
Arsénico	0,0 -4,6	0,9 (2,1)	0,0 -15,37	0,9 (2,800)	0,466
Cadmio	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -7,8	0,5 (1,7)	0,556
Plomo	0,0 -4,0	0,8 (1,8)	0,0 -89,2	5,7 (17,6)	0,618
Mercurio	0,0 -7,9	3,3 (3,6)	0,0 -83,6	5,8 (13,0)	0,987
Cromo	3,3 -13,0	7,0 (4,7)	0,0 -454,7	17,1 (67,0)	0,961
Manganeso	0,0 -13,6	2,7 (6,1)	0,0 -450,0	11,6 (67,1)	0,820
Hierro	0,0 -434,1	151,6 (183,2)	0,0 -7.205,8	737,7 (1.450,9)	0,400
Níquel	0,0 -28,9	13,4 (11,7)	0,0 -212,5	26,6 (35,3)	0,371
Cobre	105,6 -764,8	301,8 (271,7)	0,9 -1.217,6	375,9 (306,0)	0,447
Selenio	0,0 -89,2	31,0 (37,6)	0,0 -273,0	46,0 (50,8)	0,590

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ **Tabla 39** Concentraciones de elementos inorgánicos ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs. uso materno de teflón

Elementos inorgánicos	Teflón				U de Mann-Whitney
	Sí		No		P
	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	Mín-Máx ( $\mu\text{g/l}$ )	Media (DT) ( $\mu\text{g/l}$ )	
Aluminio	0,0 -882,4	35,1 (137,0)	0,0 -68,4	22,8 (39,5)	0,483
Zinc	0,0 -7.511,1	1.478,3 (1.769,5)	0,0 -649,3	216,4 (374,9)	0,103
Arsénico	0,0 -1.662,9	36,3 (242,4)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,515
Cadmio	0,0 -7,8	0,4 (1,7)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,655
Plomo	0,0 -89,2	5,5 (17,2)	0,0 -2,0	0,7 (1,1)	0,980
Mercurio	0,0 -83,6	5,6 (12,7)	0,0 -13,4	4,7 (7,6)	0,915
Cromo	1,2 -454,7	16,8 (65,5)	0,0 -11,1	5,1 (5,6)	0,527
Manganeso	0,0 -450,0	11,4 (65,6)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,442
Hierro	0,0 -7.205,8	705,7 (1.427,5)	150,1 -331,8	262,7 (98,3)	0,692
Níquel	0,0 -212,5	26,0 (34,6)	0,0 -34,5	14,0 (18,2)	0,498
Cobre	0,9 -1.217,6	380,2 (306,3)	110,9 -294,2	185,8 (96,1)	0,198
Selenio	0,0 -273,0	44,1 (50,9)	29,7 -76,1	51,0 (23,5)	0,446

DT: desviación típica. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$

#### 4.2.5 Análisis de correlación de los elementos inorgánicos entre sí

En la tabla 40 se muestran las correlaciones entre los distintos elementos inorgánicos entre sí. Con respecto al **aluminio**, se observa una correlación positiva y significativa con el nivel de plomo ( $r_s=0,590$ ;  $p<0,001$ ) y manganeso ( $r_s=0,413$ ;  $p=0,003$ ). En cuanto al **zinc** se aprecia una correlación negativa y significativa con el nivel de níquel en leche materna ( $r_s=-0,337$ ;  $p=0,017$ ). El **arsénico** se correlaciona positivamente con cadmio ( $r_s=0,729$ ;  $p=0,000$ ), plomo ( $r_s=0,503$ ;  $p=0,000$ ) y manganeso ( $r_s=0,524$ ;  $p=0,000$ ). El **cadmio** se correlaciona positivamente con arsénico ( $r_s=0,729$ ;  $p=0,000$ ), plomo ( $r_s=0,380$ ;  $p=0,007$ ) y fuertemente con manganeso ( $r_s=0,524$ ;  $p=0,000$ ). En relación al **plomo**, se aprecia una correlación positiva con el manganeso ( $r_s=0,358$ ;  $p=0,011$ ), aluminio ( $r_s=0,590$ ;  $p<0,001$ ), arsénico ( $r_s=0,503$ ;  $p=0,000$ ) y cadmio ( $r_{44, 5}=0,380$ ;  $p=0,007$ ) y negativa con el níquel ( $r_s=0,028$ ;  $p=-0,312$ ). El **romo** se correlaciona positivamente con el níquel ( $r_s=0,625$ ;  $p=0,000$ ).

El **mercurio** se correlaciona positivamente con el arsénico ( $r_s=0,305$ ;  $p=0,032$ ). El **manganeso** se correlaciona positivamente con el hierro ( $r_s=0,326$  y  $p=0,021$ ), aluminio ( $r_s=0,413$ ;  $p=0,003$ ), arsénico ( $r_s=0,330$ ;  $p=0,019$ ), cadmio ( $r_s=0,524$ ;  $p<0,001$ ) y plomo ( $r_s=0,358$  y  $p=0,011$ ). El **hierro** se correlaciona positiva y significativamente con cobre ( $r_s=0,417$  y  $p=0,03$ ) y con manganeso ( $r_s=0,326$  y  $p=0,021$ ). El **níquel** se correlaciona positivamente con el cromo ( $r_s=0,625$  y  $p<0,001$ ) y negativamente con zinc ( $r_s=-0,337$ ;  $p=0,017$ ) y plomo ( $r_s=-0,312$ ;  $p=0,028$ ). El **cobre** se correlaciona positivamente con el selenio ( $r_s=0,332$  y  $p=0,018$ ) y con el hierro ( $r_s=0,417$  y  $p=0,003$ ). El **selenio** se correlaciona positivamente con el cobre ( $r_s=0,332$  y  $p=0,018$ ).

Tabla 40. Correlaciones entre los distintos elementos inorgánicos

		Aluminio	Zinc	Arsénico	Cadmio	Plomo	Mercurio	Cromo	Manganeso	Hierro	Níquel	Cobre	Selenio
<b>Zinc</b>	$r_s$	-0,185											
	p	0,198											
<b>Arsénico</b>	$r_s$	0,263	0,023										
	p	0,065	0,877										
<b>Cadmio</b>	$r_s$	0,083	-0,006	0,729**									
	p	0,568	0,966	0,00									
<b>Plomo</b>	$r_s$	0,590**	0,012	0,503**	0,380**								
	p	<0,001	0,933	0,00	0,007								
<b>Mercurio</b>	$r_s$	0,115	0,116	0,305*	0,141	0,135							
	p	0,428	0,422	0,032	0,328	0,351							
<b>Cromo</b>	$r_s$	-0,019	-0,116	-0,227	-0,045	-0,197	-0,132						
	p	0,897	0,421	0,113	0,756	0,171	0,362						
<b>Manganeso</b>	$r_s$	0,413**	-0,083	0,330*	0,524**	0,358*	0,080	0,178					
	p	0,003	0,569	0,019	<0,001	0,011	0,579	0,216					
<b>Hierro</b>	$r_s$	0,150	0,006	0,115	0,111	0,267	0,183	-0,010	0,326*				
	p	0,298	0,966	0,425	0,444	0,061	0,203	0,946	0,021				
<b>Níquel</b>	$r_s$	0,079	-0,337*	-0,211	-0,115	-0,312*	-0,185	0,625**	0,164	-0,055			
	p	0,584	0,017	0,141	0,428	0,028	0,199	<0,001	0,256	0,705			
<b>Cobre</b>	$r_s$	-0,206	0,225	-0,231	-0,21	-0,131	-0,021	0,226	-0,058	0,417**	0,199		
	p	0,151	0,116	0,107	0,144	0,365	0,888	0,115	0,690	0,003	0,165		
<b>Selenio</b>	$r_s$	0,049	-0,269	-0,118	-0,085	-0,206	0,088	0,248	0,054	0,246	0,139	0,332*	
	p	0,737	0,059	0,413	0,559	0,152	0,544	0,082	0,710	0,085	0,335	0,018	

\*p&lt;0,05 \*\*p&lt;0,01 \*\*\*p&lt;0,001

### 4.3 Análisis bivalente de compuestos perfluorados (PFC's)

#### 4.3.1 Análisis estadístico de las concentraciones de compuestos perfluorados (PFC's) y las características de la madre

Como se puede observar en las tablas 40 y 41, no hay correlaciones entre las concentraciones de los PFC's en la leche materna y la edad, el peso actual, la talla, el IMC (Índice de Masa Corporal) y la pérdida de más de cinco kilogramos de la madre.

**Tabla 41.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. edad, peso actual, talla e IMC maternos

PFC's (n=65)	Edad	Peso actual	Talla	IMC
PFOA	r <sub>s</sub> -0,093	-0,046	0,016	-0,030
	p 0,459	0,718	0,902	0,811
PFNA	r <sub>s</sub> -0,095	0,062	0,121	0,009
	p 0,452	0,626	0,339	0,941
PFDA	r <sub>s</sub> -0,040	0,107	0,070	0,070
	p 0,753	0,395	0,582	0,578
PFUnDA	r <sub>s</sub> -0,029	0,050	0,133	0,007
	p 0,817	0,691	0,292	0,957
PFDoDA	r <sub>s</sub> -0,040	0,107	0,070	0,070
	p 0,753	0,395	0,582	0,578

r<sub>s</sub>: coeficiente correlación de Spearman. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico



**Tabla 42.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. pérdida de más de 5 kilogramos de peso materno tras el parto

PFC's	Pérdida de más de 5 kg tras el parto				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
PFOA	0,0 -178,0	39,6 (52,0)	0,0 -211,0	28,5 (48,3)	0,156
PFNA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -70,0	3,7 (14,2)	0,157
PFDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	1,2 (5,8)	0,325
PFUnDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -57,0	4,2 (12,5)	0,078
PFDoDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	1,0 (4,6)	0,325

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico

El nivel de estudios se asocia positiva y significativamente con el nivel de PFOA en leche materna, como muestra la tabla 43.

**Tabla 43.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs estudios de la madre

PFC's	Estudios de la madre				U de Mann-Whitney
	Sin estudios o estudios primarios		Estudios secundarios o universitarios		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
PFOA	0-89	14,0 (20,1)	0-211	50,7 (62,5)	-2,336
PFNA	0-17	0,9 (3,8)	0-70	4,1 (16,2)	-0,095
PFDA	0-19	0,5 (3,3)	0-34	1,0 (6,0)	-0,044
PFUnDA	0-22	1,1 (4,6)	0-57	4,5 (13,9)	-0,915
PFDoDA	0-16	0,4 (2,7)	0-26	0,81 (4,5)	-0,044

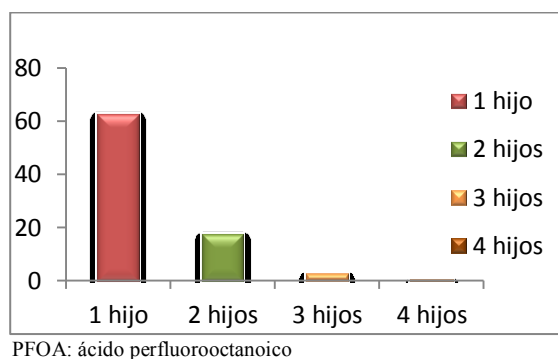
DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

Como muestra la tabla 44, a mayor número de hijos menor nivel de PFOA en la leche de la madres ( $r_s=0,292$ ;  $p<0,001$ ).

**Tabla 44.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. número de hijos

Número de hijos	
<b>PFC's (n=65)</b>	
<b>PFOA</b>	$r_s$ -0,492**
	p <0,001
<b>PFNA</b>	$r_s$ -0,032
	p 0,798
<b>PFDA</b>	$r_s$ -0,070
	p 0,579
<b>PUnDA</b>	$r_s$ -0,148
	p 0,240
<b>PDoDA</b>	$r_s$ -0,070
	p 0,579

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$ . PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Figura 30.** Concentraciones medias de PFOA (ng/l) en leche materna de distintas madres agrupadas por número de hijos.

El lugar de residencia o el número de años viviendo en la zona industrial/minera no se asociaron significativamente con el nivel de PFC's en leche materna (tabla 45).

**Tabla 45.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. lugar de residencia los últimos 5 años

PFC's	Residencia los últimos 5 años				U de Mann-Whitney
	Zona minera		Zona agrícola		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
<b>PFOA</b>	0,0 -211,0	31,8 (50,6)	0,0 -178,0	32,6 (48,4)	0,685
<b>PFNA</b>	0,0 -70,0	3,9 (14,5)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,130
<b>PFDA</b>	0,0 -34,0	1,3 (6,0)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,440
<b>PFUnDA</b>	0,0 -57,0	3,9 (12,5)	0,0 -20,0	0,9 (4,2)	0,312
<b>PFDoDA</b>	0,0 -26,0	1,0 (4,7)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,292

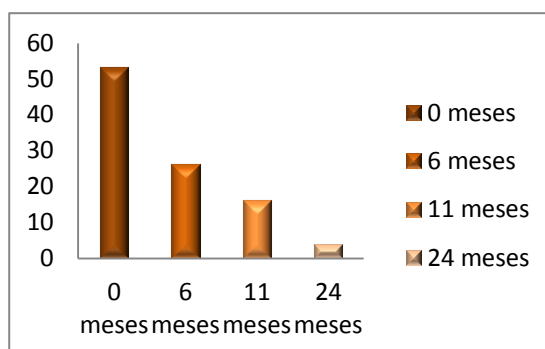
DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

El número de meses que la madre da lactancia materna incluyendo los meses de lactancia en hijos anteriores se correlacionan negativamente con los niveles de PFOA, de tal manera que a más meses de lactancia menos concentración de PFOA en leche materna.

**Tabla 46.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. lactancia materna en hijos anteriores

Total meses lactancia materna hijos anteriores		
PFC's (n=65)		
<b>PFOA</b>	$r_s$	-0,457***
	p	<0,001
<b>PFNA</b>	$r_s$	-0,032
	p	0,803
<b>PFDA</b>	$r_s$	0,012
	p	0,926
<b>PFUnDA</b>	$r_s$	-0,073
	p	0,565
<b>PFDoDA</b>	$r_s$	0,012
	p	0,926

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.



PFOA: ácido perfluorooctanoico;

**Figura 31.** Concentraciones medias (ng/l) de PFOA en leche materna según los meses de lactancia materna de distintas madres teniendo en cuenta los meses en hijos anteriores.

Como podemos observar en la tabla 47, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de PFC's en leche de las madres que dieron lactancia materna exclusiva, frente a las madres que dieron lactancia mixta.

**Tabla 47.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. lactancia materna exclusiva

PFC's	Lactancia materna exclusiva				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
PFOA	0,0 -211,0	32,6 (49,5)	0,0 -145,0	29,0 (51,9)	0,475
PFNA	0,0 -70,0	2,6 (12,4)	0,0 -17,0	2,1 (6,0)	0,443
PFDA	0,0 -34,0	0,6 (4,5)	0,0 -19,0	2,4 (6,7)	0,109
PFUnDA	0,0 -57,0	2,7 (10,8)	0,0 -16,0	3,9 (7,2)	0,141
PFDoDA	0,0 -26,0	0,5 (3,4)	0,0 -16,0	2,0 (5,7)	0,109

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

#### 4.3.2 Análisis de correlación entre los compuestos perfluorados (PFC's) y las características de los niños

Ninguna de las características del niño como edad, peso al nacer y actual (tabla 48) y sexo (tabla 49) se correlacionaron con los niveles de PFC's.

**Tabla 48.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. edad, peso al nacer y peso actual del niño

PFC's (n=65)		Edad	Peso al nacer	Peso actual
<b>PFOA</b>	$r_s$	-0,053	-0,027	-0,129
	p	0,676	0,831	0,307
<b>PFNA</b>	$r_s$	-0,086	-0,063	-0,029
	p	0,497	0,619	0,818
<b>PFDA</b>	$r_s$	-0,070	-0,114	0,015
	p	0,577	0,367	0,908
<b>PFUnDA</b>	$r_s$	-0,184	-0,200	-0,165
	p	0,143	0,111	0,189
<b>PFDoDA</b>	$r_s$	-0,070	-0,114	0,015
	p	0,577	0,367	0,908

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Tabla 49.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. sexo del niño

PFC's	Sexo del niño				U de Mann-Whitney
	Niño		Niña		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
<b>PFOA</b>	0,0 -211,0	39,0 (58,1)	0,0 -102,0	20,3 (26,2)	0,832
<b>PFNA</b>	0,0 -70,0	3,6 (14,6)	0,0 -15,0	0,6 (3,1)	0,579
<b>PFDA</b>	0,0 -34,0	1,3 (6,0)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,276
<b>PFUnDA</b>	0,0 -57,0	3,9 (12,6)	0,0 -22,0	0,9 (4,5)	0,291
<b>PFDoDA</b>	0,0 -26,0	1,0 (4,7)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,276

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

### 4.3.3 Análisis estadístico de las concentraciones de compuestos perfluorados (PFC's) y la alimentación de las madres

El tipo de agua (tabla 50), la cantidad de agua, de comida ecológica y de tónicos que consumen la madre, no se asociaron con la concentración en leche de los distintos compuestos perfluorados.

**Tabla 50.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. tipo de agua

PFC's	Tipo de agua								Kruskal Wallis
	Grifo		Ósmosis		Embotellada		Otros		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
<b>PFOA</b>	0,0 -35,1	11,2 (13,7)	0,0 -178,0	52,7 (62,0)	0,0 -211,0	28,9 (47,2)	0,0 -34,0	10,0 (15,1)	0,281
<b>PFNA</b>	0,0 -17,0	1,6 (5,1)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -70,0	5,3 (17,4)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,417
<b>PFDA</b>	0,0 -19,0	1,7 (5,7)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	1,2 (6,4)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,553
<b>PFUnDA</b>	0,0 -16,0	1,5 (4,8)	0,0 -20,0	1,7 (5,3)	0,0 -57,0	4,7 (14,8)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,889
<b>PFDoDA</b>	0,0 -16,0	1,5 (4,8)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	0,9 (4,9)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,553

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de los distintos compuestos perfluorados y el consumo de patatas, de latas de bebida y de comida enlatada.

En los niveles de PFNA y PFUnDA se muestran diferencias significativas en función del consumo de lácteos (p=0,022 y p=0,034 respectivamente), siendo las madres que no los consumen las que presentan mayores niveles respecto a las consumidoras de lácteos con grasa, sin embargo no se observaron diferencias significativas en la frecuencia del consumo de lácteos (véase tabla 51).

**Tabla 51.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. consumo materno de lácteos

PFC's	Lácteos						Kruskal Wallis
	No Consumo		Con grasa		Desnatada		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
PFOA	14,0 -126,0	70,0 (79,2)	0,0 -159,0	22,7 (35,0)	0,0 -211,0	74,2 (82,4)	0,261
PFNA	0,0 -62,0	31,0 (43,8)	0,0 -17,0	0,6 (3,1)	0,0 -70,0	7,0 (22,1)	0,022*
PFDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -19,0	0,4 (2,6)	0,0 -34,0	3,4 (10,8)	0,372
PFUnDA	0,0 -53,0	26,5 (37,5)	0,0 -22,0	1,0 (4,2)	0,0 -57,0	7,7 (18,4)	0,034*
PFDoDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -16,0	0,3 (2,2)	0,0 -26,0	2,6 (8,2)	0,372

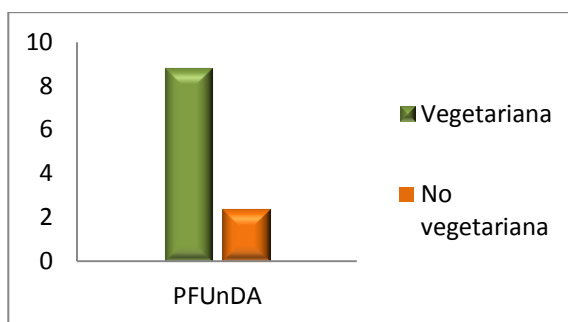
DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

Como muestra la tabla 52, la prueba U de Mann-Whitney evidencia que los niveles de PFUnDA son significativamente superiores en los vegetarianos que en los no vegetarianos (véase figura 32).

**Tabla 52.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. ser vegetariano

PFC's	Vegetariano				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
PFOA	0,0 -147,0	73,0 (84,3)	0,0 -211,0	29,4 (46,2)	0,590
PFNA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -70,0	2,7 (12,1)	0,600
PFDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	0,9 (5,0)	0,715
PFUnDA	0,0 -20,0	8,8 (10,3)	0,0 -57,0	2,4 (10,4)	0,007**
PFDoDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	0,7 (3,9)	0,715

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.



PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico

**Figura 32.** Concentraciones medias (ng/l) de PFUnDA en madres vegetarianas y no vegetarianas

No se observaron diferencias estadísticamente significativas de las concentraciones de compuestos perfluorados en la leche materna del consumo de carne, hígado, marisco, futa y verdura.

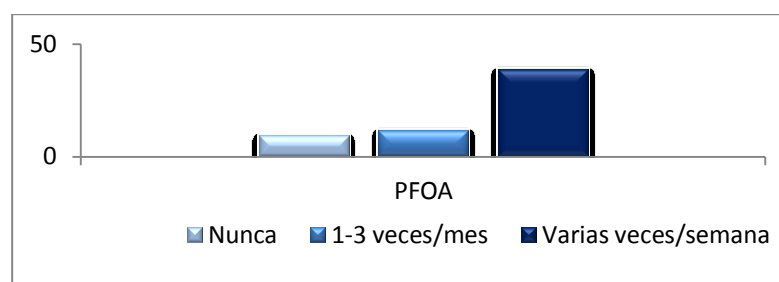
El consumo materno de pescado blanco (tabla 53) se asoció positivamente con el aumento de PFOA ( $p=0,026$ ), de tal manera que a mayor frecuencia en la ingesta de pescado mayores concentraciones de PFOA en leche materna (véase figura 33).

**Tabla 53.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. consumo materno de pescado blanco

PFC's	Comparación PFOA vs. consumo de pescado blanco						Kruskal Wallis
	No Consumo		Con grasa		Desnatada		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
PFOA	0-28	9,3 (16,1)	0-102	11,8 (29,1)	0-211	38,8 (53,3)	0,026*
PFNA	0-0	0 (0)	0-0	0 (0)	0-70	3,3 (13,)	0,504
PFDA	0-0	0 (0)	0-0	0 (0)	0-34	1,0 (5,5)	0,718
PFUnDA	0-0	0 (0)	0-0	0 (0)	0-57	3,7 (11,8)	0,347
PFDoDA	0-0	0 (0)	0-0	0 (0)	0-26	0,8 (4,3)	0,718

DT: desviación típica. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  \*\*\* $p<0,001$ . PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.





PFOA: ácido perfluorooctanoico

**Figura 33.** Concentración media (ng/l) de PFOA en leche materna vs. consumo materno de pescado

Con respecto al consumo de vitaminas (tabla 54), observamos niveles significativamente más elevados en la concentración de PFOA entre las mujeres que las consumen durante el embarazo y la lactancia respecto a las mujeres que solamente las consumen durante el embarazo.

**Tabla 54.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. consumo materno de suplementos vitamínicos

PFC's	Suplementos vitamínicos				U de Mann-Whitney
	Embarazo + Lactancia		Embarazo		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
PFOA	0,0 -211,0	61,6 (63,8)	0,0 -178,0	22,5 (40,0)	0,006**
PFNA	0,0 -70,0	8,3 (22,6)	0,0 -17,0	0,7 (3,2)	0,201
PFDA	0,0 -34,0	2,1 (8,5)	0,0 -19,0	0,4 (2,7)	0,387
PFUnDA	0,0 -57,0	6,9 (18,8)	0,0 -22,0	1,5 (5,1)	0,524
PFDoDA	0,0 -26,0	1,6 (6,5)	0,0 -16,0	0,3 (2,3)	0,387

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

Con respecto a la toma de suplementos férricos, no se observan diferencias significativas en las concentraciones de PFC's en leche materna entre las mujeres que lo toman respecto a las que no lo hacen ni en función del tiempo que llevan consumiéndolo (tabla 55).

**Tabla 55.** Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. consumo materno de suplementos de hierro

PFC's	Suplementos de hierro				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
PFOA	0,0 -178,0	31,0 (47,2)	0,0 -211,0	33,1 (52,0)	0,854
PFNA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -70,0	4,8 (16,0)	0,051
PFDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	1,6 (6,6)	0,174
PFUnDA	0,0 -20,0	1,1 (4,4)	0,0 -57,0	4,4 (13,7)	0,417
PFDoDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	1,2 (5,2)	0,174

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

#### 4.3.4 Análisis estadístico las concentraciones de compuestos perfluorados (PFC's) y el consumo y la exposición materna a tóxicos

No se observan diferencias significativas en las concentraciones de los compuestos perfluorados entre las mujeres que tienen o han tenido contacto con el tabaco (tabla 5), alcohol previo y durante el embarazo respecto a las que no lo tienen.

**Tabla 56.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. consumo de tabaco

PFC's	Tabaco				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
PFOA	0,0 -147,0	36,1 (50,1)	0,0 -211,0	30,1 (49,5)	0,708
PFNA	0,0 -62,0	2,8 (13,2)	0,0 -70,0	2,4 (11,1)	0,714
PFDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	1,2 (5,9)	0,308
PFUnDA	0,0 -53,0	4,0 (12,1)	0,0 -57,0	2,2 (9,5)	0,408
PFDoDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	1,0 (4,6)	0,308

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

Como se observa en las siguientes tablas, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de los distintos compuestos perfluorados y la exposición laboral materna a tóxicos (tabla 57), uso de film transparente (tabla 58) y de papel de aluminio (tabla 59), adquisición en los últimos meses de un coche nuevo (tabla 60) o de tapicería nueva (tabla 61), uso de menaje de cocina con teflón (tabla 62) y uso de recipientes de plástico en el microondas por parte de la madre.

**Tabla 57.** Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. exposición laboral a tóxicos

PFC's	Exposición laboral a tóxicos				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	p
PFOA	0,0 -178,0	37,3 (59,9)	0,0 -211,0	31,4 (48,4)	0,701
PFNA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -70,0	2,9 (12,5)	0,443
PFDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	0,9 (5,1)	0,593
PFUNDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -57,0	3,2 (11,1)	0,340
PFDoDA	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	0,7 (4,0)	0,593

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Tabla 58.** Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. uso de film transparente

PFC's	Film transparente				U de Mann-Whitney
	Sí		No		
	Mín-Máx	Media (DT)	Mín-Máx	Media (DT)	p
PFOA	0,0 -211,0	35,3 (51,9)	0,0 -28,0	9,6 (11,1)	0,221
PFNA	0,0 -70,0	2,9 (12,5)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,443
PFDA	0,0 -34,0	0,9 (5,1)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,593
PFUnDA	0,0 -57,0	3,2 (11,1)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,340
PFDoDA	0,0 -26,0	0,7 (4,0)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,593

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Tabla 59.** Concentraciones de PFC's (ng/l) vs. uso papel de aluminio en leche materna

PFC's	Papel de aluminio				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
<b>PFOA</b>	0,0 -211,0	35,0 (54,1)	0,0 -147,0	24,6 (34,4)	0,659
<b>PFNA</b>	0,0 -70,0	2,8 (13,5)	0,0 -17,0	1,8 (5,2)	0,342
<b>PFDA</b>	0,0 -34,0	0,7 (5,0)	0,0 -19,0	1,1 (4,5)	0,493
<b>PFUnDA</b>	0,0 -57,0	2,7 (11,4)	0,0 -22,0	3,2 (7,5)	0,220
<b>PFDoDA</b>	0,0 -26,0	0,6 (3,8)	0,0 -16,0	0,9 (3,8)	0,493

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Tabla 60.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. adquisición de coche nuevo

PFC's	Coche nuevo				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
<b>PFOA</b>	0,0 -27,0	16,4 (10,0)	0,0 -211,0	33,4 (51,2)	0,888
<b>PFNA</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -70,0	2,7 (12,2)	0,555
<b>PFDA</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -34,0	0,9 (5,0)	0,681
<b>PFUnDA</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -57,0	3,1 (10,8)	0,462
<b>PFDoDA</b>	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	0,0 -26,0	0,7 (3,9)	0,681

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Tabla 61.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. adquisición de tapicería nueva

PFC's	Tapicería nueva				U de Mann-Whitney
	Sí		No		p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	
<b>PFOA</b>	0,0 -27,0	9,0 (12,5)	0,0 -211,0	35,4 (51,8)	0,199
<b>PFNA</b>	0,0 -17,0	4,0 (7,4)	0,0 -70,0	2,3 (12,3)	0,024
<b>PFDA</b>	0,0 -19,0	2,4 (6,7)	0,0 -34,0	0,6 (4,5)	0,109
<b>PFUnDA</b>	0,0 -22,0	4,8 (8,9)	0,0 -57,0	2,5 (10,6)	0,112
<b>PFDoDA</b>	0,0 -16,0	2,0 (5,7)	0,0 -26,0	0,5 (3,4)	0,109

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

**Tabla 62.** Concentraciones de PFC's (ng/l) en leche materna vs. uso de teflón

PFC's	Teflón				U de Mann-Whitney		
	Sí		No		U	z	p
	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)	Mín-Máx (ng/l)	Media (DT) (ng/l)			
<b>PFOA</b>	0,0 -211,0	30,6 (47,2)	0,0 -178,0	55,5 (82,5)	94,5	-0,779	0,436
<b>PFNA</b>	0,0 -70,0	2,7 (12,1)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	114,0	-0,524	0,600
<b>PFDA</b>	0,0 -34,0	0,9 (5,0)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	118,0	-0,365	0,715
<b>PFUnDA</b>	0,0 -57,0	3,0 (10,7)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	110,0	-0,652	0,514
<b>PFDoDA</b>	0,0 -26,0	0,7 (3,9)	0,0 -0,0	0,0 (0,0)	118,0	-0,365	0,715

DT: desviación típica. \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001. PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico

#### 4.3.5 Correlación entre los distintos compuestos perfluorados (PFC's) entre sí

Como se observa en la tabla 63, **PFOA** se correlaciona positivamente con **PFNA** ( $r_s=0,284$  y  $p=0,022$ ) y con **PFUnDA** ( $r_s=0,401$  y  $p=0,001$ ). **PFNA** se correlaciona positivamente con **PFDA** ( $r_s=0,707$  y  $p<0,001$ ), **PFUnDA** ( $r_s=0,823$  y  $p<0,001$ ) y con **PFDoDA** ( $r_s=0,707$  y  $p<0,001$ ). **PFDA** se correlaciona positivamente con **PFNA** ( $r_s=0,707$  y  $p<0,001$ ), con **PFUnDA** ( $r_s=0,568$  y  $p<0,001$ ) y **PFDoDA** ( $r_s=1$  y  $p<0,001$ ). **PFUnDA** se correlaciona con todos los PFC's analizados en este estudio, esto es, con

PFOA ( $r_s=0,401$  y  $p=0,001$ ), PFNA ( $r_s=0,823$  y  $p<0,001$ ), PFDA ( $r_s=0,568$  y  $p<0,001$ ) y PFDoDA ( $r_s=0,568$  y  $p<0,001$ ).

**Tabla 63.** Correlaciones entre PFC's

		PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA
<b>PFOA</b>	$r_s$				
	p				
<b>PFNA</b>	$r_s$	0,284*			
	p	0,022			
<b>PFDA</b>	$r_s$	0,216	0,707***		
	p	0,084	<0,001		
<b>PFUnDA</b>	$r_s$	0,401**	0,823***	0,568***	
	p	0,001	<0,001	<0,001	
<b>PFDoDA</b>	$r_s$	0,216	0,707***	1,000**	0,568***
	p	0,084	<0,001	.	<0,001

$r_s$ : coeficiente correlación de Spearman. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  \*\*\* $p<0,001$ . PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico.

## **5. Discusión**





Nos encontramos rodeados de miles de sustancias tóxicas para el ser humano y la leche constituye un valioso método de análisis de éstas, pudiendo así servir de mecanismo de monitorización de la contaminación ambiental que nos rodea. Por las características de la zona de estudio tienen especial relevancia los elementos inorgánicos (metales y otros elementos químicos) y compuestos perfluorados. La diferencia en los niveles de la leche materna puede depender de múltiples factores tales como factores maternos (características antropométricas y sociodemográficas, hábitos maternos, alimentación materna, etc.), factores del lactante (edad o tiempo de la lactancia, diferenciando según sea calostro, leche de transición o leche madura, prematuridad, etc.) y otros como el tiempo de muestreo (por la mañana o por la noche, al principio o al final de la mamada), el método del muestreo (recogida y transporte), factores ambientales (nivel de contaminación de la zona, exposición o duración), método analítico, contaminación de las muestras, etc. (Iyengar & Woittiez, 1988; Casey et al., 1995; Ettinger et al., 2004;).

## 5.1 PLOMO

El contenido de plomo en leche materna se debe a la presencia de este tóxico en el medio ambiente (Gulson et al., 1998; Koyashiki et al., 2010), por lo que la exposición es inevitable como también puede ocurrir en lactantes alimentados con leche de fórmula y otros preparados alimenticios para niños (Winiarska-Mieczan & Kiczorowska, 2012). Sin embargo, en esta región industrial/minera, al igual que en otras zonas urbanas, las previsiones en relación a los niveles de plomo y otros metales es que éstos se encuentren por encima de los niveles recomendables en la población. En 2012 la ingesta admisible de niveles de plomo se redujo radicalmente (EFSA, 2012). La OMS tras un estudio realizado en cinco países (Suecia, Hungría, Zaire, Filipinas, Guatemala y Nigeria) (WHO, 1989), informó que el contenido admisible de plomo en leche materna tres meses después del parto era de 2 a 5 µg/l.

En el presente estudio, el nivel medio de plomo encontrado en el total de 50 muestras de leche materna fue de 5,2 µg/l, con un valor máximo de 89,2 µg/l y mínimo de 0,00 µg/l. Del total de las muestras el plomo fue detectado en 15 muestras (30%). Si comparamos con las cifras de otros estudios también realizados en leche materna, los niveles de nuestro estudio son más altos que la media de la mayoría de los encontrados

en Chile (Castro et al., 2014), Grecia (Leotsinidis et al., 2005), Eslovaquia (Ursinyova & Massanova, 2005), Suecia (Björklund et al., 2012), España (Rodríguez et al., 1999), Portugal (Almeida et al., 2008), Italia (Abballe et al., 2008) y México (Ettinger et al., 2014). Otros estudios presentan niveles más altos, como Austria (Gundacker et al., 2000), Polonia (Winiarska-Mieczan, 2014), Irán (Rahimi et al., 2009; Goudarzi et al., 201), Arabia Saudí (Al-Saleh et al., 2003), China (Liu et al., 2013) y Nigeria (Adesiyani et al., 2011). Los resultados de los estudios más representativos se muestran en la tabla 64.

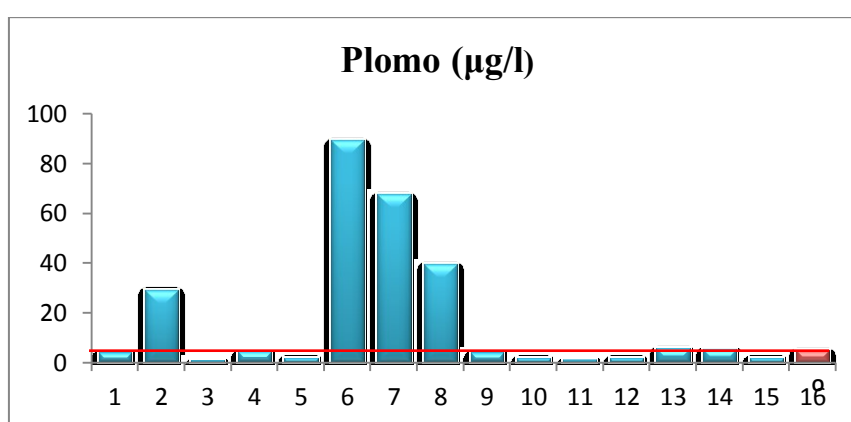
**Tabla 64.** Niveles de plomo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Plomo		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
Arabia Saudí	31,67		Al-Saleh et al., 2003
Nigeria	8,7		Adesiyani et al., 2011
España	5,2	0-89,6	Presente estudio
España		0,1-32,3	Rodríguez et al., 1999
Polonia		0,49-12,0	Winiarska-Mieczan, 2014
Suecia		0,74-6,4	Björklund et al., 2012
Portugal		0,07-4,03	Almeida et al., 2008
Italia		0,85-1,07	Abballe et al., 2008
Austria	1,63		Gundacker et al., 2002
Grecia	0,48		Leotsinidis et al., 2005

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 1989) estableció como niveles aceptables de plomo de 2 a 5  $\mu\text{g/l}$  para la leche materna. Algunos autores también proponen valores límites de 20  $\mu\text{g/l}$  a partir de los cuales pueden considerarse tóxicos (Abadin et al., 1997). Sin embargo, en la actualidad no existe ningún nivel establecido de riesgo para la salud por organismos internacionales (Landrigan et al., 2002). Según los límites de la OMS, en esta región se superarían los niveles considerados como tolerables en 6 del total de las muestras, alrededor del 12% del total de las muestras y 4 de ellas el nivel máximo propuesto por Abadin et al (1997). En la siguiente gráfica

(figura 34) podemos observar los niveles de plomo en leche materna de las madres que han participado en nuestro estudio, en comparación con el nivel máximo establecido por la OMS.

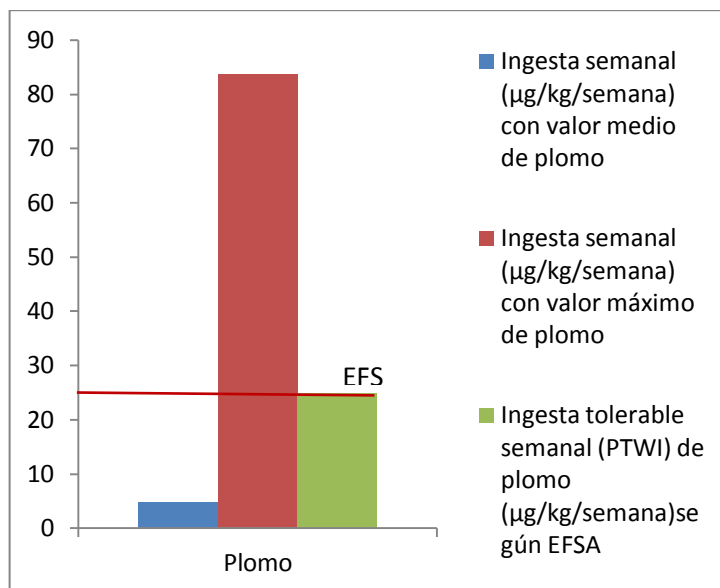
La madre con el nivel más alto de plomo en leche corresponde a una mujer múltipara de 28 años con residencia en la zona industrial/minera más de 5 años, con estudios universitarios que fuma o ha fumado en el pasado, con un hijo lactante de 3 meses y un total de meses de lactancia, incluyendo el tiempo en hijos anteriores de 4 meses.



**Figura 34.** Niveles de plomo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de nuestro estudio vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

Hasta el año 2010 la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) consideraba como nivel tolerable máximo semanal de plomo  $25 \mu\text{g/kg/semana}$ , sin embargo, ante la falta de evidencia de umbrales de toxicidad para una serie de efectos críticos en la salud sanitaria, decidieron retirar dicho umbral (EFSA, 2010) y por tanto, en la actualidad no hay una ingesta tolerable recomendada para el plomo. Si considerásemos esta cifra no vigente como dosis máxima tolerable semanal y usamos una tasa promedio diario de consumo de leche de  $800 \text{ ml/día}$  por lactante y un peso corporal del niño de  $6 \text{ kg}$ , la ingesta diaria (DI) tendría el siguiente valor,  $(\text{DI}) (\mu\text{g/kg de peso corporal/día}) = [\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración plomo } (\mu\text{g/l})] / \text{peso corporal infantil (kg)}$  y la dosis semanal sería igual a la DI x 7. Usando el nivel medio de plomo en leche materna, la ingesta semanal sería de  $4,85 \mu\text{g/kg/semana}$  por debajo del nivel recomendado hasta el año 2010 y usando el nivel máximo de plomo

encontrado en leche, la ingesta semanal sería de 83,62  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$  cifra por encima del nivel recomendado anteriormente.



**Figura 35.** Ingesta semanal ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de plomo en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).

### 5.1.1 Características de la madre

No hubo una correlación estadísticamente significativa entre el plomo y la **edad** de la madre, como ocurre en otros estudios (Frković et al., 1997; Leotsinidis et al., 2005; Örün et al., 2011; Matos et al., 2014). Sin embargo, Winiarska-Mieczan encontró aumento de plomo en mujeres más añosas y los niveles más bajos fueron encontrados en las madres de 20 a 25 años (Winiarska-Mieczan, 2014); esto coincide con los resultados de Younes et al. (1995) donde las madres más jóvenes ( $\leq 20$  años de edad), presentaban niveles más bajos que las mujeres de mayor edad ( $\geq 36$  años), coincidiendo también con otros autores (Chao et al., 2014).

Tampoco el **peso** ni la **talla** ni el **IMC** maternos se correlacionaron con el nivel de plomo. Por el contrario, Gundacker et al. (2000) encontraron un aumento en la concentración de plomo de la leche de mujeres de menos de 60 kg austriacas.

No encontramos correlación significativa entre los niveles de plomo y la **paridad**. Esto coincide con los encontrado en la bibliografía de mujeres estudiadas en

Ankara (Turquía) (Örün et al., 2011), en el estudio llevado a cabo en Eslovaquia (Ursinyova & Masanova, 2005), en Portugal (Matos et al., 2014), Grecia (Leotsinidis et al., 2005) ó España (García-Esquinas et al., 2011). Una excepción fue lo hallado en Taiwán, donde los niveles de plomo fueron mayores en mujeres multíparas (Chao et al., 2014).

No hallamos correlación significativa entre el número total de meses dando **lactancia materna** teniendo en cuenta los meses de lactancia en hijos anteriores y los niveles de plomo en leche, lo que coincide con el estudio español realizado en Madrid en 2011 (García-Esquinas et al., 2011).

El **lugar de residencia** en una zona minera e industrializada no resultó tener diferencias estadísticamente significativas en la concentración de plomo en leche materna comparándola con madres que viven en regiones agrícolas, esto podría estar en consonancia con lo hallado en Cataluña en el año 2006 y otros estudios donde los niveles de plomo aumentaban en las zonas urbanas en comparación con las industrializadas o rurales (Llobet et al., 2006; García-Esquinas et al., 2011). Los **años viviendo en una zona minera e industrializada** no se correlacionaron con los niveles de plomo en leche. Tampoco Paitán et al. (2008) encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias del nivel de plomo hallado en leche materna de mujeres residentes en las cercanías de la zona de fundición de la Oroya (Perú), ni con el tiempo de residencia de las madres de esta región con asentamientos mineros e industrias minero metalúrgicas. Ursinyova & Masanova (2005) tampoco encontraron tal correlación. Sin embargo, en Austria, las madres de Linz (zona industrial de Austria) tenían mayor contenido de plomo en su leche (Gundacker et al., 2002), como también ocurría en regiones industrializadas de Estados Unidos (Barr et al., 2005) y en otros estudios donde el plomo era más elevado en mujeres de zonas urbanas e industrializadas (Huat et al., 1983; Guidi et al., 1992; Frkovic et al., 1997; Leotsinidis et al., 2005;). A pesar de no ser estadísticamente significativo, en el presente trabajo se observa un nivel máximo de plomo mayor en las madres residentes en el área industrial y minera respecto a las que no viven allí.

En relación al **nivel de estudios** o de la **ocupación**, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de plomo en leche materna coincidiendo con lo encontrado en otros trabajos (García-Esquinas et al., 2011; Örün et al., 2011). En

cambio, se halló aumento del plomo en mujeres con mayor nivel de estudios en Grecia (Leotsinidis et al., 2005) y Taiwán (Chao et al., 2014).

### 5.1.2 Características del niño

En relación con el nivel de plomo y la **edad** del bebé no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas como ocurre en otros estudios (Matos et al., 2014), aunque otros autores encontraron que los niveles más bajos de plomo eran los encontrados en leche madura (de 7 a 12 semanas) (Chao et al., 2014; Winiarska-Mieczan, 2014) y aumento de dicho metal en calostro (Turan et al., 2001; Leotsinidis et al., 2005), esto podría explicarse porque la mayoría del plomo se encuentra unido a la fracción proteica de la leche, más abundante en el calostro (Dorea, 2002), además de un posible impacto genético (Björklund et al., 2012).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de plomo en leche materna y el **sexo** del bebé como ocurrió en otros estudios realizados en Turquía (Örün et al., 2011) y Eslovaquia (Ursinyova & Masanova, 2005). Otros autores sí encontraron tales diferencias en sangre, siendo mayor los niveles de plomo en niños que en niñas (Vahter et al., 2007).

En relación al **peso** del niño, no encontramos correlaciones estadísticamente significativas con las concentraciones de plomo en leche materna, lo que concuerda con estudios publicados anteriormente (Ursinyova & Masanova, 2005; Emel Örün et al., 2011).

La **prematuridad** en este estudio no pudo ser analizada, debido a que todos los niños excepto uno eran a término, sin embargo, otros autores sí encontraron un aumento de la concentración de plomo en la leche de mujeres que dieron a luz niños a término (igual o mayor de 37 semanas de gestación) (Friel et al. 1999; Gundacker et al., 2002).

### 5.1.3 Alimentación de la madre

No hubieron diferencias significativas en los niveles de plomo en leche materna según el **tipo de agua** (grifo, embotellada, ósmosis y otros) que consume habitualmente la madre, coincidiendo con otro estudio español (García-Esquinas et al., 2011), aunque sí podemos observar en el presente estudio, que a mayor **consumo materno de agua** mayor concentración de plomo en leche materna ( $r_s=0,415$ ;  $p=0,003$ ). Un trabajo realizado en Egipto también encontró que a mayor cantidad de agua consumida y mayor

nivel de plomo en la misma (niveles más altos en aguas subterráneas) había mayores concentraciones de plomo en la leche materna (Mandour et al., 2013). No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre el consumo de productos **lácteos como yogur y leche** de cabra y/o vaca y el nivel de plomo en leche materna coincidiendo con un estudio llevado a cabo en Grecia (Leotsinidis et al., 2005). Por el contrario, un estudio realizado en población española encontró que las mujeres con un mayor consumo de productos lácteos tenían mayores niveles de plomo en su leche (García-Esquinas et al., 2011). Una posible explicación a este hecho es que la leche de vaca y sus derivados podrían contaminarse con plomo como consecuencia de los procesos industriales (Simsek et al., 2000). Además la existencia de compuestos como la lactosa o la grasa podrían estimular la absorción del plomo

No encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de plomo en leche materna y el consumo de **pescado** ni **marisco**, lo que concuerda con los resultados de otros autores (Leotsinidis et al., 2005; Björklund, 2012; Chao et al., 2014). A diferencia de este estudio, el contenido de plomo fue significativamente mayor en la leche de las mujeres polacas que a menudo consumían pescado (Winiarska-Mieczan, 2014).

Las madres **vegetarianas** de nuestra muestra tuvieron menores niveles de plomo en leche materna en comparación con las que comían productos de origen animal. El aporte de plomo a través de la dieta es muy bajo, ya que la potabilización de las aguas reduce el riesgo y la absorción por las plantas es relativamente baja, salvo que los suelos y aguas estén contaminados. De esta manera, a pesar de que la carne es una fuente pobre de plomo, éste puede llegar a los animales con el regadío de cultivos con agua contaminada por las industrias que lo utilizan y así convertirse en pienso que entrará en la cadena alimentaria. Otras posibles fuentes de entrada son a través del agua si las tuberías son antiguas y plomadas y las pinturas de las instalaciones ganaderas, que puedan ser lamidas por los animales (Méndez, 2001). Este hallazgo estaría en contraposición con lo encontrado por Leotsinidis et al. (2005), donde el comer carne roja se correlaciona con menores niveles de plomo en leche materna y que asocia a que esta carne es más consumida en las zonas rurales que en las urbanas de Grecia y a que el bajo consumo de calcio, hierro o proteínas (que se encuentran en niveles bajos en dietas veganas), puede aumentar la absorción de plomo vía digestiva (Bermejo, 1982).

En nuestra investigación no hallamos una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de plomo en leche materna y el consumo de **carne**. Como se ha comentado anteriormente, se observó un efecto protector del consumo de carne roja en los niveles de plomo en leche de mujeres griegas, de manera que a más consumo de carne roja menores niveles de plomo en leche materna (Leotsinidis et al., 2005), probablemente porque se trataba de madres residentes en zonas rurales que están menos contaminadas.

No encontramos diferencias significativas en los niveles de plomo con respecto al consumo de **frutas** o **verduras**. Otros autores (Mahaffey et al., 1975; Leotsinidis et al., 2005; Ferre-Huguet et al., 2008; Chao et al., 2014) tampoco hallaron diferencias en los niveles de plomo en leche materna de aquellas madres que consumían los alimentos descritos como posibles fuentes de plomo en la dieta como son frutas, vegetales de hoja verde o cereales. Otros autores encontraron que las mujeres con un mayor consumo de patatas registraron niveles de plomo más altos en leche materna (García-Esquinas et al., 2011). Algunos autores también han encontrado un aumento de los niveles de plomo en leche de mujeres con un moderado consumo de café (2-3 tazas al día) (Rothenberg et al., 1994; García-Esquinas et al., 2011). Sin embargo, otros investigadores no han encontrado estas diferencias (Hertz-Picciotto et al., 2000). Por otra parte, los niveles de plomo en leche materna de nuestra muestra fueron más altos en aquellas mujeres que nunca comían **comida ecológica** respecto a las que sí lo hacían, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En las publicaciones actuales existen datos contradictorios, ya que algunos autores afirman que la comida ecológica contiene un mayor nivel nutricional y menor concentración de sustancias tóxicas (Barański et al., 2014), pero otros muchos no encuentran estas diferencias (Györené et al., 2006; Woodbury et al., 2014).

No hallamos una asociación entre los niveles de plomo en leche materna y el consumo de **comida enlatada**, coincidiendo con lo encontrado por Chao et al. (2014).

En relación al consumo de **suplementos vitamínicos** y de **hierro**, no se encontró asociación entre este consumo y el nivel de plomo en leche. Este resultado también fue hallado en otros estudios (Leotsinidis et al., 2005; Matos et al., 2014). Sin embargo, algunos autores informaron del aumento del nivel de plomo en leche materna en mujeres con déficit de hierro (Örün et al., 2011) y también en sangre (Bradman et al., 2001; Wright et al., 2003). Un estudio realizado en Polonia refiere, que las madres con



antecedentes de anemia o que consumía suplementos vitamínicos tenían niveles de plomo en la leche materna mayores que aquellas sin historia de anemia (Winiarska-Mieczan, 2014).

#### 5.1.4 Hábitos de la madre

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre el **hábito tabáquico** y el nivel de plomo. Esto está en consonancia con lo encontrado por otros autores (Hallén et al, 1995, Frković et al, 1997; Leotsinidis et al., 2005; Ursinyova & Masanova, 2005; Örün et al., 2011; García-Esquinas et al., 2011) y podría ser explicado por el escaso número de cigarrillos fumados u otros contaminantes ambientales asociados. Winiarska-Mieczan (2014) señala que la leche de las mujeres de su estudio que nunca habían fumado tabaco contenía menor cantidad de plomo, en concreto 1,57 µg/l, mientras que la leche de mujeres fumadoras en la actualidad era de 2,4 µg/l. Según otros estudios la concentración de plomo en la leche materna aumenta significativamente en las madres expuestas al tabaco en comparación con las no fumadoras (Gundacker et al, 2002, 2007; Satarug et al, 2004; Rahimi et al., 2009). Respecto al consumo de **alcohol**, no encontramos una asociación estadísticamente significativa con los niveles de plomo en leche materna como también afirman otros autores (Leotsinidis et al., 2005, Chao et al., 2014).

#### 5.1.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El plomo se correlacionó positivamente con el manganeso ( $r_s=0,358$  y  $p=0,011$ ), aluminio ( $r_s=0,590$ ;  $p<0,001$ ), arsénico ( $r_s=0,420$ ;  $p=0,002$ ) y cadmio ( $r_s=0,380$  y  $p=0,007$ ) y negativamente con el níquel ( $r_s=0,028$  y  $p=-0,312$ ). Björklund et al. (2012) encontraron una correlación positiva entre el plomo y el níquel en leche madura y entre manganeso y plomo. La absorción intestinal de plomo aumenta cuando existe una deficiencia de hierro, calcio o zinc en las reservas maternas (ATSDR, 2007).

## 5.2 CADMIO

En este estudio, la media de cadmio en el total de muestras de leche materna fue de 0,4 µg/l, con un valor mínimo de 0 µg/l y máximo de 7,8 µg/l. Nivel similar al encontrado en leche materna de mujeres de Polonia (Winiarska-Mieczan, 2014), mayores a los de leche materna de mujeres en Suecia (Björklund et al., 2012), Grecia

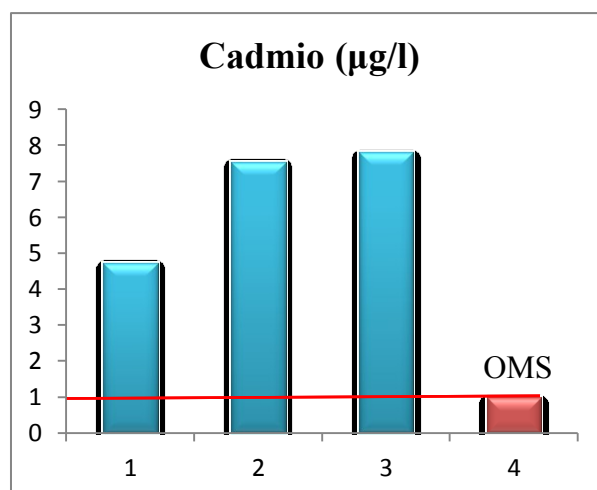
(Leotsinidis et al., 2005) e Italia (Abballe et al., 2008) y menores a los datos hallados en leche materna de mujeres de Nigeria, Arabia Saudí (Al-Saleh et al., 2003) y España (Rodríguez et al., 1999). Del total de las muestras, el cadmio fue detectado en 3 de las 50 muestras (6%). Los resultados de los estudios más representativos se muestran en la tabla 65.

**Tabla 65.** Niveles de cadmio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Cadmio		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
Nigeria	9,7		Adesiyan et al., 2011
Arabia Saudí	1,73		Al-Saleh et al., 2003
España		0,6-11,3	Rodríguez et al., 1999
España	0,4	0-7,8	Presente estudio
Polonia		0,21-7,35	Winiarska-Mieczan, 2014
Suecia		0,028-0,27	Björklund et al., 2012
Grecia	0,19		Leotsinidis et al., 2005
Italia	<LOQ		Abballe et al., 2008

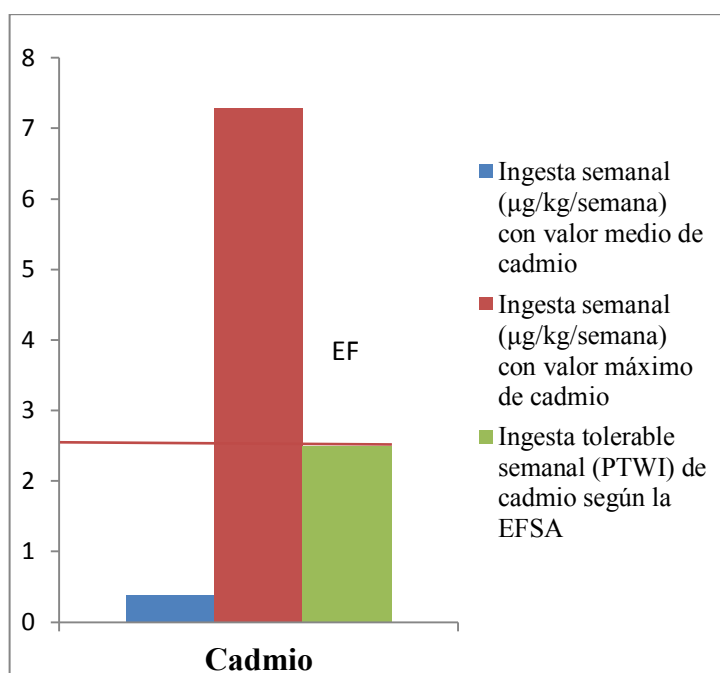
La Organización Mundial de la Salud (WHO, 1989) estableció como nivel máximo aceptable de cadmio  $1 \mu\text{g/l}$  para la leche materna. Algunos autores también proponen valores límites de  $5 \mu\text{g/l}$  a partir de los cuales pueden considerarse tóxicos (Abadin et al., 1997). Todas las muestras donde se encontró cadmio superaban los límites recomendables por la OMS y dos de ellas los límites de Abadin et al., superando los  $7 \mu\text{g/l}$ . De esta manera, el 6% de las muestras totales superarían los niveles máximos permitidos por la OMS (véase figura .36).

Las madres con niveles detectables de cadmio en su leche correspondían a tres mujeres con edades comprendidas entre 32 y 36 años, con normopeso (índice de masa corporal alrededor de 22), residentes dos de ellas en una zona agrícola y otra en una zona industrial/minera, trabajaban fuera de casa, con hábito tabáquico y con hijos de un mes de edad en los tres casos.



**Figura 36.** Niveles de cadmio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de nuestro estudio vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

Según la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) (Aletxander et al., 2009), la ingesta tolerable semanal de cadmio es de  $2,5 \mu\text{g/kg/semana}$ . Si consideramos una tasa promedio diario de consumo de leche de  $800 \text{ ml/día}$  por lactante y un peso corporal del niño de  $6 \text{ kg}$ , según las gráficas de crecimiento de la OMS, la ingesta diaria tendría el siguiente valor,  $(\text{DI}) (\mu\text{g/kg de peso corporal/día}) = [\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración cadmio } (\mu\text{g/l})] / \text{peso corporal infantil (kg)}$ , y obtendríamos la dosis semanal multiplicando la  $\text{DI} \times 7$ . Usando el nivel medio de cadmio en leche materna, la ingesta semanal sería de  $0,37 \mu\text{g/kg/semana}$  por debajo del nivel recomendado y usando el nivel máximo de cadmio encontrado en leche la ingesta semanal sería de  $7,28 \mu\text{g/kg/semana}$  cifra que superaría el umbral de toxicidad recomendado.



**Figura 37.** Ingesta semanal ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de cadmio en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).

### 5.2.1 Características de la madre

No evidenciamos una correlación significativa entre la **edad** de la madre y el nivel de cadmio en leche materna, al igual que otras investigaciones (Sikorski et al., 1989; Örun et al., 2011; Matos et al., 2014). Otros autores, sin embargo, obtuvieron resultados contrapuestos, así para Winiarska-Mieczan y Rahimi et al. los niveles de cadmio son más altos en mayores de 30 años (Winiarska-Mieczan, 2014) y de 26 años (Rahimi et al., 2009), por el contrario para Frkovic et al. (1997) los niveles de cadmio fueron más altos en mujeres jóvenes.

Otros factores como la **paridad** no se correlacionaron con los niveles de este tóxico en la leche de las madres sujetas a este estudio coincidiendo con los trabajos revisados (Sikorski et al., 1989; Leotsinidis et al., 2005; Ursinyova & Masanova, 2005; García-Esquinas et al., 2011; Örun et al., 2011; Matos et al., 2014;). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los niveles de cadmio en leche materna según el **lugar de residencia** de acuerdo con otros autores (Ursinyova & Masanova, 2005), ni con el nivel de **estudios** en consonancia con otras publicaciones al respecto (Leotsinidis et al., 2005; García-Esquinas et al., 2011; Örun et al., 2011). En

relación al hecho de ser **ama de casa**, tampoco hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cadmio en leche. Por el contrario, otros autores hallaron aumento de los niveles de cadmio en leche de madres que eran amas de casa (Örun et al., 2011). Una posible explicación a este hallazgo es que el cadmio se une a las partículas de polvo y éstas son más numerosas en el interior de las casas que en el exterior (Rasmussen et al., 2001).

El nivel de cadmio se encontraba disminuído en mujeres que daban **lactancia materna exclusiva** en relación a las que daban lactancia materna mixta con diferencias estadísticamente significativas, lo que está en consonancia con los resultados obtenidos en otros estudios (García-Esquinas et al., 2011). Estos resultados se explican por el hecho de que el cadmio se libera por leche materna dependiendo de la carga materna de este metal (Nishijo et al., 2002), de modo que a más producción de leche, más cadmio se libera y menos depósitos de cadmio quedaran en la madre. En la lactancia materna exclusiva la alimentación del niño no se complementa con otras leches de fórmula, siendo mayor la producción láctea y por tanto, la eliminación del metal pesado hará que en la leche también vayan disminuyendo las concentraciones de cadmio. Aunque pudiera parecer incongruente, los meses de **lactancia materna previa** no se correlacionan con los niveles de cadmio en leche, sin embargo, esto coincide con lo encontrado en la bibliografía (García-Esquinas et al., 2011).

### 5.2.2 Características del niño

Al igual que la gran mayoría de los artículos encontrados, hallamos una correlación negativa entre los niveles de cadmio en leche materna y la **edad** del niño, de manera que a mayor edad del lactante, menores niveles de cadmio en leche materna, o lo que es lo mismo, en calostro los niveles de cadmio son mayores (Leotsinidis et al., 2005; Turan et al., 2001; Chao et al., 2014). A más edad, más tiempo de lactancia y por tanto mayor deplección de los depósitos de cadmio en el organismo de la madre. Winiarska-Mieczan (2014) halló lo contrario, los niveles de cadmio eran mayores entre los 4 y 6 meses de vida del bebé y menores en el calostro.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cadmio en leche materna y el **sexo del niño**, lo que coincide con las publicaciones revisadas (Ursinyova & Masanova, 2005, Örun et al., 2011). Sí se encontró una correlación negativa con el **peso actual del niño**, esto iría en la misma línea que lo anteriormente

expuesto con la edad. De esta manera, a mayor edad mayor peso y por tanto más tiempo y cantidad de leche, por lo que disminuirían las concentraciones de cadmio en la leche materna. Örun et al. (2011) encontraron esta misma correlación negativa con el peso y también con el perímetro craneal pero sólo en niñas. Ursinyova & Masanova (2005) no hallaron tal relación.

### 5.2.3 Alimentación de la madre

El nivel de cadmio en leche materna fue mayor en aquellas mujeres **vegetarianas** con respecto a las que no lo eran. También Leotsinidis et al. (2005) encontraron mayores niveles de cadmio en la leche de las madres con alto consumo de verduras. En pacientes no fumadores la principal fuente de exposición del cadmio es la comida (Vather et al., 2001), principalmente patatas, fruta, verdura, sobre todo de hoja verde ancha y cereales (Galal-Gorchev, 1993; Llobet et al., 2003; Leotsinidis et al., 2005; Gundacker et al., 2007).

El resto de consumo de alimentos no se correlacionaron con los niveles de cadmio en leche materna de acuerdo con lo publicado por otros autores, donde no se hallaron asociaciones estadísticamente significativas según el consumo de **lácteos** (Leotsinidis et al., 2005), de **pescado** (Björklund, 2012; Chao et al., 2014), de **marisco** (Chao et al., 2014), de **carne roja**, de **patatas** y **frutas** (Leotsinidis et al., 2005), de **comida enlatada** (Chao et al., 2014) y de **verdura** (Chao et al., 2014).

En relación a la ingesta de **suplementos vitamínicos y de hierro**, al igual que la literatura revisada (Leotsinidis et al., 2005; Matos et al., 2014) no hallamos diferencias significativas en los niveles de cadmio en leche de la madres que los consumían respecto a las que no. Sin embargo, Örun et al. (2011) encontraron aumento del cadmio en leche de mujeres que no tomaban suplementos vitamínicos ni de hierro en los dos 2 meses postparto.

### 5.2.4 Hábitos de la madre

Observamos un aumento del cadmio en leche materna de aquellas madres con hábito tabáquico en la actualidad o en el pasado, coincidiendo con los resultados de otros autores (Dabeka et al., 1986; Radisch, 1987; Larsen & Rasmussen, 1991; Hallen et al., 1995; Frkovic et al., 1997; Honda, 2003; Kwapuliński et al., 2004; Satarug et al., 2004; Ursinyova & Masanova, 2005; Gundacker et al., 2007; García-Esquinas et al.,

2011; Örun et al., 2011; Chao et al., 2014; Winiarska-Mieczan, 2014). En pacientes no expuestos laboralmente, la principal vía de entrada del cadmio es a través del tabaco y después con los alimentos. El tabaco contiene altas concentraciones de cadmio (0,1 a 0,2  $\mu\text{g}$  por cigarrillo) (Augusto, 2002), fácilmente absorbible vía respiratoria (Saldivar RL et al., 1991; Goyer AR, 1997; Stohs SJ et al., 1997; Valko M et al., 2005). Este cadmio pasaría a leche materna que seguidamente ingeriría el bebé, depositándose en el mismo (Radisch, 1987) en una proporción del 20 al 40% más que en los bebés de madres no fumadoras (Eynon et al., 1985). Otros estudios no encontraron diferencias significativas entre los niveles de cadmio en leche de madres fumadoras o que habían fumado en algún momento de su vida respecto a las que no (Leotsinidis et al. 2005; Chao et al., 2014), y un tercer estudio tampoco observó diferencias en el nivel de cadmio en leche de madres fumadoras pasivas respecto a las que no lo eran (García-Esquinas et al., 2011).

No observamos una asociación significativa en relación al **consumo de alcohol** coincidiendo con lo expuesto por Chao et al. (2014).

### 5.2.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El cadmio se correlacionó positivamente con arsénico ( $r_s=0,653$ ;  $p<0,001$ ), plomo ( $r_s=0,380$ ;  $p=0,007$ ) y con manganeso ( $r_s=0,524$ ;  $p<0,001$ ).

## 5.3 MERCURIO

Los niveles medios de mercurio en este estudio fueron de 5,6  $\mu\text{g}/\text{l}$  y un rango de 0-83,6  $\mu\text{g}/\text{l}$ , niveles más altos que los encontrados en distintos estudios publicados en Austria (Gundacker et al., 2000, 2002), China (Vimy et al., 1997), Alemania (Schramel et al., 1988; Drexler & Schaller, 1998), Suecia (Oskarsson et al., 1996), Eslovaquia (Ursinyova M & Massanova V, 2005; Uhnak et al., 1994), Turquía (Yalçin et al., 2010) y otros como se muestra en la tabla 66. Del total de las 50 muestras, 29 (58%) tuvieron niveles detectables de mercurio.

**Tabla 66.** Niveles de mercurio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

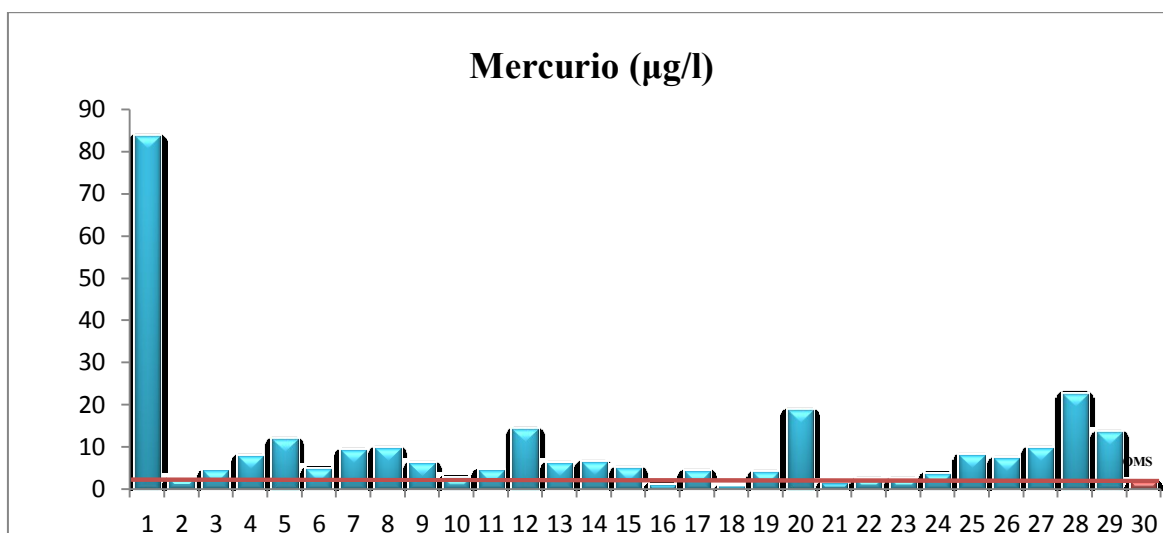
País	Mercurio		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
España	5,6	0-83,6	Presente estudio
Arabia Saudí	4,15		Al-Saleh et al., 2003
Turquía	3,06 <sup>a</sup> /4,05 <sup>b</sup>		Yalçin et al., 2010
Brasil	0,36 <sup>c</sup> /2,30 <sup>f</sup>		Vieira et al., 2013
Taiwán	2,02 <sup>e</sup> /2,04 <sup>b</sup>		Chien et al., 2006
Austria	1,54 <sup>a</sup> /1,65 <sup>b</sup>		Gundacker et al., 2002
Arabia Saudí	1,19	0,012-6,44	Al-Saleh et al., 2013
Eslovaquia	0,84 <sup>g</sup> /1,09 <sup>h</sup>		Ursinyova&Masanova, 2005
Irán	0,05 <sup>c</sup> /0,17 <sup>d</sup>		Dahmardeh Behrooz et al.,2012

<sup>a</sup>consumo esporádico de pescado, <sup>b</sup>alto consumo de pescado, <sup>c</sup>madres sin amalgamas dentales, <sup>d</sup>madres con amalgamas dentales, <sup>e</sup>residente en ciudad, <sup>f</sup>residente en zona rural, <sup>g</sup>menos de 7 amalgamas dentales, <sup>h</sup>más de 7 amalgamas dentales.

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 1989) estableció como niveles aceptables de mercurio de 1,4 a 1,7  $\mu\text{g/l}$  para la leche materna. Por encima de los cuales hemos detectado 27 muestras (54% de los casos del total de la muestra), como se recoge en la figura 38. Algunos autores también proponen un valor límite de 3,5  $\mu\text{g/l}$  a partir del cual puede considerarse tóxico (Abadin et al., 1997), aunque no existe ningún nivel establecido por organismos internacionales como de riesgo para la salud actualmente (Landrigan et al., 2002).

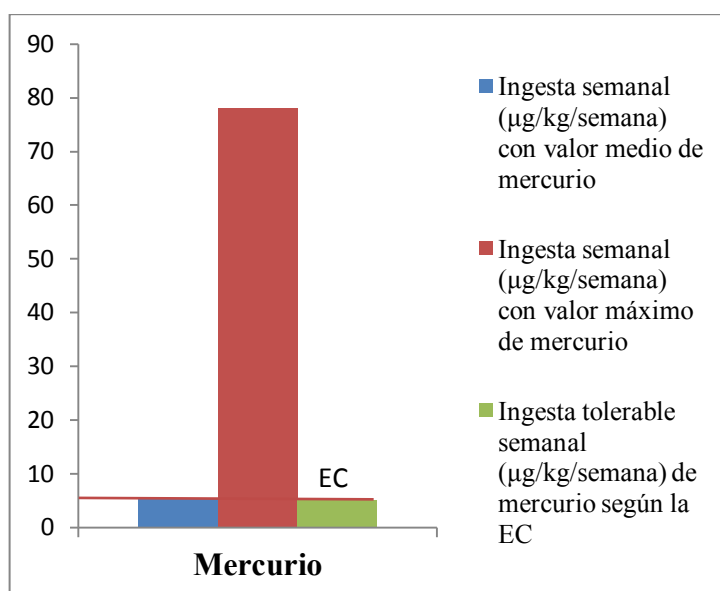
La madre con el nivel más alto de mercurio en leche corresponde a una mujer de 38 años con normopeso, con dos hijos, ama de casa que en el pasado había trabajado en invernaderos, residente en la zona industrial/minera, con consumo de pescado semanal y un hijo lactante de 6 meses.





**Figura 38.** Niveles de mercurio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

Según la EC (Comisión Europea) (SCOOP, 2004), la ingesta tolerable semanal de mercurio es de  $5 \mu\text{g/kg/semana}$ . Considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de  $800 \text{ ml/día}$  por lactante y un peso corporal del niño de  $6 \text{ kg}$ , según las gráficas de crecimiento de la OMS, la ingesta diaria (DI) tendría el siguiente valor, (DI) ( $\mu\text{g/kg}$  de peso corporal/día) =  $[\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración mercurio } (\mu\text{g/l})] / \text{peso corporal infantil (kg)}$ , y obtendríamos la dosis semanal multiplicando la DI x 7. Usando el nivel medio de mercurio en leche materna, la ingesta semanal sería de  $5,2 \mu\text{g/kg/semana}$  por encima ligeramente del nivel recomendado y usando el nivel máximo de mercurio encontrado en leche la ingesta semanal sería de  $78,02 \mu\text{g/kg/semana}$  que superaría los niveles recomendados.



**Figura 39.** Ingesta semanal ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ), usando la media y el valor máximo de mercurio en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la EC (Comisión Europea) ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ).

### 5.3.1 Características de la madre

La **edad** materna no se correlacionó con los niveles de mercurio en leche en concordancia con algunos trabajos (Drasch et al., 1998; Yalçin et al. 2010; García-Esquinas et al., 2011). Probablemente debido a la bioacumulación, algunos estudios encontraron una posible correlación positiva entre el nivel de mercurio en leche materna y la edad de la madre (Ling-Chu., et al., 2005; Gaxiola-Robles et al., 2013), sin embargo otros afirman lo contrario, es decir, la existencia de una correlación negativa (Ramírez et al., 2000; LaKind et al., 2001; Dorea, 2004). Tampoco el **peso** materno ni la **talla** ni el **IMC** (Índice de Masa Corporal) obtuvieron correlación alguna coincidiendo con un estudio realizado en Turquía (Yalçin et al. 2010). Gundacker et al. (2002) encontraron aumento en los niveles de mercurio en leche de mujeres de menos de 60 kilogramos.

Con respecto al número de hijos, no hallamos ninguna correlación entre la **paridad** y los niveles de mercurio en leche materna coincidiendo con lo observado en otros trabajos (Sikorski 1989; Frkovic et al. 1997; Ursinyova & Massanova, 2005; Yalçin et al. 2010; García-Esquinas et al., 2011;). Gaxiola-Robles et al. (2013), encontraron una correlación positiva entre el número de gestaciones y los niveles de mercurio en leche materna.

En consonancia con lo publicado en los estudios llevados a cabo en Eslovaquia (Ursinyova & Massanova, 2005) y España (Llobet et al., 2006), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de mercurio en leche materna en función del **lugar de residencia** de las mujeres. Otros autores sí hallaron diferencias y por tanto aumento de los niveles de mercurio en leche de madres residentes en zonas industrializadas en comparación con las que residían en zonas rurales y/o urbanas (Sternowsky & Wessolowski, 1985; Guidi et al., 1992; Gundacker et al., 2002).

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de mercurio en leche de mujeres según su nivel de estudios, de acuerdo con otro estudio realizado en Madrid (García-Esquinas et al., 2011). Tampoco encontramos tales diferencias significativas en los niveles de mercurio en leche en relación a la ocupación de la madres como afirmaban otros autores (Yalçin et al., 2010; García-Esquinas et al., 2011; Gaxiola-Robles et al., 2013).

Los **meses de lactancia materna incluyendo los meses de lactancia en hijos anteriores** no se correlacionaron con los niveles de mercurio en leche materna de acuerdo con lo encontrado por García-Esquinas et al. (2011). Sin embargo, otros autores observaron que a más meses de lactancia materna menos niveles de mercurio en la leche de esas madres (Ramírez et al., 2000; Yalçin et al., 2010; Gaxiola-Robles et al., 2013).

### 5.3.2 Características del niño

No encontramos una correlación estadísticamente significativa de los niveles de mercurio en leche materna con la **edad**, el **sexo** y el **peso** al nacer del niño. Esto concuerda con los resultados publicados respecto al peso (Ursinyova M & Massanova V, 2005; Yalçin et al. 2010) y al sexo del niño (Ursinyova & Massanova, 2005). Algunos autores encontraron que la concentración de mercurio en calostro es mayor que en leche madura (Drasch et al., 1998; Drexler & Schaller, 1998), ello probablemente se deba al alto contenido en proteínas del calostro que serían muy afines a este metal (Schramel et al., 1988). En el presente trabajo, todas las muestras eran únicas y de leche madura por lo que tal correlación no fue realizada.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de mercurio en leche de mujeres que daban a sus hijos lactancia materna exclusiva respecto a las que no, coincidiendo con otro trabajo realizado también en España (García-Esquinas et al., 2011). En relación a la **duración de la lactancia**, Yalçin et al. (2010)

encontraron menores niveles de mercurio en la leche de madres con más meses de lactancia, lo que no fue estadísticamente significativo en el presente trabajo. La **prematuridad** no pudo ser analizada ya que sólo un niño prematuro formó parte de la muestra. Algunos autores sí lo correlacionaron positivamente con los niveles de mercurio en leche (Gundacker et al., 2002) y otros, sin embargo, no encontraron correlación alguna (Yalçın et al. 2010).

### 5.3.3 Alimentación de la madre

A pesar de que la ingesta de **pescado** se considera la principal fuente de mercurio de origen no laboral, no encontramos diferencias significativas en los niveles de mercurio en leche de mujeres con alto consumo de **pescado** en general, **marisco** o **túnicos**. Estos resultados coinciden con lo publicado por García-Esquinas et al. (2011) y Gundacker et al. (2002), probablemente por la homogeneidad en el consumo de la muestra o por el bajo paso a leche materna del mercurio orgánico presente en el pescado (Solomon & Weiss, 2002). El porqué se hallaron niveles más bajos de mercurio en mujeres con alto consumo de pescado en otro estudio realizado en España (Diez et al., 2009) también podrían ser explicadas por las razones anteriormente expuestas. Gaxiola-Robles et al. (2013) no encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de mercurio presente en la leche materna y el consumo materno de pescado, pero si halló menores niveles de mercurio en leche y el consumo materno de marisco, resultado que explicaban, por el alto contenido de selenio de algunos mariscos que podría modificar el metabolismo y transporte celular del mercurio, disminuyendo los niveles del mismo. Otros autores, sí encontraron mayores niveles de mercurio en madres con alto consumo de pescado (Drexler & Schaller, 1998; Al-Saleh et al., 2003; Chien et al., 2006; Kim et al., 2006;) y en concreto con el pescado azul (Burger et al., 2009).

No hallamos diferencias significativas entre la dieta y los niveles de mercurio en leche materna. En relación a los **lácteos**, Gaxiola-Robles et al. (2013) no encontraron diferencias en los niveles de mercurio en leche de las mujeres consumidoras de lácteos, y al igual que en nuestra región, donde el consumo de leche es preferentemente de origen bovino, la explicación podría tener relación con el hecho de que estos rumiantes desmetilan el mercurio disminuyendo por tanto los niveles de dicho metal (Mata et al., 2003; Ortega-García et al., 2005). Gundacker et al. (2002) evidenciaron aumento de los niveles de mercurio en la leche de las madres que consumían altas cantidades de cereales.

No hallamos diferencias significativas entre los niveles de mercurio en leche según el consumo ó no de **suplementos vitamínicos** y de **hierro**, acorde con los resultados de Yalçin et al. (2010). Sin embargo, algunos estudios han encontrado aumento de los niveles de mercurio en leche de las madres que consumían suplementos vitamínicos por parte respecto de las que no (Gundacker et al., 2002; Chien et al., 2006;). Abardin et al. (1997), relacionaron la ingesta de vitamina E con la disminución en la toxicidad del mercurio.

#### 5.3.4 Hábitos de la madre

No encontramos mayores niveles de mercurio en mujeres **fumadoras** como se recogen en otros trabajos (García-Esquinas et al., 2011). Se ha descrito un aumento del mercurio en madres no fumadoras en comparación con fumadoras pasivas, esto podría explicarse porque el citocromo P450 (CYP) se activaría por pequeñas concentraciones de alguna sustancia presente en el humo del tabaco activando a su vez la respuesta de la enzima glutatión, disminuyendo así los niveles de mercurio (Ramesh et al., 2008; Tollefson et al., 2010; Xavier et al., 2011).

#### 5.3.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El mercurio solo se correlacionó positivamente con el arsénico ( $r_s=0,286$  y  $p=0,044$ ), de modo que a mayor concentración de mercurio en leche materna mayor es la concentración de arsénico. Yalçin et al. (2010) hallaron una correlación negativa entre los niveles de selenio y los de mercurio en leche materna.

### 5.4 COBRE

En este estudio, la media de las 50 muestras analizadas de leche materna fue de 368,5  $\mu\text{g/l}$ , con un valor mínimo de 0,93  $\mu\text{g/l}$  y máximo de 1217,6  $\mu\text{g/l}$ . El cobre fue detectado en el total de las muestras analizadas (100%). Si comparamos con las cifras de otros estudios (tabla 67) también realizadas en leche materna, los niveles de cobre en nuestras muestras son más altos que en la mayoría de los trabajos, publicadas cuyas muestras proceden de mujeres de Polonia (Wasowicz, 2001, Winiarska-Mieczan, 2014), Suecia (Björklund et al., 2012), Portugal (Almeida et al., 2008), Italia (Abballe et al., 2008) y Arabia Saudí (Al-Saleh et al., 2003), sin embargo la media de la concentración de cobre en nuestro estudio es inferior a los encontrados en Nigeria (Adesiyun et al.,

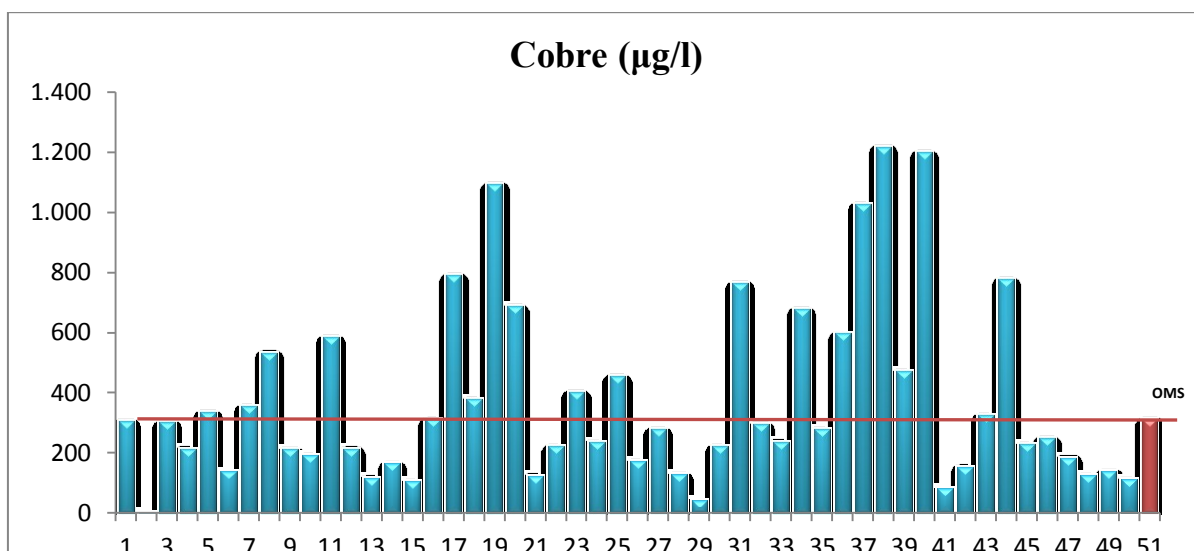
2011) y Grecia (Leotsinidis et al., 2005). Los resultados de los estudios más representativos se muestran en la tabla 67.

**Tabla 67.** Niveles de cobre ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Cobre		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
Nigeria	830		Adesiyen et al., 2011
Grecia	380		Leotsinidis et al., 2005
España	368,5	0,93-1217,6	Presente estudio
Portugal		330-970	Almeida et al., 2008
Suecia		320-670	Björklund et al., 2012
Polonia		30-460	Winiarska-Mieczan, 2014
Italia	350-420		Abballe et al., 2008
Arabia Saudí	310		Al-Saleh et al., 2003

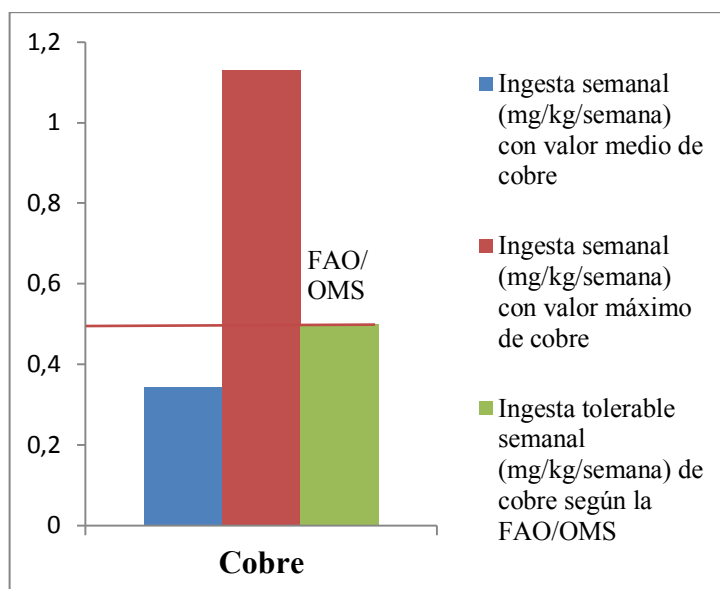
La OMS estableció como niveles aceptables de cobre en leche materna de 180 a 310  $\mu\text{g/l}$  (WHO, 1989), por encima de los cuales se consideran tóxicos. De las 50 muestras analizadas, todas contenían cobre en niveles detectables, y de estos 18 (36% de los casos), superaban el nivel máximo de la OMS como podemos observar en la figura 40.

Las madres con los niveles más altos de cobre en leche corresponden a mujeres de más de 35 años con normopeso, multíparas, residentes en su mayoría en la zona agrícola, con consumo de fruta a diario y patatas semanal e ingesta de vitaminas sólo en el embarazo.



**Figura 40.** Niveles de cobre (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna

Según la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud) (Joint FAO/WHO), la ingesta tolerable semanal de cobre es de 0,5 mg/kg/semana. Considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante y un peso corporal del niño de 6 kg, según las gráficas de crecimiento de la OMS, la ingesta diaria (DI) tendría el siguiente valor,  $DI (\mu\text{g}/\text{kg de peso corporal}/\text{día}) = [\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración cobre } (\mu\text{g}/\text{l})]/\text{peso corporal infantil (kg)}$ , y la dosis semanal se obtendría multiplicando la DI x 7. Usando el nivel medio de cobre en leche materna, la ingesta semanal sería de 0,343 mg/kg/semana, menor al nivel recomendado y usando el nivel máximo de cobre encontrado en leche, la ingesta semanal sería de 1,13 mg/kg/semana que superaría los niveles recomendados.



**Figura 41.** Ingesta semanal (mg/kg/semana), usando la media y el valor máximo de cobre en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la FAO/OMS (mg/kg/semana).

#### 5.4.1 Características de la madre

La **edad** de la madre se correlacionó positiva y significativamente con las concentraciones de cobre en leche, lo que coincide con la mayoría de publicaciones (Feeley et al., 1983; Neville et al., 1984; Coni et al., 1990; Al-Othman et al., 1996; Silvestre et al., 2000; Leotsinidis et al., 2005; Khagnani et al., 2010; Maru et al., 2013). Otros autores defienden que el cobre es más alto en leche materna de madres más añosas (FrKovic et al., 1996; Picciano, 1998; Honda et al., 2003; Winiarska-Mieczan, 2014). Al igual que en los trabajos de Maru et al. (2013), Yoshinaga et al. (1991), Khagnani et al. (2010) y Neville et al. (1984), tampoco se correlacionaron los niveles de este metal con el **peso** o el **IMC (Índice de Masa Corporal)** de la madre. Algunos autores encontraron que el IMC se correlacionaba positivamente con el nivel de cobre en leche materna (Arnaud & Favier, 1995) y otros que la ganancia de peso materno se correlacionaba positivamente con las concentraciones de cobre en leche materna (Leotsinidis et al., 2005).

Mientras que la mayoría de estudios, incluido el presente, no encontraron correlación entre los niveles de cobre en leche materna y la **paridad** (Feeley et al., 1983; Neville et al., 1988; Yoshinaga et al., 1991; Robberecht et al., 1995; Al-Othman et al., 1996; Silvestre et al., 2000; Dhonukshe-Rutten et al., 2005), algunos autores sí lo



hicieron, de modo que a más número de hijos, encontraron mayores concentraciones de cobre en leche materna (Picciano & Guthrie 1976; Arnaud & Favier, 1995).

El **nivel de estudios** y la **ocupación** no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cobre en leche coincidiendo con otros autores (Leotsinidis et al., 2005).

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cobre en leche dependiendo del **lugar de residencia materno**, coincidiendo con varias publicaciones (Prinsloo et al., 1970; Finley et al., 1985; Dhonukshe-Rutten et al., 2005; Leotsinidis et al., 2005). Otros autores encontraron un aumento del cobre en leche materna de las mujeres residentes en zonas urbanas en comparación con las residentes en regiones rurales (Maru et al., 2013). Domellöf et al. (2004) observaron un aumento estadísticamente significativo en las concentraciones de cobre en leche materna entre las mujeres residentes en Honduras en comparación con las de Suecia. En el presente trabajo se advierte, a pesar de no ser estadísticamente significativo, probablemente por el pequeño tamaño muestral, que el nivel de mercurio más alto en leche materna del total de la muestra se encuentra en leche de mujeres residentes en la zona agrícola, esto apoya la idea de que el cobre al ser usado como pesticida y fungicida principalmente (Epstein & Bassein, 2001), se encontraría elevado en zonas agrícolas.

#### 5.4.2 Características del niño

La **edad** del niño no se correlacionó con los niveles de cobre, pero sí lo hizo con el **peso actual** del bebé. De esta manera, a mayor peso del niño, menos nivel de cobre en leche materna, probablemente debido a que el metal se va liberando a lo largo de la lactancia e incorporándose al niño (Dorea, 2000).

El contenido de cobre depende de la etapa de la lactancia (Almeida et al., 2008), así la concentración en cobre es mayor en el calostro en comparación con la leche madura (Arnaud & Favier et al., 1995; Dorea, 2000; Wasowicz, et al. 2001), lo que podría explicarse porque la mayoría del cobre se encuentra unido a la fracción proteica de la leche que es más numerosa en el calostro y en los primeros seis meses de lactancia (Winiarska-Mieczan, 2014). Un estudio (Rydzewska & Król, 1996) reveló que en el puerperio aumenta el zinc y disminuye el cobre en el calostro. Los bebés nacen con reserva hepática de cobre pero a partir de los seis meses ésta se agota, por lo que podría haber déficit de cobre si no hay una ingesta adecuada (Donangelo et al., 1993). Además

en leche materna la biodisponibilidad es muy alta en comparación con la leche de fórmula y un bajo contenido de cobre es necesario para proporcionar propiedades bacteriostáticas a la leche materna (Borkow & Gabbay, 2005). Otros autores defienden que el nivel de cobre aumenta en la leche madura (Leotsinidis et al., 2005). No parece que haya diferencias entre la cantidad de cobre del principio y final de la toma, ni entre la mañana y la noche (Rajalakshmi & Srikantia, 1980; Clemente et al., 1982; Feeley et al., 1983; Krebs et al., 1985; Lamounier et al., 1989; Krebs et al., 1994), ni tampoco entre ambas mamas (Silvestre et al., 2000), aunque sí hay autores que encontraron un aumento del cobre por la mañana (Picciano & Guthrie, 1976). Las muestras recogidas en esta tesis corresponden a una sola muestra de leche madura por lo que estas cuestiones no han sido analizadas.

#### 5.4.3 Alimentación de la madre

Al igual que en el presente trabajo, distintos autores no han encontrado diferencias significativas en los niveles de cobre dependiendo de la **dieta** materna (Vuori et al., 1980; Lönnerdal, 1986) ni tampoco entre el estado mineral de la paciente y el contenido de cobre en leche materna (Domellöf et al., 2004) o el aporte de **vitaminas** y **hierro** (Feeley et al., 1983; Silvestre et al., 2000; Leotsinidis et al., 2005;). La deficiencia de cobre parece correlacionarse con la dieta escasa en estos metales en mujeres jóvenes (Szymelfejnik et al., 2008). Sin embargo, se encontraron mayores niveles de cobre en leche de mujeres con alto consumo de frutas y patatas en una investigación llevado a cabo en Grecia (Leotsinidis et al., 2005). Al igual que en este estudio, no hubieron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cobre en leche materna de madres con consumo de **pescado, carne, lácteos o verduras** (Leotsinidis et al., 2005). Otros estudios tampoco observaron diferencias significativamente estadísticas en los niveles de cobre en leche materna entre las madres vegetarianas y las no vegetarianas (Prinsloo et al., 1970; Finley et al., 1985; Maru et al., 2013).

#### 5.4.4 Hábitos de la madre

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cobre en leche en relación al **hábito tabáquico** o consumo de **alcohol** materno, resultados que concuerdan con los de otros trabajos (Dorea, 2000). Leotsinidis et al

(2005) encontraron que los niveles de cobre en no fumadoras era mayor que en las fumadoras y que no existía correlación con el consumo de alcohol.

#### 5.4.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El cobre se correlacionó positivamente con el selenio ( $r_s=0,332$  y  $p=0,018$ ) y con el hierro ( $r_s=0,417$  y  $p=0,003$ ). Sin embargo, Rydzewska & Król (1996) encontraron una correlación positiva entre el cobre y el zinc. La baja carga materna de zinc aumenta los niveles de cobre en leche por aumento de los transportadores de cobre en glándula mamaria y alteración en su localización, se cree que el aumento del cobre afecta a la secreción de prolactina y este aumento sea la causa de tal efecto en los transportadores (Lönnerdal, 2007).

#### 5.5 ZINC

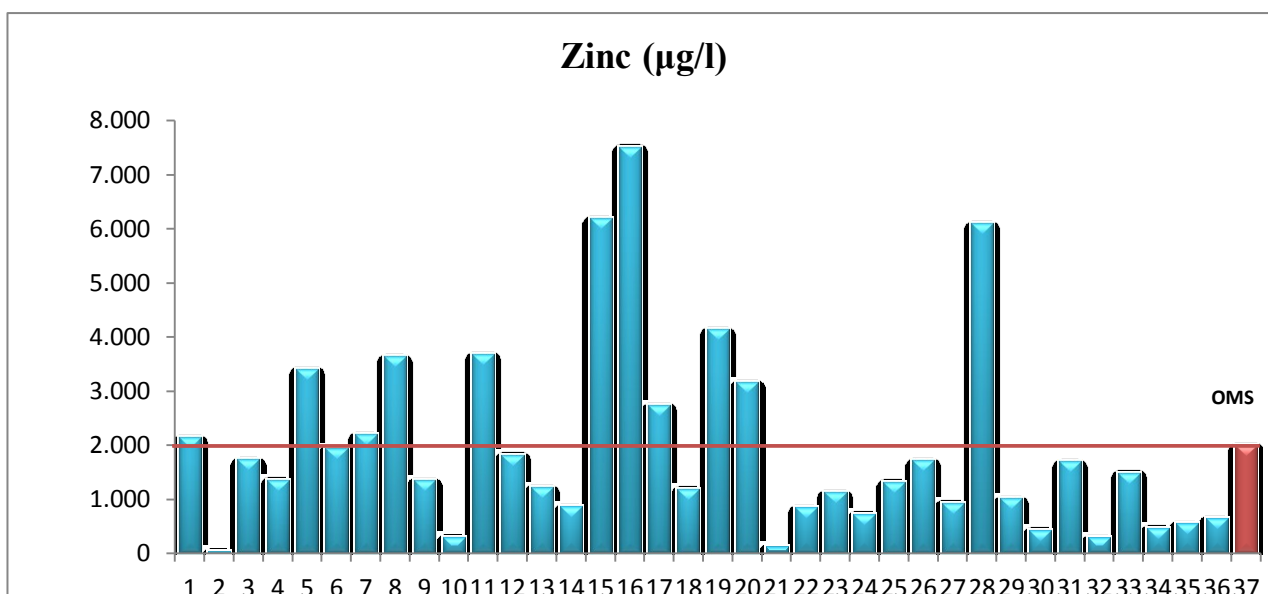
La media del zinc en la leche de las madres de este estudio fue de 1.402,6  $\mu\text{g/l}$  y un rango de 0-7511,1  $\mu\text{g/l}$  (WHO, 1989). Del total de las muestras ( $n=50$ ), fue detectado en 36 mujeres (72%). Si comparamos con las cifras de otros estudios, en éste, los niveles medios de zinc fueron mayores a los encontrados en otros estudios como el llevado a cabo en Santiago de Chile (Castro et al., 2014), Arica de Chile (Castro et al., 2014), Suecia (Björklund et al., 2012), Portugal (Almeida et al., 2008), Italia (Abballe et al., 2008) y otros como puede observarse en la tabla 68, pero menores a los hallados en Polonia (Winiarska-Mieczan, 2014).

**Tabla 68.** Niveles de zinc ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Zinc		Bibliografía
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	
Polonia		40-8.160	Winiarska-Mieczan, 2014
España	1.402,6	0-7.511,1	Presente estudio
Suecia		1.240-5.710	Björklund et al., 2012
Portugal		390-5.090	Almeida et al., 2008
Italia		700-900	Abballe et al., 2008
Nigeria	700		Adesiyan et al., 2011
Grecia	490		Leotsinidis et al., 2005

Para la OMS, el nivel de zinc tolerable tiene un rango de 700-2000  $\mu\text{g/l}$ , por encima del cual se considera tóxico (WHO, 1989). Del total de las muestras, se encontraron niveles detectables de zinc en 36 (72% de los casos), de las cuales, 11 (30,5% de los casos) tuvieron niveles superiores al nivel máximo propuesto por la OMS como se observa en la figura 42.

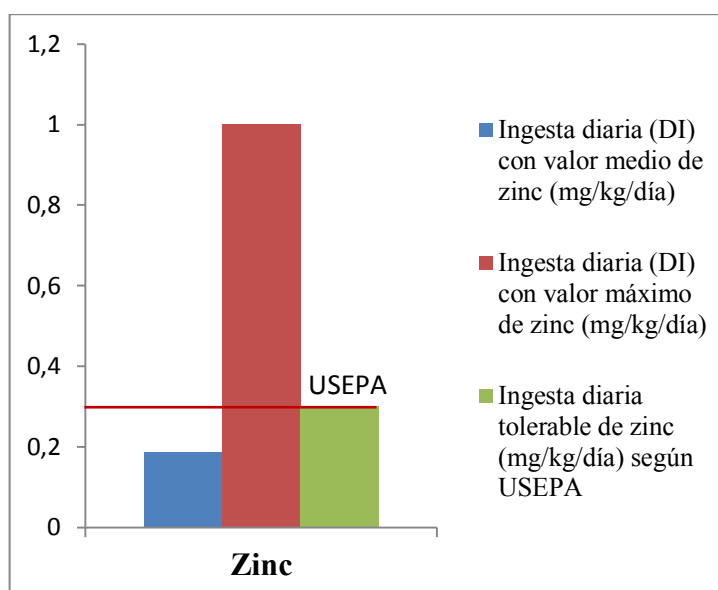
Las madres con los niveles más altos de zinc en leche corresponden a mujeres con edades comprendidas entre 26 y 35 años y normopeso, todas residentes en la zona industrial/minera, con lactancias materna prolongada (más de 20 meses) excepto una madre con tan sólo un mes de lactancia con consumo de vitaminas sólo en embarazo.



**Figura 42.** Niveles de zinc ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

En este estudio, la ingesta diaria (DI) de zinc a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante durante los primeros seis meses de vida y un peso corporal del niño de 6 kg, según las gráficas de crecimiento de la OMS. Teniendo en cuenta estos parámetros y usando el nivel medio de zinc en leche materna, la ingesta diaria sería de 0,186 mg/kg de peso corporal/día, menor al nivel recomendado y usando el nivel máximo de zinc encontrado en leche, la ingesta diaria sería de 1,0 mg/kg de peso corporal/día que

superaría el nivel establecido por la USEPA (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) de 0,3 mg/kg/día como puede observarse en la figura 43.



**Figura 43.** Ingesta diaria de zinc (mg/kg/día) usando la media y el valor máximo de zinc de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la USEPA (mg/kg/día).

### 5.5.1 Características de la madre

Tal y como describen la mayoría de autores (Dhonukshe-Rutten et al., 2005; Leotsinidis et al., 2005; Severi et al., 2013; Khaghani et al., 2010; Maru et al., 2013), no apreciamos correlaciones significativas entre el nivel de zinc y la **edad** materna, **peso** materno ni tampoco con el **IMC** (Leotsinidis et al., 2005). Otros estudios encontraron una correlación positiva entre los niveles de zinc en leche y la edad materna (Picciano, 1998; Al-Awadi & Srikumar, 2000, Silvestre et al., 2000; Honda et al., 2003; Winiarska-Mieczan, 2014). Maru et al. (2013) y Khaghani et al. (2010) no encontraron correlación alguna entre el peso y los niveles de zinc en leche materna (Khaghani et al., 2010; Maru et al., 2013). Otros autores detectaron un aumento del zinc en mujeres con ganancia de peso tras el embarazo (Leotsinidis et al., 2005).

A mayor **tiempo de lactancia** hemos detectado una mayor concentración de zinc. Esta correlación fue también encontrado por Domellöf et al. (2004), donde madres de Honduras con lactancia materna prolongada y baja ingesta de zinc presentaban altas

concentraciones de zinc en leche a pesar de tener bajos niveles plasmáticos de dicho oligoelemento (Domellöf et al., 2004). Por el contrario, la mayoría de estudios parecen estar en contraposición con esta correlación (Keen et al., 1981; Fransson & Lönnerdal, 1982; Dewey & Lönnerdal, 1983; Casey et al., 1985; Krachler et al., 1998; Lönnerdal, 2007) en los cuales, los niveles de zinc disminuyen a medida que avanza la lactancia, esto es debido en gran parte a la disminución de proteínas y ligandos de la leche más madura (Rossipal et al., 2000). Los altos niveles medios de zinc encontrados en la muestra del presente trabajo, podrían explicar una hiperzincemia en la población, y por tanto mayores concentraciones de zinc en leche materna, sin embargo, los estudios al respecto nos dicen que la carga materna de oligoelementos como el zinc, cobre o hierro no parece repercutir en los niveles de estos en leche materna (Rached de Paolil et al., 2004; Hannan et al., 2009), debido, a que el paso a glándula mamaria es realizado por transportadores localizados en el epitelio de la glándula mamaria y no por difusión pasiva (Domellof et al., 2004 Almeida et al., 2008). Además, los niveles de zinc en leche materna son mayores a los encontrados en suero durante los primeros meses de lactancia (Lönerdal, 2007).

A mayor **número de gestaciones** encontramos un mayor nivel de zinc, lo que concuerda con otros autores (Silvestre et al., 2000; Honda et al., 2003). Leotsinidis et al. (2005) no hallaron tal correlación.

Los años que las mujeres viven en la **zona industrial/minera** se correlacionan negativamente con el nivel de zinc en leche materna, de manera que a más años viviendo en esta área menor nivel de zinc en leche materna. Por lo anteriormente expuesto, es posible que a pesar de un exceso de zinc en el área, los niveles en leche materna sean pequeños puesto que el paso a leche está regulado adaptándose a las necesidades del niño. Factores hormonales y de otros tipos aún desconocidos, parecen influir en el paso de zinc a leche materna, quizás aquí pudiera estar la explicación a estos hallazgos (Severi et al., 2013). A pesar de no ser una correlación estadísticamente significativa, el nivel más alto de zinc encontrado en este estudio pertenece a una mujer residente en la zona industrial/minera, lo que concuerda con el hecho de que en esta zona las extracciones de dicho metal han sido muy elevadas, así como la producción del mismo por la empresa Española del Zinc. Leotsinidis et al., 2005 tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al lugar de residencia de la madre (Leotsinidis et al., 2005).

De acuerdo con lo publicado por otros autores (Leotsinidis et al., 2005; Khagnani et al., 2010), la **ocupación** y los **niveles de estudios** de la madre no afectaron significativamente a los niveles de zinc en leche materna.

### 5.5.2 Características del niño

La **edad** del bebé se correlacionó negativa y significativamente con la concentración de zinc. Estos resultados coinciden con lo hallado en otros estudios donde el zinc es mayor en los primeros seis meses de lactancia (Winiarska-Mieczan, 2014) y en el calostro (Arnaud & Favier et al., 1995; Chierici et al., 1999; Dorea, 2000; Lönnerdal, 2000; Turan et al., 2001; Wasowicz, et al. 2001; Hunt et al., 2005; Leotsinidis et al., 2005;) disminuyendo en edades más tardías (Winiarska-Mieczan, 2014). El contenido de zinc por tanto, depende de la etapa de la lactancia (Almeida et al., 2008; Winiarska-Mieczan, 2014). Un estudio reveló que en el puerperio aumenta el zinc y disminuye el cobre en el calostro (Rydzewska & Król, 1996). Existe un condicionamiento genético en la concentración de los distintos metales según el momento de la lactancia (Björklund et al., 2012), los neonatos tienen una demanda más alta y por otro lado, la mayoría del zinc se encuentra unido a proteínas de la leche, más numerosas en el calostro, lo que podría explicar en parte este hallazgo (Dorea, 2000).

Algunos autores estudiaron la influencia del tipo de parto en los niveles de zinc con resultados dispares, Leotsinidis et al. (2005) encontraron mayores niveles de zinc en mujeres con parto vaginal en comparación con los nacidos por cesárea y Honda et al. (2003) no observaron tal correlación.

### 5.5.3 Alimentación de la madre

Al igual que muchos autores, en nuestro estudio la **dieta** materna analizada no influyó en los niveles de zinc en leche materna con diferencias estadísticamente significativas (Vuori et al., 1980; Lönnerdal, 1986; Moser et al., 1988; Dhonukshe-Rutten et al., 2005; Hannan et al., 2009; Krebs et al., 2012; Maru et al., 2013;). Leotsinidis et al. (2005), hallaron un aumento en los niveles de zinc asociado con un alto consumo de fruta pero no con el resto de alimentos como pescado, carne, patatas o lácteos. Algunos trabajos tampoco han encontrado diferencias en los niveles de zinc en leche dependiendo del estado mineral de la paciente (Feeley et al., 1983; Silvestre et al., 2000; Domellöf et al., 2004; Leotsinidis et al., 2005).

Krebs et al (1985), demostraron que los niveles de zinc en leche materna aumentaban tras la toma de **suplementos** de zinc y Szymelfejnik et al. (2008) y Bojar et al. (2008) relacionaron la deficiencia de zinc con la dieta escasa de estos metales en mujeres polacas. Tampoco la suplementación con hierro tuvo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de zinc de la leche materna de acuerdo con lo revisado (Leotsinidis et al., 2005).

#### **5.5.4 Hábitos de la madre**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de zinc en leche materna en relación al consumo de **tabaco** ni al consumo de **alcohol** de las madres participantes. Leotsinidis et al. (2005) tampoco encontraron tales diferencias.

#### **5.5.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos**

En cuanto al zinc, se aprecia una correlación negativa y significativa con el nivel de níquel ( $r_s = -0,337$ ;  $p = 0,017$ ). En la bibliografía se encuentran otras correlaciones negativas entre zinc y arsénico (Björklund et al., 2012), entre zinc y selenio (Björklund et al., 2012; Almeida et al., 2008; Perrone et al., 1994) y entre zinc y cobre (Rydzewska & Król, 1996). Como apuntábamos anteriormente la baja carga materna de zinc aumenta el nivel de cobre en leche de la madre (Lönnerdal, 2007).

### **5.6 ARSÉNICO**

La media de arsénico encontrado en el total de las muestras de leche materna fue de 0,868  $\mu\text{g/l}$ , con un valor máximo de 15,37  $\mu\text{g/l}$  y mínimo de 0,00  $\mu\text{g/l}$ . De las 50 muestras analizadas, el arsénico fue detectado en 6 muestras (12%). Si comparamos con las cifras de otros estudios también realizados en leche materna las medias del presente trabajo son más elevadas que la mayoría de las encontradas en la literatura revisada, como se puede apreciar en la tabla 69.

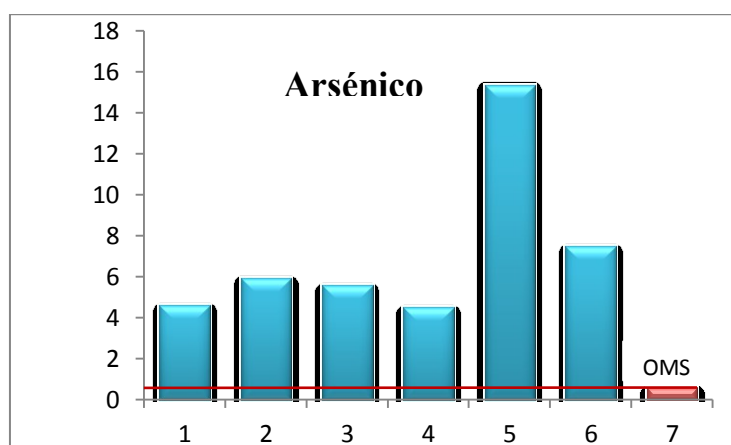


**Tabla 69.** Niveles de arsénico ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

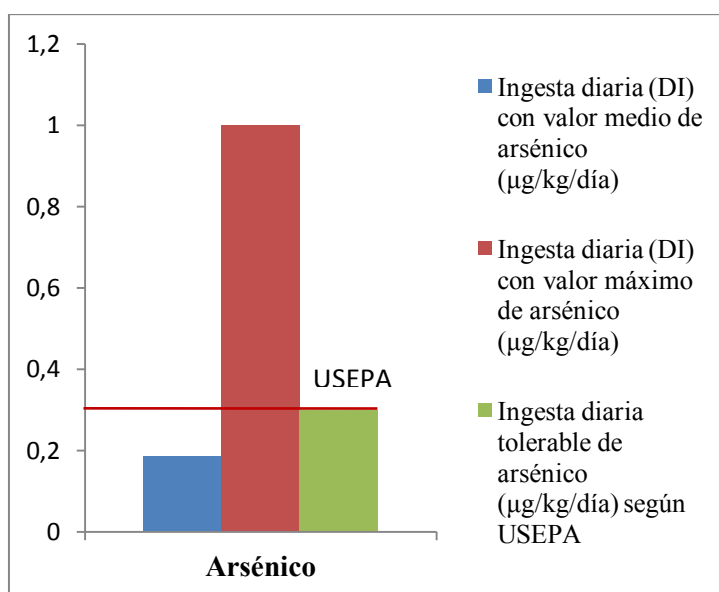
País	Arsénico		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
España	0,86	0-15,37	Presente estudio
Guatemala	0,29		Parr et al., 1991
Suecia	0,55		Parr et al., 1991
Zaire	0,26		Parr et al., 1991
Turquía	0		Gürbay et al., 2012
Argentina		0,83-7,6	Concha et al., 1998
Suecia	0,55	0,041-4,6	Matos et al., 2014
Portugal		0,24-18,9	Sternowsky et al., 2012

La OMS sugiere como límite máximo permitido  $0,6 \mu\text{g/l}$  (WHO, 1989). De las muestras analizadas que contenían niveles de arsénico detectables, todas superaban el límite máximo establecido por la OMS (12% del total de las muestras) (véase figura 44).

La madre con el nivel más alto de arsénico en leche corresponde a una mujer de 36 años con normopeso, primípara, que trabaja fuera de casa, residente en la zona industrial/minera, con consumo de pescado semanal, fumadora y con un hijo lactante de 1 mes.

**Figura 44.** Niveles de arsénico ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

Según la EFSA (Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria), la exposición global de arsénico inorgánico en la dieta, supone un margen de exposición (MOE) pequeño o inexistente y retiró el umbral inicial. Sin embargo, la USEPA (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) si mantuvo el nivel inicial de 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  como dosis máxima tolerable. La ingesta diaria (DI) de zinc a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante y un peso corporal del niño de 6 kg, según las gráficas de crecimiento de la OMS. Teniendo en cuenta estos parámetros y el valor medio y máximo del arsénico de todas las muestras, se encontró una ingesta diaria de 0,186  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal/día, cifra menor a la recomendada y 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal/día respectivamente, que supera el nivel recomendado (figura 45).



**Figura 45.** Ingesta diaria de arsénico ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de arsénico de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la USEPA ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).

### 5.6.1 Características de la madre

La **edad** materna y la **paridad** no se correlacionaron con los niveles de arsénico en leche materna de acuerdo con otros autores (Matos et al., 2014).

En consonancia con los resultados de otros trabajos (Matos et al., 2014), a más **meses de lactancia** menor concentración de arsénico en leche materna. Los niveles de la mayoría de los tóxicos están elevados en los primeros días de la lactancia

probablemente por su fuerte unión a proteínas, muy abundantes en el calostro. A pesar de este hecho y de que los mecanismos de eliminación del arsénico a leche materna no están claros (Samanta et al., 2007), existe un efecto protector en el paso de este elemento por la glándula mamaria (Concha et al., 1998; Sternowsky et al., 2002; Gurbay et al., 2012; Chao et al., 2014). Fangström et al. (2008), encontraron una muy eficiente metilación del arsénico inorgánico ingerido en los lactantes.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de arsénico en leche materna dependiendo del **nivel de estudios** y la **ocupación** de la madre. Este resultado fue también el obtenido en otros estudios (Fangström et al., 2008; Islam et al., 2014).

Coincidiendo con otros autores (Robberecht et al., 1995, Chao et al., 2014), la concentración de arsénico es significativamente inferior en las madres que dieron **lactancia materna exclusiva** respecto a las madres que dieron lactancia mixta, esto concuerda con la idea de que el arsénico se va liberando en la leche y a más producción láctea y paso al bebé, menor concentración en leche materna.

### 5.6.2 Características del niño

La concentración de arsénico presentó en nuestro estudio una correlación negativa y significativa con el **peso al nacer**, de modo que a menor peso del bebé en el nacimiento, mayor concentración de arsénico en leche materna. La exposición a arsénico se asocia con bajo peso y baja longitud en niñas, no en niños, de 1,5-2 años de vida (Saha et al., 2012).

### 5.6.3 Alimentación de la madre

Los niveles de arsénico en leche materna de las mujeres de nuestra muestra fueron significativamente superiores en las **vegetarianas** que en aquellas que no lo son. Los cereales, las algas, el café, la cerveza, el arroz, las verduras y algunos pescados son la fuente alimentaria de arsénico (Flanagan et al., 2012), de esta manera es coherente pensar que en madres vegetarianas, los depósitos de arsénico son mayores y por tanto los niveles en leche. El arroz es el alimento que más concentraciones de este metal contiene bajo la forma inorgánica, que es la más tóxica (Signes-Pastor et al., 2015). Los niveles de arsénico en leche materna son más altos en aquellas mujeres que nunca

ingieren comida ecológica, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de arsénico en leche materna en relación al consumo o no de **pescado** ni **marisco**, al consumo de **verduras** o de **comida enlatada** de acuerdo a lo publicado por Chao et al. (2014). Según la OMS, los pescados, mariscos, carnes, aves de corral, productos lácteos y cereales también pueden ser fuentes alimentarias de arsénico, aunque la exposición a través de estos alimentos suele ser escasa (Flanagan et al., 2012). En el marisco, el arsénico está presente principalmente en su forma orgánica menos tóxica. Por el contrario, Björklund et al. (2012) encontraron un aumento de los niveles de arsénico estadísticamente significativo, en leche de madres con mayor consumo de pescado y Samanta et al. (2007) cuando había un mayor consumo de crustáceos.

No hallamos diferencias significativas en los niveles de arsénico en leche materna entre las madres que consumían o no **suplementos de vitaminas** coincidiendo con otros autores (Matos et al., 2014). La ingesta de ácido fólico permite la metilación del arsénico inorgánico (Islam et al., 2014) y la eliminación a través de la leche materna. La concentración media de arsénico en leche de madres que consumían **comida ecológica** fue mayor que en las que no la consumían, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Como se ha comentado, los estudios en relación a la comida ecológica son dispares, encontrando autores que defienden el menor nivel de tóxicos y mayor poder nutricional de los alimentos ecológicos (Barański et al., 2014), frente a los que no han encontrado estas diferencias (Györéné et al., 2006; Woodbury et al., 2014).

#### **5.6.4 Hábitos de la madre**

Con respecto al hábito de **fumar**, hallamos diferencias significativas en la concentración de arsénico en leche, entre las mujeres fumadoras y no fumadoras, siendo la concentración mayor en fumadoras. Es bien sabido que el tabaco contiene derivados del arsénico como sustancia irritante (Arain et al., 2014), por este motivo es coherente pensar que este hábito en la madre, aumentaría los niveles del tóxico en leche materna, Saad & Hassanien (2001) encontraron aumento del arsénico en muestras de pelo de personas fumadoras en comparación con las no fumadoras, Chao et al. (2014) no

encontraron diferencias significativas en los niveles de arsénico en leche materna con respecto al hábito tabáquico materno.

### 5.6.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El arsénico se correlacionó positivamente con cadmio ( $r_s=0,729$ ;  $p=0,000$ ), plomo ( $r_s=0,503$ ;  $p=0,000$ ), mercurio ( $r_s=0,305$ ;  $p=0,032$ ) y manganeso ( $r_s=0,524$ ;  $p=0,000$ ). Björklund et al., obtuvieron sin embargo una correlación negativa entre los niveles de zinc y arsénico de la leche materna (Björklund et al., 2012), esto podría explicarse por el hecho de que la ingestión de zinc incrementa la concentración de metaloproteínas que favorecen la detoxificación del arsénico (Roychowdhury et al., 2003). Castro et al. (2014) encontraron una correlación positiva entre hierro y arsénico. Por otro lado una alta ingesta de arsénico favorece la competición entre este y el selenio en enzimas selenio dependientes tales como la GPX, por lo que deficiencias de selenio incrementan la toxicidad del arsénico (Roychowdhury et al., 2003).

### 5.7 HIERRO

La concentración promedio de hierro detectado en el presente estudio fue de 679,1  $\mu\text{g/l}$ , rango de 0-7.205,8  $\mu\text{g/l}$ , niveles más altos que en la mayoría de las publicaciones como puede observarse en la tabla 70. Del total de las muestras, 33 (66%) contenían niveles de hierro detectables.

**Tabla 70.** Niveles de hierro ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

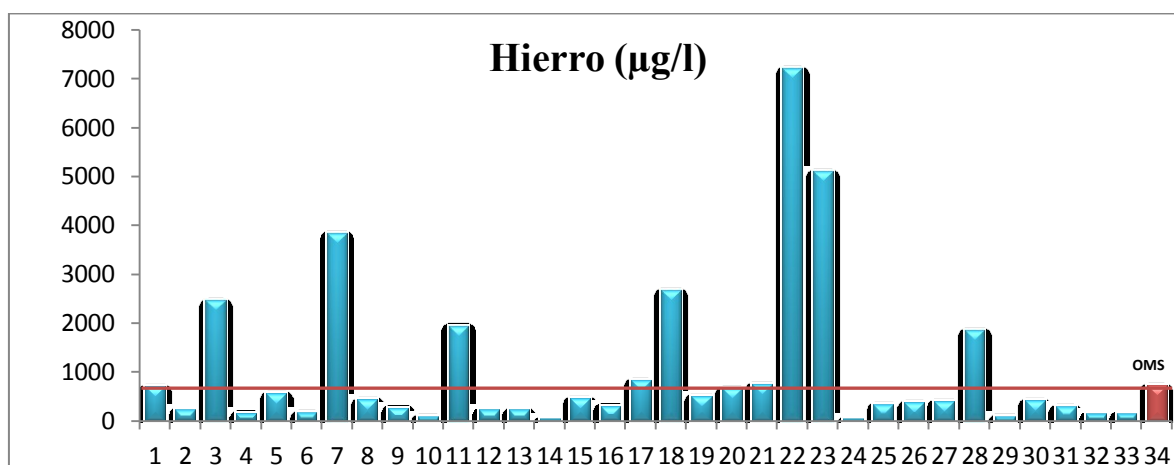
País	Hierro		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
Brasil	2700		Andrade et al., 2014
España	697	0-7.205,8	Presente estudio
Grecia	544		Leotsinidis et al., 2005
España	500		Silvestre et al., 2000
Etiopia	500 <sup>a</sup>		Maru et al., 2013
Vietnam	430		Nakamori et al., 2009

Suecia	339	135-794	Björklund et al., 2012
Etiopia	410 <sup>b</sup>		Maru et al., 2013

<sup>a</sup> zona rural; <sup>b</sup> zona urbana

La OMS establece como límite aceptable de hierro en leche materna 350-720 µg/l, por encima del cual se considera tóxico (WHO, 1989). En la siguiente figura se puede observar como de las 33 muestras con niveles detectables de hierro, 9 (27,7% de los casos), superaban el nivel máximo permitido por la OMS en leche materna, esto es, un 18% del total de la muestra (véase figura 46).

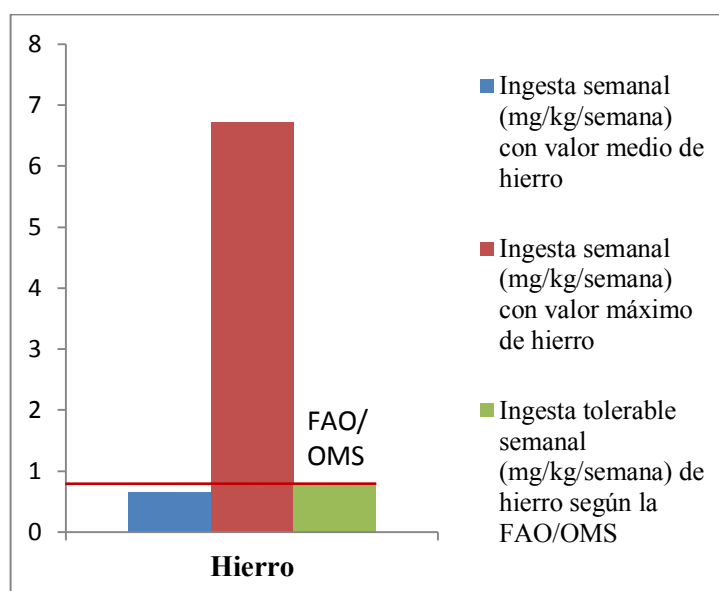
La madre con el nivel más alto de hierro en leche corresponde a una mujer de 37 años con normopeso, con dos hijos, ama de casa, residente en la zona agrícola, sin ingesta de suplementos de hierro y un hijo lactante de 24 meses.



**Figura 46.** Niveles de hierro (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna

Según la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud), la ingesta tolerable semanal de hierro es de 0,8 mg/kg/semana. Considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante y un peso corporal del niño de 6 kg, según las gráficas de crecimiento de la OMS, la ingesta diaria (DI) tendría el siguiente valor, DI (mg/kg de peso corporal/día) = [consumo de leche (l/día) × concentración hierro (mg/l)]/peso corporal infantil (kg); obtendríamos la dosis semanal multiplicando la DI x 7. Usando el nivel medio de hierro en leche materna, la ingesta semanal sería de 0,64 mg/kg/semana

cifra por debajo del nivel recomendado y usando el nivel máximo de hierro encontrado en leche la ingesta semanal sería de 6,72 mg/kg/semana que superaría los niveles recomendados.



**Figura 47.** Ingesta semanal (mg/kg/semana), usando la media y el valor máximo de hierro en leche materna de este estudio frente a la ingesta tolerable semanal según la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud) (mg/kg/semana).

### 5.7.1 Características de la madre

Coincidiendo con otros autores, no encontramos correlación entre la **edad** materna y los niveles de hierro en leche materna (Feeley et al., 1983; Neville et al., 1984; Coni et al., 1990; Silvestre et al., 2000 Maru et al., 2013), ni entre el **peso** materno y dicho metal en leche (Dhonukshe-Rutten et al., 2005; Leotsinidis et al., 2005; Maru et al., 2013). La **paridad** tampoco obtuvo ninguna correlación estadísticamente significativa en nuestro estudio, sin embargo, otros autores refieren un aumento del hierro en mujeres multíparas (Silvestre et al., 2000, Dhonukshe-Rutten et al., 2005). El lugar de residencia tampoco se correlacionó con los niveles de hierro en leche materna, resultado que coincide con los hallados por otros autores (Dhonukshe-Rutten et al., 2005).

### 5.7.2 Características del niño

La **edad** y el **peso** del niño no se correlacionaron con los niveles en leche de hierro, de acuerdo a lo publicado también por Leotsinidis et al. (Leotsinidis et al., 2005). Algunos estudios donde se analizó la influencia de la etapa de la lactancia en los niveles de hierro en leche, se observó aumento de los niveles de hierro en calostro (Arnaud & Favier et al., 1995; Chierici et al., 1999; Lönnerdal, 2000; Hunt et al., 2005; Leotsinidis et al., 2005). Además, los niveles de hierro pueden variar según la hora del día y según el momento de la toma, así es más elevado por la noche y al final de la toma (Picciano & Guthrie 1976; Vaughan et al., 1979; Feeley et al., 1983). Existen también diferencias entre ambos pechos, siendo mayor el nivel de hierro en el segundo pecho (Silvestre et al., 2000). El hierro en leche materna constituye aproximadamente el 20-30% del hierro sérico (Nakamori et al., 2009).

### 5.7.3 Alimentación de la madre

Al igual que muchos autores, la dieta materna analizada no influyó en los niveles de hierro en leche materna con diferencias estadísticamente significativas, como así encontraron otros autores (Dhonukshe-Rutten et al., 2005; Leotsinidis et al., 2005; Hannan et al., 2009; Maru et al., 2013). Probablemente porque al considerarse el hierro un elemento esencial para el bebé, las concentraciones en leche son independientes de la ingesta y del estado mineral de la madre (Murray et al., 1978; Celada et al., 1982; Feeley et al., 1983; Krebs et al., 1985; Dorea, 2000; Silvestre et al., 2000; Leotsinidis et al., 2005), asegurando así unos niveles óptimos al lactante.

Los niveles de hierro en leche materna fueron más altos en aquellas mujeres que nunca comen comida ecológica aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Como hemos comentado anteriormente la bibliografía actual presenta resultados contradictorios en relación a la menor presencia de sustancias tóxicas y mayor aporte nutricional de la comida ecológica (Barański et al., 2014) o los que defienden que tales diferencias no existieron (Györéné et al., 2006; Woodbury et al., 2014). En este estudio, coincidiendo con más publicaciones, no observamos diferencias significativas en el nivel de hierro en leche de madres que tomaban **suplementos de hierro** respecto a las que no tomaban (Feeley et al., 1983; Silvestre et al., 2000; Leotsinidis et al., 2005), al igual que tampoco entre las madres que tomaban **suplementos vitamínicos** respecto a las que no (Leotsinidis et al., 2005). En consonancia con lo observado por Dorea (2000), las madres **vegetarianas** no tenían diferencias significativas en los niveles de hierro de la leche materna.



#### 5.7.4 Hábitos de la madre

No encontramos diferencias significativas en los niveles de hierro en leche materna entre las madres que consumían **tabaco o alcohol** coincidiendo con otros autores (Leotsinidis et al., 2005).

#### 5.7.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El hierro se correlacionó positiva y significativamente con cobre ( $r_s=0,417$  y  $p=0,03$ ) y con manganeso ( $r_s=0,326$  y  $p=0,021$ ). Sin embargo, esto difiere de lo encontrado en otro estudio donde esta correlación entre hierro y cobre fue negativa (Mello-Neto et al., 2013). Castro et al. (2014) encontraron una correlación positiva entre el arsénico y el hierro.

### 5.8 ALUMINIO

Los niveles medios de aluminio en leche materna del presente estudio fueron de  $34,3 \pm 133 \mu\text{g/l}$  y rango  $0-882,4 \mu\text{g/l}$ . De las 50 muestras, 9 (18% del total de las muestras) contenían aluminio. La comparación con otros estudios se muestra en la tabla 71 y se aprecia como la media de aluminio en leche este estudio se encuentra, en la mayoría de los casos, por encima de los niveles hallados por otros autores

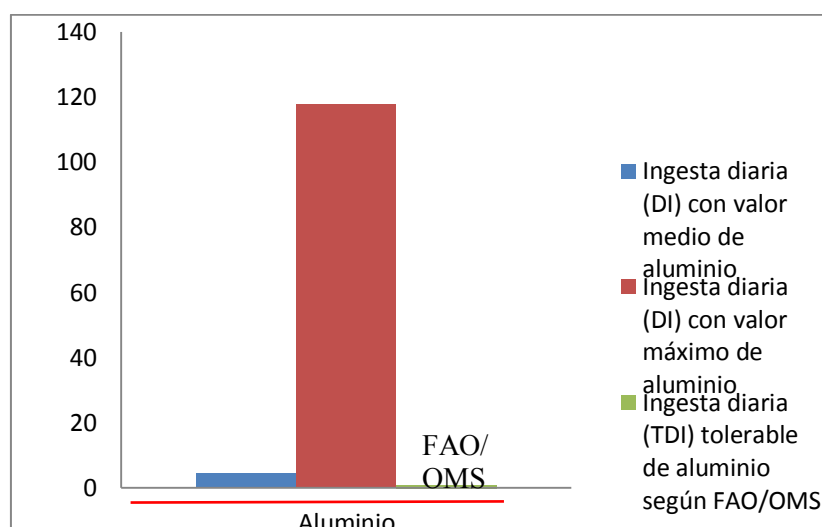
**Tabla 71.** Niveles de aluminio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Aluminio		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
Suecia	185	21-4.393	Björklund et al., 2012
Taiwán	56,45		Chao et al., 2014
España	34,3	0-882,4	Presente estudio
China		60-440	Sun et al., 2013
Brasil	13,44		Dorea, 2014
USA		4-65	AAP, 1996
España	$6,5 \pm 5$	0,9-19,8	Ballabriga et al., 1994

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron como ingesta semanal tolerable de aluminio en los alimentos el valor de 7 mg/kg de peso a la semana, es decir una dosis diaria tolerable de 1mg/kg de peso/día (FAO/OMS, 1989), de esta manera, el valor de la ingesta diaria (DI) de aluminio (mg/kg de peso corporal/día) sería igual a  $[\text{consumo de leche (ml/día)} \times \text{concentración aluminio (mg/l)}] / \text{peso corporal infantil (kg)}$ .

En este estudio, la ingesta diaria (DI) de aluminio a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante durante los primeros seis meses de vida y un peso corporal del niño de 6 kg, según las gráficas de crecimiento de la OMS. Teniendo en cuenta estos parámetros y el valor promedio y máximo del aluminio de todas las muestras, se encontró una ingesta diaria de 4.5 mg/kg de peso corporal/día (usando el nivel medio de la leche materna) y 117,6 mg/kg de peso corporal/día (usando el valor máximo) a través de la leche materna. Todos estos valores superan la ingesta diaria tolerable recomendada (TDI) de 1 mg/kg/día establecido por la FAO/OMS (FAO/OMS, 1989) como puede observarse en la figura 48.

La madre con el nivel más alto de aluminio en leche corresponde a una mujer múltipara de 36 años con residencia en la zona industrial/minera, que trabaja fuera de casa, con un bebé de 3 meses y un total de meses de lactancia, incluyendo el tiempo en hijos anteriores de 3 meses.



**Figura 48.** Ingesta diaria de aluminio (mg/kg/día) usando la media y el valor máximo de aluminio en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la FAO/OMS (mg/kg/día).

### 5.8.1 Características de la madre

Con respecto a la **edad materna**, observamos una correlación positiva y significativa con el nivel de aluminio, de forma que a mayor edad mayor concentración del mismo en leche. También Mandić et al. (1995) encontraron que los niveles de aluminio eran más elevados a mayor edad de la madre. Esto puede deberse a la bioacumulación del tóxico.

Los **meses de lactancia materna** se correlacionaron positiva y significativamente con los niveles de aluminio ( $r_s=0,279$ ;  $p=0,050$ ) y por tanto, aumenta la concentración cuanto mayor es el tiempo de lactancia materna. Esta explicación estaría en contraposición con los hallazgos publicados por otros autores, donde a más tiempo de lactancia menor concentración de aluminio en leche de las madres (Feeley et al., 1983; Fanni et al., 2015), de tal manera, que en calostro los niveles del metal son menores, ya que se irían eliminando por la leche y pasarían al lactante. Mandić et al. también encontraron que a más meses de lactancia menor concentración de aluminio, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Mandić et al., 1995). Otros autores no hallaron estas diferencias (Tanaka et al., 1994, Matos et al., 2014).

Otra vía de exposición importante del recién nacido, son las vacunas, de hecho, los neonatos de menos de 24h y más de 2000g de peso reciben la vacuna frente a la hepatitis B con una concentración de aluminio entorno a los 250 microgramos, cantidad que equivaldría al aluminio que recibe de la leche materna durante seis meses de lactancia (Dórea & Marques, 2010). La concentración de aluminio en leche materna y de continuación durante el primer año de vida es aproximadamente 0,1 mg, frente a los 4 mg atribuidos a las vacunas de ese primer año (Keith, 2002). En el caso de lactancias mixtas o artificiales, la leche artificial tiene una concentración de aluminio superior a la materna (Fanni et al., 2015) y la cantidad es constante, al contrario de lo que ocurre con la humana, que va disminuyendo con el tiempo de lactancia como hemos comentado (Dórea, 2014).

En este estudio, ser **primípara** no se correlacionó con los niveles de aluminio en leche materna como también afirmaron Matos et al. (2014). Mandić et al. (1995) observaron que a partir del tercer parto, los niveles en leche materna disminuían aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### 5.8.2 Características del niño

Ninguna de las características del menor seleccionadas para este estudio (**edad, peso, sexo y prematuridad**) obtuvo diferencias estadísticamente significativas según los niveles de aluminio en leche materna.

### 5.8.3 Alimentación de la madre

Encontramos que los niveles de aluminio en leche materna de las mujeres que consumían más **cantidad de agua** al día, eran significativamente más altos que los encontrados en aquellas madres que consumían menos agua diaria. La ingesta de aluminio a través del agua potable generalmente es baja, sin embargo, a veces, el agua es tratada con sales de aluminio durante el proceso de producción de agua potable, esto podría explicar el aumento de este metal en relación a la cantidad consumida.

La **dieta** materna analizada no influyó en los niveles de aluminio en leche materna. Otros autores tampoco encontraron diferencias significativas según el consumo de verduras, comida enlatada, pescado y marisco (Chao et al., 2014). Coincidiendo con Matos et al. (2014), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de arsénico en leche de las madres que consumían **suplementos vitamínicos** respecto de las que no. Un estudio afirma que las pacientes con alto consumo de ácido cítrico (presente en las frutas) presentan altos niveles de aluminio (Nurchi et al., 2012).

### 5.8.4 Hábitos de la madre

El **alcohol** y el **tabaco** no aumentan ni disminuyen los niveles de aluminio en leche materna de manera significativa como también comprobaron Chao et al. (2014). Otros hábitos como el uso de **papel de aluminio** tampoco lo hicieron, esto podría explicarse por el hecho de que el paso a leche materna de tóxicos como el aluminio, es pequeño, cuando las exposiciones no son elevadas (Matos et al., 2014), tras la ingesta, tan sólo un 1% del aluminio ingerido es absorbido (Sipahi et al., 2014).

### 5.8.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

Con respecto al aluminio, observamos una correlación positiva y significativa con el nivel de plomo ( $r_s=0,590$ ;  $p<0,001$ ) y manganeso ( $r_s=0,413$ ;  $p=0,003$ ), de forma que a mayor nivel de aluminio en leche, mayor nivel de plomo y manganeso.

## 5.9 NÍQUEL

El nivel promedio de níquel en este estudio fue de 25,3µg/l y rango de 0-212,5 µg/l. Un 78% (39 muestras del total de 50) de las madres presentaban niveles detectables de níquel en su leche. En comparación con los niveles encontrados en otros estudios, estos resultados son mayores a los de la mayoría de autores como puede observarse en la tabla 72.

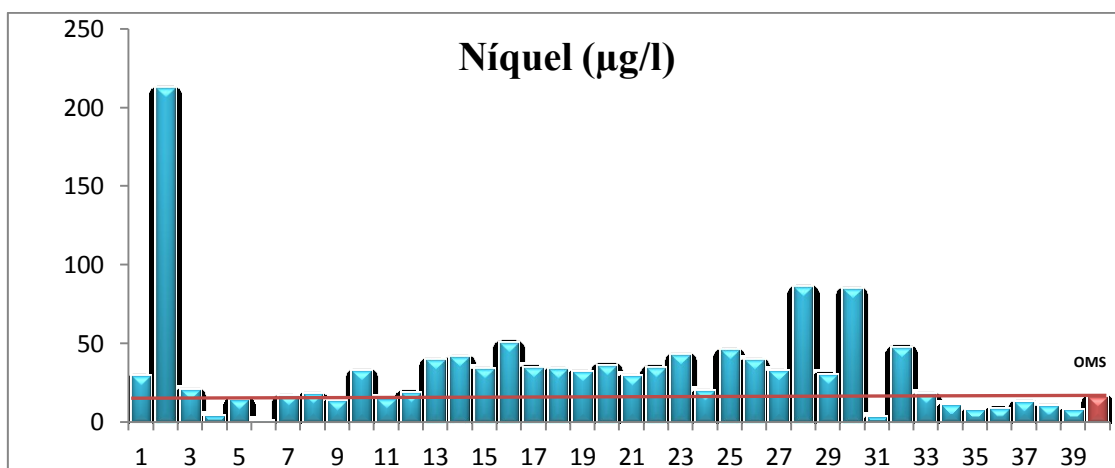
**Tabla 72.** Niveles de níquel (µg/l) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Níquel		
	Media (µg/l)	Rango (µg/l)	Bibliografía
Turquía	43,94	8,27-148,62	Gürbay et al., 2012
		3-50	Rica et al., 1982
España	25,3	0-212,5	Presente estudio
OMS		11-16	WHO, 1989
Suecia	0,96		Björklund et al., 2012
UK	1,24		Casey et al., 1987
Turquía	0 <sup>a</sup>		Cinar et al., 2011
	3 <sup>b</sup>		
	28 <sup>c</sup>		

<sup>a</sup> zona industrial; <sup>b</sup> área urbana; <sup>c</sup> área rural.

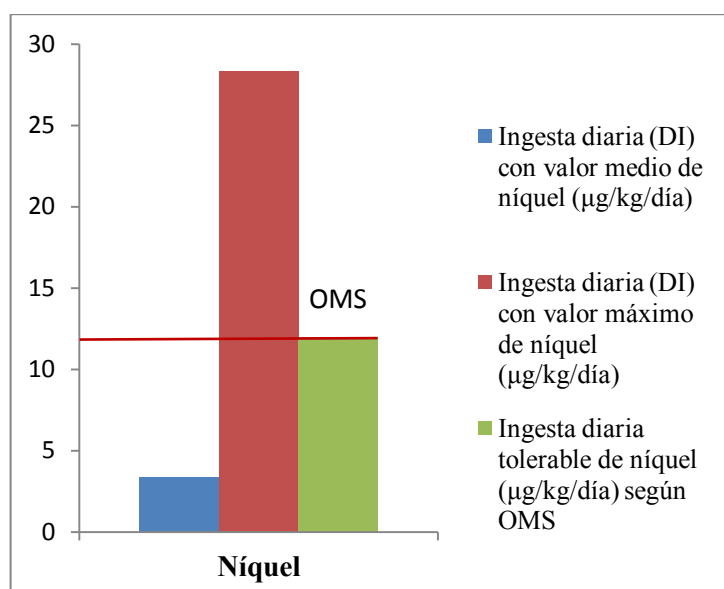
La OMS considera como niveles tolerables los que se encuentran en el rango 11-16 µg/l, por encima de los cuales se consideran tóxicos (WHO, 1989). En el presente estudio, de las 39 muestras con niveles detectables de níquel, 27 (69,2% de los casos) superaban el nivel máximo permitido por la OMS, es decir, un 54% del total de la muestra, como se puede observar en la figura 49.

La madre con el nivel más alto de níquel en leche corresponde a una mujer multípara de 36 años con residencia en la zona industrial/minera, que trabaja fuera de casa, con ingesta de suplementos vitamínicos durante el embarazo y la lactancia, con un bebé de 3 meses y un total de meses de lactancia materna incluyendo el tiempo en hijos anteriores de 3 meses.



**Figura 49.** Niveles de níquel (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) la ingesta diaria tolerable de níquel es 12 µg/kg /día La ingesta diaria (DI) de níquel a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante y un peso corporal del niño de 6 kg, según la formula (DI) (µg/kg de peso corporal/día) = [consumo de leche (l/día) × concentración hierro (µg/l)]/peso corporal infantil (kg). Teniendo en cuenta estos parámetros y usando el valor medio del níquel en leche materna de todas las muestras, se encontró una ingesta diaria de 3,4 µg/kg de peso corporal/día, cifra menor a la recomendada y usando el nivel máximo en leche se obtuvo una ingesta de 28,3 µg/kg de peso corporal/día respectivamente, que supera el nivel recomendado (figura 50).



**Figura 50.** Ingesta diaria de níquel ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de níquel en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la OMS ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).

### 5.9.1 Características de la madre

Características de la madre como la **edad**, **peso**, **talla**, **IMC**, **meses de lactancia** totales, número de hijos, **estudios** y **ocupación**, no influyeron en los niveles de níquel en la leche de las madres participantes exceptuando el **número de años viviendo en una zona industrial y minera**, donde encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa y un aumento en la concentración de níquel cuanto mayor eran los años de residencia en esa zona. Es lógico pensar que por efecto de la bioacumulación y por encontrarnos en una zona industrializada donde los niveles de níquel en suelo son muy elevados, alrededor de 16 mg/kg, a más número de años viviendo en esta zona industrializada y minera mayor nivel de níquel en leche de las madres residentes en ella. Algunas de estas variables como la edad materna y la paridad también fueron analizadas por Matos et al. (2014), sin encontrar correlación exceptuando las madres primíparas, que presentaron aumento de los niveles de níquel en leche materna.

### 5.9.2 Características del niño

Las características del niño como **sexo**, **edad**, **prematuridad** y **peso al nacer y actual** no se correlacionaron con los niveles de níquel en leche materna. Turan et al

(2001) observaron un aumento de los niveles de níquel en calostro, en comparación con la leche madura.

### 5.9.3 Alimentación de la madre

No encontramos diferencias significativas en los niveles de níquel en leche materna entre las madres que consumían o no **suplementos vitamínicos o minerales** ni con la **dieta materna**. Sin embargo, para Cameron et al. (2011), las madres que consumen altos niveles de verduras como espinacas y patatas tienen mayor exposición al níquel por lo que podría aumentar la concentración en sangre de níquel y en leche materna. Para Matos et al. (2014), aquellas mujeres que no tomaban vitaminas tenían niveles de níquel en leche materna más altos.

### 5.9.4 Hábitos de la madre

En relación al consumo de **tabaco y alcohol**, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de níquel en leche materna.

### 5.9.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

En el presente estudio, el níquel se correlacionó negativamente con el zinc ( $r_s = -0,337$ ;  $p = 0,017$ ) y plomo ( $r_s = -0,312$ ;  $p = 0,028$ ) y positivamente con cromo ( $r_s = 0,625$ ;  $p < 0,001$ ). Otros autores encontraron la misma correlación entre el plomo y el níquel en leche madura y entre el manganeso y el níquel (Björklund et al., 2012).

## 5.10 CROMO

El nivel medio de cromo fue de 16,1  $\mu\text{g/l}$ , mínimo de 0 y máximo de 454,7, niveles muy por encima de los encontrados en la mayoría de artículos revisados, como se puede observar en la siguiente tabla. Del total de las muestras, el cromo fue detectado en 49 (99%). Los resultados de los estudios más representativos se muestran en la tabla 73.

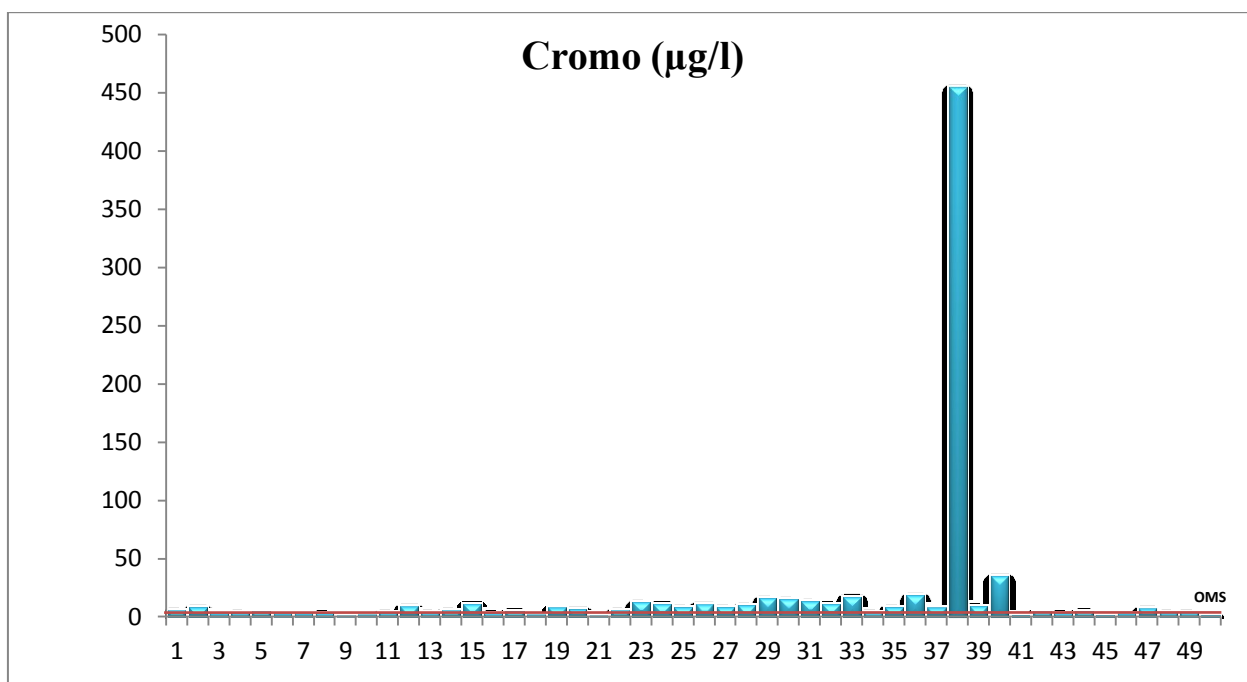


**Tabla 73.** Niveles de cromo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Cromo		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
España	16,1 $\pm$ 63,6	0-454,7	Presente estudio
Turquía	43,2		Turan et al., 2001
USA	3,54 $\pm$ 0,40		Anderson et al., 1993
Japón		0,1-18,67	Yoshida et al., 2008
Portugal	1,56		Cocho et al., 1992
Suecia	0,30	0,026-1,6	Björklund et al., 2012
USA	0,30	0,06-1,56	Casey et al., 1989
China		0,06-0,44	Sun et al., 2013

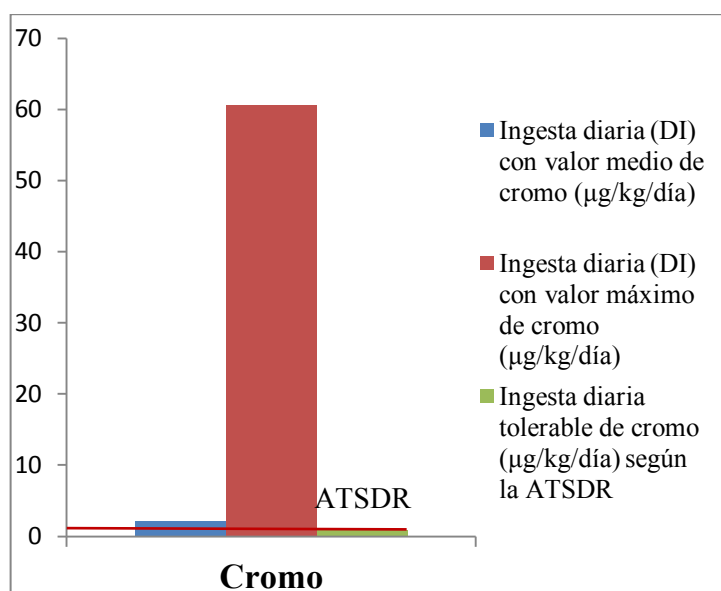
Según la OMS, el rango de cromo en leche materna considerado como tolerable es de 0,8-1,5  $\mu\text{g/l}$ , por encima del cual sería tóxico (WHO, 1989). De las 49 muestras con cromo detectable, 46 presentaron niveles por encima de los establecidos por la OMS, es decir un 92% del total de las muestras superaban los niveles recomendados por la OMS, (figura 51).

La madre con el nivel más alto de cromo en leche corresponde a una mujer múltipara de 37 años, con residencia en la zona agrícola, que trabaja fuera de casa, con consumo de complejos vitamínicos durante el embarazo, fumadora con un lactante de 24 meses.



**Figura 51.** Niveles de cromo ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

Según la ATSDR (Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades) la ingesta diaria tolerable de cromo es  $0,9 \mu\text{g/kg/día}$ . La ingesta diaria (DI) de cromo a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de  $800 \text{ ml/día}$  por lactante y un peso corporal del niño de  $6 \text{ kg}$ , según la fórmula  $(\text{DI}) (\mu\text{g/kg de peso corporal/día}) = [\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración de cromo } (\mu\text{g/l})] / \text{peso corporal infantil (kg)}$ . Teniendo en cuenta estos parámetros y el valor medio y máximo del cromo de todas las muestras, se encontró una ingesta diaria de  $2,14 \mu\text{g/kg de peso corporal/día}$  y  $60,62 \mu\text{g/kg de peso corporal/día}$  respectivamente, ambas superiores al nivel recomendado (figura 52).



**Figura 52.** Ingesta diaria de cromo ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de cromo en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la ATSDR ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).

### 5.10.1 Características de la madre

No encontramos correlaciones entre las características de la madre como **edad**, **talla**, **IMC**, **peso**, **meses de lactancia** y **paridad** y la concentración de cromo en la leche de la madre. Matos et al. (2014) tampoco encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de cromo y la edad materna, los meses de lactancia, la paridad y los niveles de cromo.

### 5.10.2 Características del niño

No hallamos correlación entre las características del niño estudiadas (**edad**, **peso**, etc.) y los niveles de cromo en leche materna. Matos et al. (2014) encontraron que a más meses de lactancia menos concentración de cromo en leche materna.

### 5.10.3 Alimentación de la madre

La **alimentación** de la madre que fue analizada en este estudio no influyó de manera significativa en los niveles de cromo en leche materna. Björklund et al. (2012) no hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cromo entre aquellas mujeres con consumo o no de pescado. A pesar de no ser estadísticamente significativo, los niveles de cromo en leche materna eran más altos en aquellas mujeres

que nunca comen **comida ecológica** aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El consumo o no de **suplementos de hierro** y de **complejos vitamínicos** no mostraron diferencias significativas en los niveles de cromo en leche materna, esto no coincide con lo encontrado por otros autores, donde la concentración de cromo es mayor en mujeres que consumen complejos vitamínicos (Björklund, 2012).

#### **5.10.4 Hábitos de la madre**

Con respecto a los hábitos maternos estudiados (**alcohol, tabaco**, etc.) no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cromo en leche materna.

### **10.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos**

El cromo se correlacionó positivamente con el níquel ( $r_s=0,625$ ;  $p=0,000$ ), de modo, que a mayor concentración de cromo en leche materna mayor concentración de níquel.

## **5.11 SELENIO**

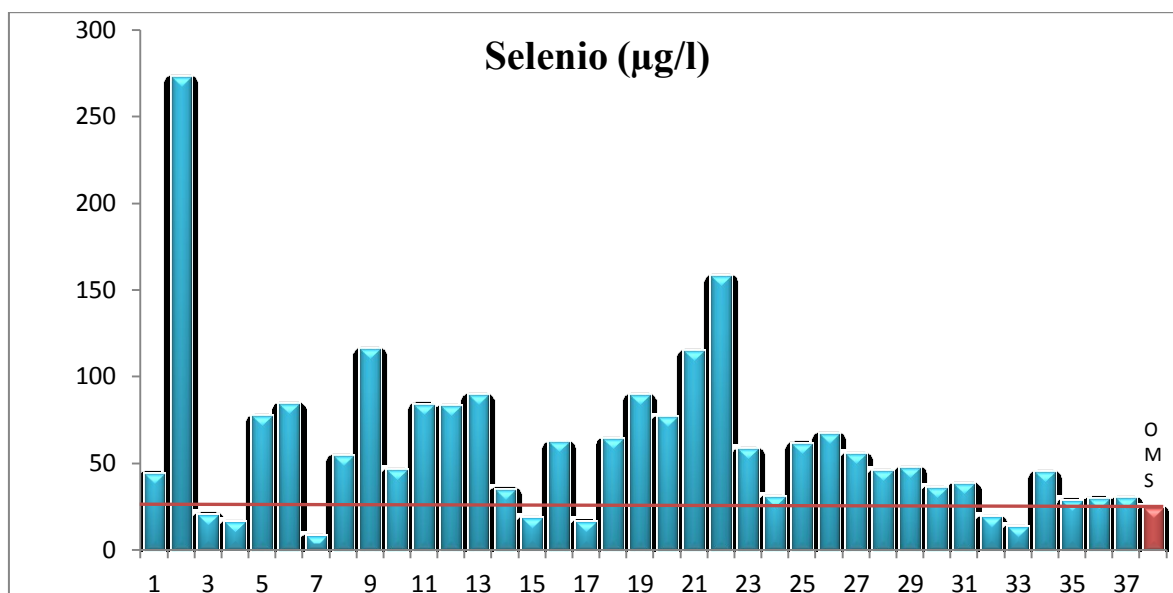
La media de selenio hallada en este estudio fue de 44,5  $\mu\text{g/l}$ , rango de 0-273  $\mu\text{g/l}$ . De las 50 muestras analizadas, en 37 se encontró cromo (74% de los casos). Los resultados de los estudios más representativos se muestran en la tabla 74.

**Tabla 74.** Niveles de selenio ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Selenio		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
España	44,5	0-273	Presente estudio
Libia	41,8 $\pm$ 6,6		Hanan et al., 2005
USA		19,0-105,0	Dylewski et al., 2001
Brasil	32,1 $\pm$ 8,3	25,6-63,5	Almeida et al., 2008
Suecia	12		Björklund et al., 2012
Austria		12,5-32,7	Kachler et al., 1998
Burundi		5,2-16,9	Robberecht et al., 1995
Turquía		11,2-13,2	Yanardag & Orak et al., 1999
España		5,3-11,4	Torres et al., 1999

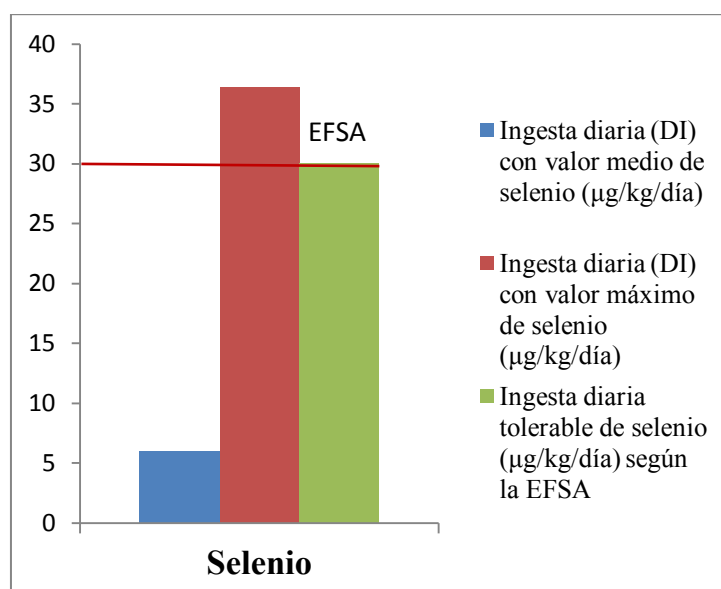
Según la OMS, el nivel máximo tolerable de selenio en leche materna es 24  $\mu\text{g/l}$  (WHO, 1989). De las 37 muestras con niveles detectables de selenio 30 (81%) tuvieron niveles por encima de los permitidos por la OMS, es decir un 60% del total de las muestras como puede observarse en la figura 53.

La madre con el nivel más alto de selenio en leche corresponde a una mujer múltipara de 36 años con residencia en la zona industrial/minera, que trabaja fuera de casa, con consumo de lácteos a diario y de carne varias veces a la semana, ingesta de suplementos vitamínicos durante el embarazo y la lactancia, con un niño de 3 meses y un total de meses de lactancia materna incluyendo el tiempo en hijos anteriores de 3 meses. Esta madre ha presentado los niveles más altos de aluminio, níquel y selenio en leche del total de las muestras.



**Figura 53.** Niveles de selenio (µg/l) en leche materna vs nivel máximo (µg/l) de la OMS en leche materna

Según la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) la ingesta diaria tolerable de selenio es 30 µg/kg/día. La ingesta diaria (DI) de selenio a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante y un peso corporal del niño de 6 kg, según la fórmula  $(DI) (\mu\text{g}/\text{kg de peso corporal}/\text{día}) = [\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración de selenio (mg/l)}] / \text{peso corporal infantil (kg)}$ . Teniendo en cuenta estos parámetros y usando el valor medio de selenio en leche materna, se encontró una ingesta diaria de 5,9 µg/kg de peso corporal/día, cifra menor a la recomendada y usando el nivel máximo de selenio en leche se obtuvo 36,4 µg/kg de peso corporal/día, cifra superior al nivel recomendado (figura 54).



**Figura 54.** Ingesta diaria de selenio ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de selenio en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la EFSA ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).

### 5.11.1 Características de la madre

Las características de la madre estudiadas en este trabajo (**edad, talla, peso, IMC, paridad**, etc.) no se correlacionaron con los niveles de selenio en leche. La edad materna tampoco se correlacionó con los niveles de selenio coincidiendo con otros autores (Grandjean et al. 1995), ni tampoco el IMC (Bianchi et al. 1999). La paridad no se correlacionó con el nivel de selenio en leche materna en otros trabajos (Arnaud et al., 1993; Mandic et al. 1995). Funk et al. (1990) encontraron una correlación inversa entre paridad y selenio en leche materna en lactancia prolongada. A diferencia de otros muchos elementos esenciales los niveles de selenio maternos si influyen en los niveles de selenio en leche materna (Emmett & Rogers, 1997; Dorea, 2002)

### 5.11.2 Características del niño

No encontramos ninguna correlación entre la **edad, sexo, peso y prematuridad** y los niveles de selenio en leche materna. Esto coincide con Yoshinaga et al. (1991) que no encontraron correlación entre el peso al nacimiento del bebé y la concentración de selenio en leche materna. Otros trabajos encontraron que a mayor tiempo de lactancia menor concentración de selenio en leche materna (Dorea, 2002). Se piensa que esto es debido a su fuerte unión a proteínas y a la mayor cantidad de proteínas del calostro (Rossipal et al., 2000). Otros autores confirman también esta correlación (Williams,

1983; Kumpulainen et al. 1985; Levander et al. 1987; Mannan & Picciano, 1987; Bratter et al. 1991), otros, sin embargo, no la encontraron (Higashi et al. 1983; Micetic-Turk et al. 2000).

### 5.11.3 Alimentación de la madre

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de selenio en leche materna en relación al consumo materno de los distintos **alimentos** analizados en este estudio. Esto coincide con lo encontrado en Suecia para el consumo de pescado, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Björklund et al., 2012). Otros autores encontraron aumento del selenio en sangre de mujeres que consumen leche y carne (Shultz & Leklem, 1983) y niveles más bajos en sangre de vegetarianos (Kadrabova et al., 1995).

Los niveles de selenio en leche materna fueron más altos en aquellas mujeres que nunca comían **comida ecológica** aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Como apuntábamos anteriormente, existen resultados contradictorios en la bibliografía revisada, así, algunos trabajos defienden la superioridad nutricional y menor nivel de tóxicos de la comida ecológica (Barański et al., 2014) frente a otros que no encuentran estas diferencias (Györéné et al., 2006; Woodbury et al., 2014).

### 5.11.4 Hábitos de la madre

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de selenio en leche materna en relación a los hábitos maternos estudiados en el presente trabajo como consumo de **alcohol**, **tabaco**, etc. Esto coincide con lo encontrado por Mandic et al. (1995).

### 5.11.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos

El selenio se correlacionó positivamente con el cobre ( $r_s=0,332$  y  $p=0,018$ ). Otros estudios encontraron una correlación negativa entre los niveles de zinc y selenio de la leche materna (Perrone et al., 1994; Almeida et al., 2008; Björklund et al., 2012) y una correlación positiva entre selenio y mercurio (Yalçın et al., 2010).



## 5.12 MANGANESO

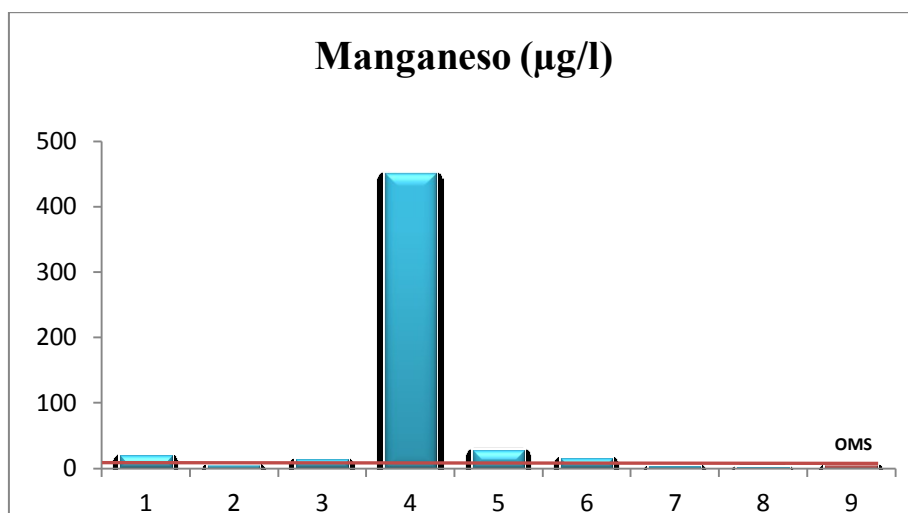
El nivel medio de manganeso de este estudio fue de 10,7  $\mu\text{g/l}$ , mínimo de 0 y máximo de 450  $\mu\text{g/l}$ . De las 50 muestras analizadas, 8 contenían manganeso en niveles detectables (16%). Los resultados son superiores a los encontrados en los distintos estudios publicados como puede observarse en la tabla 75.

**Tabla 75.** Niveles de manganeso ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País	Manganeso		
	Media ( $\mu\text{g/l}$ )	Rango ( $\mu\text{g/l}$ )	Bibliografía
España	10,7	0-450	Presente estudio
Guatemala, Hungría, Nigeria, Suecia y Zaire		3,23-39,55	Parr et al., 199)
Turquía		2-30	Turan et al., 2001
Alemania	6,2		Dorner et al., 1989
Francia	3,4 $\pm$ 1,5		Arnaud & Favier., 1995
USA		0,07-25	Casey et al., 1989
Suecia	3,0	0,79-8,4	Björklund et al., 2012

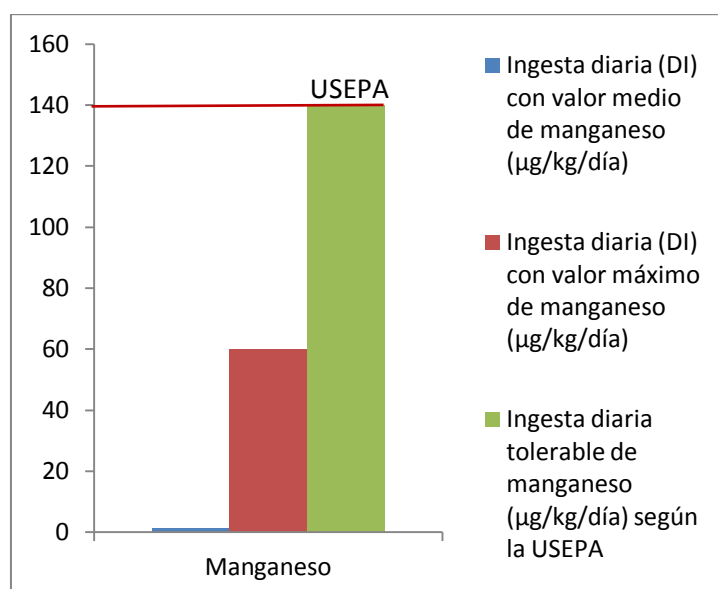
Según la OMS, el nivel máximo tolerable de manganeso en leche materna es de 4  $\mu\text{g/l}$ , rango de 3-4  $\mu\text{g/l}$  (WHO, 1989), valor superado por 6 muestras de las 8 con niveles detectables (75% de las muestras con manganeso detectable), es decir un 12% del total de las muestras del estudio como se observa en el siguiente gráfico (figura 55).

La madre con el nivel más alto de manganeso en leche corresponde a una mujer de 38 años con normopeso, con dos hijos, ama de casa que en el pasado había trabajado en invernaderos, residente en la zona industrial/minera, con consumo de carne y pescado semanal, lácteos a diario, lactancia materna exclusiva y un hijo lactante de 6 meses. Esta madre también alcanzó los niveles más altos de mercurio en su leche.



**Figura 55.** Niveles de hierro ( $\mu\text{g/l}$ ) en leche materna vs nivel máximo ( $\mu\text{g/l}$ ) de la OMS en leche materna

Según la USEPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) la ingesta diaria tolerable de manganeso es  $140 \mu\text{g/kg/día}$ . La ingesta diaria (DI) de manganeso a través de la leche materna se ha calculado considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de  $800 \text{ ml/día}$  por lactante y un peso corporal del niño de  $6 \text{ kg}$ , según la fórmula  $(\text{DI}) (\mu\text{g/kg de peso corporal/día}) = [\text{consumo de leche (l/día)} \times \text{concentración de manganeso } (\mu\text{g/l})] / \text{peso corporal infantil (kg)}$ . Teniendo en cuenta estos parámetros y el valor medio y máximo del manganeso de todas las muestras, se encontró una ingesta diaria de  $1,42 \mu\text{g/kg de peso corporal/día}$  y  $60 \mu\text{g/kg de peso corporal/día}$  respectivamente, ambos menores al nivel recomendado (figura 56).



**Figura 56.** Ingesta diaria de manganeso ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) usando la media y el valor máximo de manganeso en leche materna de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la USEPA ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).

### 5.12.1 Características de la madre

La **edad**, **peso**, **talla** y **paridad** de la madre no se correlacionaron con los niveles de manganeso en leche materna coincidiendo con lo encontrado por Leotsinidis et al. (2005) para la edad materna y la paridad sin embargo encontraron que el aumento de peso materno durante la gestación se asociaba con mayores niveles de manganeso. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de manganeso en leche materna en relación a los nivel de estudios así como el lugar de residencia en consonancia con otros autores (Leotsinidis et al., 2005). Por otro lado, las madres que daban **lactancia materna exclusiva** presentaban mayores niveles de manganeso. Leotsinidis et al. (2005), sin embargo, no hallaron tal diferencia.

### 5.12.2 Características del niño

No obtuvimos ninguna correlación entre las características del niño y los niveles de manganeso en leche materna. Otros autores observaron que había un aumento de los niveles de manganeso en calostro, de tal manera, que en los primeros días de vida del bebé, aumentaban los niveles de manganeso en leche materna (Arnaud & Favier et al., 1995; Leotsinidis et al., 2005).

### 5.12.3 Alimentación de la madre

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de manganeso en leche materna en relación al consumo de **carne** por parte de las madres lo que coincide con lo encontrado por Leotsinidis et al. (2005) que si observaron mayor nivel de manganeso en leche de las madres con el alto consumo de frutos secos. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de manganeso en leche materna con respecto al consumo de pescado como también encontraron Björklund et al. (2012).

#### **5.12.4 Hábitos de la madre**

No se encontraron diferencias significativas en relación al consumo de tóxicos maternos y los niveles de manganeso en leche materna.

#### **5.12.5 Correlaciones con otros elementos inorgánicos**

El manganeso se correlacionó positivamente con el hierro ( $r_s=0,326$  y  $p=0,021$ ), aluminio ( $r_s=0,413$ ;  $p=0,003$ ), arsénico ( $r_s=0,330$ ;  $p=0,019$ ), cadmio ( $r_s=0,524$ ;  $p<0,001$ ) y plomo ( $r_s=0,358$  y  $p=0,011$ ). Björklund et al. (2012) encontraron correlaciones positivas entre manganeso y níquel y entre manganeso y plomo coincidiendo esta última con el presente trabajo.

### **5.13 COMPUESTOS PERFLUORADOS O PFC'S**

Los PFC's representan una clase emergente de los contaminantes orgánicos persistentes ambientales globales. Estos compuestos comprenden una clase de productos químicos persistentes en el medio ambiente con una amplia gama de aplicaciones industriales y otros como recubrimientos para alfombras y tapicería, sartenes y menaje de hogar antiadherente como el teflón, envoltorios de comidas preparadas, etc. (Yamashita et al, 2005).

Aunque estos contaminantes han estado presentes en el medio ambiente y en la biota desde hace más de 60 años y se producen millones de kilos cada año en todo el mundo (Jahnke et al., 2007), sus efectos ambientales y biológicos se han analizado recientemente. A pesar de que las concentraciones de PFC's en la leche materna han sido medidas en diferentes poblaciones (Kärrman et al 2007; Voelkel et al., 2008; Tao et al., 2008; von Ehrenstein et al., 2009; Fromme et al 2010; Guerranti. et al., 2013;

Mondal. et al., 2014), aún resultan insuficientes los datos que tenemos acerca de esta vía de eliminación.

Los niveles de PFC's en este estudio se describen en la tabla 76. PFOA (ácido perfluorooctanoico), PFNA (ácido perfluorononanoico), PFDA (ácido perfluorodecanoico), PFUnDA (ácido perfluoroundecanoico) y PFDoDA (ácido perfluorododecanoico) obtuvieron unos niveles más altos que la mayoría de los estudios publicados como puede apreciarse en la tabla 76.

**Tabla 76.** Niveles de PFC's (ng/l) en leche materna de mujeres de distintos estudios realizados en diferentes países

País		PFOA (ng/l)	PFNA (ng/l)	PFDA (ng/l)	PFUnDA (ng/l)	PFDoDA (ng/l)	Bibliografía
Japón	Media	93,5	32,1	21,3	36,6	<10	Fujii et al., 2012
	Rango	<40-194	<10-72	<15-65	<10-100	<10-29	
Corea	Media	64,5	14,7	<15	19,6	<10	Fujii et al., 2012
	Rango	<40-173	<10-41	<15-19	<10-51	<10-41	
China	Media	51,6	15,3	<15	16,0	<10	Fujii et al., 2012
	Rango	<40-122	<10-47	<15-29	<10-47	<10-25	
España	Media	31,7	2,4	1,1	2,5	0,6	Presente estudio
	Rango	0-211	0-70	0-34	0-57	0-26	
Vietnam	Media						Tao et al., 2008
	Rango	<42,5-89,2	<8,82-10,9				
Suecia	Media						Kärrman et al., 2007
	Rango	<209-492	<5-20	<8	<5		
Suecia	Media						Kärrman et al., 2010
	Rango	<500	<30	<60	<30	<30	
España	Media						Llorca et al., 2010
	Rango	<15,2-907	<11,5	<85,5-1095			

PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFNA: ácido perfluorononanoico; PFDA: ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanoico; PFDoDA: ácido perfluorododecanoico

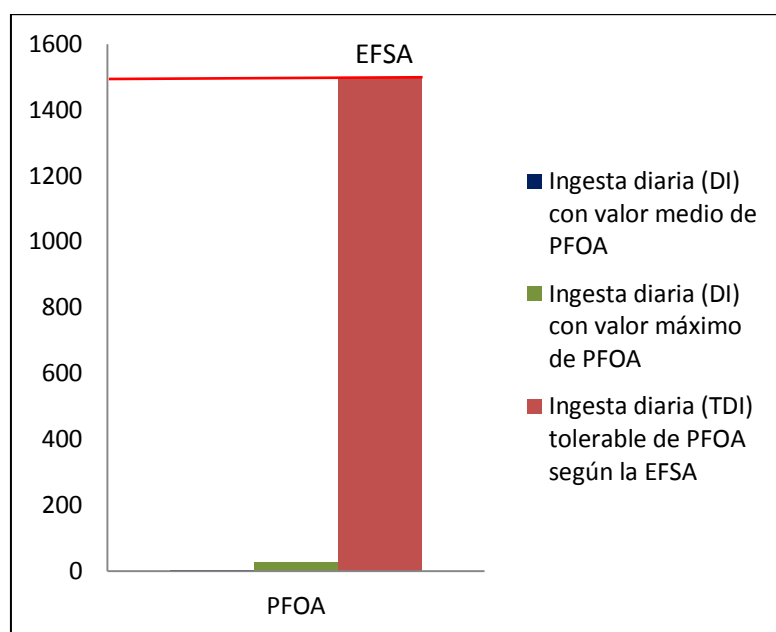
En este estudio, de los PFC's analizados, PFOA fue el más prevalente de las 67 muestras de leche materna analizadas y el que alcanzó el valor máximo más alto. Los niveles de PFOA resultaron detectables (niveles mayores a 10 ng/l) en el 60% de las muestras (40 muestras), en el 6% de PFNA (4 muestras), 4% de PFDA (3 muestras), 10% de PFUnDA (7 muestras) y 3% de PFDoDA (2 muestras).

Con el fin de estimar los riesgos para la salud infantil asociados a la ingesta de los PFC's, se calculó el índice de riesgo (RI) para la leche materna humana de acuerdo

con la siguiente expresión:  $RI = DI/TDI$ . DI es la ingesta diaria y TDI es la ingesta diaria tolerable. Se calcularon los valores de DI de PFOA, siendo DI (Ingesta Diaria) (ng/kg de peso corporal/día) = [consumo de leche (ml/día) × concentración PFC's (ng/ml)]/peso corporal infantil (kg).

El consumo diario de leche materna de un lactante puede variar dependiendo de la edad del niño y la ingesta de alimentos sólidos. En este estudio, la ingesta diaria (DI) de PFOA a través del pecho de la madre se calcula considerando una tasa promedio diario de consumo de leche de 800 ml/día por lactante durante los primeros seis meses de vida y una masa corporal de 6 kg según las gráficas de crecimiento de la OMS. Teniendo en cuenta estos parámetros y el valor promedio y máximo de PFOA entre todas las muestras, se encontró una ingesta diaria de 4,2 ng PFOA/kg de peso corporal/día (usando el nivel medio de la leche materna) y 28,1 ng PFOA/kg de peso corporal/día (usando el valor máximo) a través de la leche materna. Todos estos valores no superaron la ingesta diaria tolerable recomendada (TDI) de 1.500 ng/kg/día establecido por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria en 2008 (EFSA, 2008). Así, parece que las concentraciones de PFOA detectados en la leche materna en el presente estudio no suponen ningún riesgo inmediato para los lactantes alimentados con leche materna. Sin embargo, fue posible calcular el índice de riesgo (RI) sólo para PFOA debido a la falta de información sobre el TDI de los otros compuestos perfluorados.

La madre con el nivel más alto de PFOA en leche corresponde a una mujer de 36 años con normopeso, primípara, residente en la zona industrial/minera, con consumo de carne y pescado semanal, lácteos y verduras a diario, ingesta de suplementos vitamínicos durante el embarazo y la lactancia, que da lactancia materna exclusiva, con un hijo lactante de 2 meses y de 5,5 kilogramos de peso actualmente, usa habitualmente menaje de cocina con teflón y film transparente.



PFOA: ácido perfluorooctanoico

**Figura 57.** Ingesta diaria en ng/kg/día (usando la media y el valor máximo) de PFOA de este estudio frente a la ingesta diaria tolerable según la EFSA en ng/kg/día.

Las estimaciones del índice de riesgo (RI) para muestras de leche materna durante los primeros meses de vida mostraron valores de RI para PFOA por debajo de 1 (valor 0.0037) que no representan riesgo. Estos resultados estaban de acuerdo con los obtenidos por Llorca et al. (2010), quienes encontraron que la ingestión de PFOA, con excepción de una muestra de leche, no superó el umbral recomendado.

### 5.13.1 Características de la madre

La **edad** materna no influyó en las concentraciones de PFOA en leche materna, PFNA, PFDA, PUnDA y PDoDA según los resultados de este estudio y de otros publicados hasta la fecha (So et al., 2006; Tao et al., 2008 a, b; Llorca et al., 2010), Fujii et al. (2012) sí encontraron correlación positiva entre la edad de las madres coreanas y los niveles de PDoDA en leche y la existencia de una correlación negativa entre PFNA en leche materna y la edad de la madre. En suero, PFNA, PFDA y PUnDA si se correlacionaron con la edad (Dallaire et al., 2009; Rylander et al., 2010; Ji et al., 2012; Lindh et al., 2012; Bjermo et al., 2013).

El número de hijos se correlacionó negativamente con el nivel de PFOA en leche materna. La explicación a este hallazgo se basa en el paso de PFOA tanto a nivel transplacentario (Fei et al., 2010; Stahl et al., 2011;) como a través de la leche materna (Butenhoff et al., 2006; Fromme et al. 2010; Kärrman et al. 2010), disminuyendo los

depósitos de la madre. Esto explicaría también porque a mayor **tiempo de lactancia**, incluyendo los meses de lactancia en hijos anteriores, disminuyen los niveles de PFOA en la leche de la madre, lo que coincide con otras publicaciones en multíparas (So et al., 2006; Karrman et al., 2007; Volkel et al., 2008; Fei et al., 2010; Tao et al., 2010). El tiempo dando lactancia materna si se correlacionó positivamente con los niveles de PFDA en Japón (Fujii et al., 2012).

En el presente estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de compuestos perfluorados en leche materna en relación al **lugar de residencia** de las madres participantes, sin embargo, algunos autores encontraron que hay variabilidad en la presencia de estos compuestos perfluorados dependiendo de los países, así por ejemplo, en algunos países en desarrollo del sudeste asiático no se han encontrado PFOA en la mayoría de sus muestras (Tao et al., 2008), mientras que en EEUU y Europa, PFOA y PFNA sí se detectaron aunque los PFC's de cadena larga no se habían observado en distintos estudios (Kuklennyik et al., 2004; Karrman et al., 2007; Bernsmann & Furst, 2008; Tao et al., 2008; Karrman et al., 2010; Llorca et al., 2010).

En el presente estudio evidenciamos que a mayor nivel de estudios mayores concentraciones de PFOA en leche materna. Esto también fue hallado en suero para PFNA, PFDA y PFUnDA (Bjeremo et al, 2013).

### 5.13.2 Características del niño

La **edad** y otras características del niño no se correlacionaron con los niveles de PFC's en leche. So et al. (2006), tampoco encontraron correlación entre la edad del bebé y el nivel de PFOA en leche materna. En suero, PFNA y PFDA eran mayores significativamente en los niños varones (Bjeremo et al, 2013).

Existen suficientes estudios que evidencian que la presencia de PFOA en suero tiene efecto en el peso del recién nacido disminuyéndolo (Johnson et al., 2014; Bach et al., 2015), sin embargo en este estudio y en otros publicados, no se encontró correlación entre el **peso** del bebé al nacimiento y las concentraciones de PFC's en leche materna (So et al., 2006; Fujii et al., 2012;).



### 5.13.3 Alimentación de la madre

Los niveles de PFNA y PUnDA en leche materna fueron significativamente menores en aquellas madres que **consumían lácteos**, siendo las no consumidoras las que presentan mayores niveles respecto a las consumidoras de lácteos con grasa. Esto parece estar en contraposición con el hecho de que la mayor parte de los PFC's provienen de los lácteos, verduras y pescados (So et al., 2006), sin embargo estos hallazgos coinciden con lo publicado por otros autores, donde al analizar los productos lácteos no se apreciaban PFOA, PFNA, PFDA, PUnDA ni PDoDA (Tao et al., 2008; Guerranti et al., 2013).

Los pescados son una de las principales fuentes en la dieta de PFC's (So et al., 2006; Guerranti et al., 2013), los niveles de PFOA en leche materna eran significativamente mayores en relación al mayor consumo de pescado blanco, de tal manera que a mayor frecuencia en la ingesta materna de pescado blanco mayores concentraciones de PFOA en leche materna.

Hallamos un aumento de los niveles de PFNA, PFDA y PUnDA en leche de las mujeres que consumían altas cantidades de **pescado**, aunque no para PFOA (So et al., 2006). Por el contrario, otros estudios no encontraron tales diferencias en los niveles de PFC's en leche y el consumo de pescado (Fujii et al., 2012).

Los niveles de PUnDA fueron significativamente superiores en los **vegetarianos** que en los no vegetarianos. En suero, también se observó una mayor concentración de PUnDA en leche de las madres con alto consumo de verduras (Bjerme et al., 2013).

Con respecto al consumo de preparados **multivitamínicos**, observamos aumento significativo en la concentración de PFOA en leche materna entre las mujeres que las consumen durante el embarazo y la lactancia respecto a las mujeres que las consumen sólo durante el embarazo, siendo la concentración menor en las que las consumen durante el embarazo que en aquellas que las consumen también durante la lactancia. Estos resultados no han sido analizados por otros trabajos, sin embargo, algunas vitaminas son extraídas directamente de pescados o de ciertos hongos, por lo que quizás este origen explicaría su presencia en complejos vitamínicos.

#### 5.13.4 Hábitos de la madre

Los niveles de PFC's en leche materna no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en **fumadoras** como se observó en otras publicaciones (Fujii et al., 2012), ni tampoco en consumidoras de **alcohol**, sin embargo, Fujii et al. (2012). encontraron niveles más bajos de PFNA en mujeres que no consumían alcohol en Japón y Corea. En suero, los niveles de PFOA, PFNA, y PFDA fueron significativamente mayores en pacientes que consumían alcohol respecto a los que no lo hacían (Bjermo et al, 2013).

Aunque los PFC's se encuentran en altas concentraciones en alfombras, tapicerías (Key et al., 1997) y en sartenes de teflón (Calafat et al., 2006), los niveles en leche no se vieron influenciados por el uso de menaje de cocina con **teflón** ni por la adquisición de **alfombras** y **tapicerías** nuevas probablemente por los bajos niveles que pasan a leche materna.

#### 5.13.5 Correlaciones de PFC's entre sí

PFOA se correlacionó positivamente con PFNA ( $r_s=0,284$  y  $p=0,022$ ) como afirman otros autores (So et al., 2006; Fujii et al., 2012) y con PFUnDA ( $r_s=0,401$  y  $p=0,001$ ). PFNA se correlacionó positivamente con PFDA ( $r_s=0,707$  y  $p<0,001$ ), con PFUnDA ( $r_s=0,823$  y  $p<0,001$ ) como también se ha publicado en otros trabajos (Fujii et al., 2012) y con PFDoDA ( $r_s=0,707$  y  $p<0,001$ ). PFDA se correlacionó positivamente con PFUnDA coincidiendo con Fujii et al. (2012) y PFDoDA. PFUnDA se correlacionó positivamente con todos los PFC's analizados en este estudio, esto es, con PFOA ( $r_s=0,401$  y  $p=0,001$ ), PFNA ( $r_s=0,823$  y  $p<0,001$ ), PFDA ( $r_s=0,568$  y  $p<0,001$ ) y PFDoDA ( $r_s=0,568$  y  $p<0,001$ ). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los alcoholes telómeros podrían degradarse para dar diversos ácidos perfluorados incluyendo PFOA, PFNA, y otros ácidos carboxílicos de cadena corta (Ellis et al., 2004; So et al., 2006).

Nos encontramos en un mundo contaminado por miles de sustancias químicas, muchas de ellas peligrosas para nuestra salud. La leche materna por sus características físico-químicas constituye una excepcional manera de cuantificar en qué medida estamos expuestos tanto madres como bebés lactantes a dichas sustancias y por tanto al nivel de contaminación medioambiental (LaKind et al., 2001). Como hemos podido comprobar existen niveles de tóxicos en leche materna que se consideran no tolerables por las organizaciones internacionales, de los cuales nos encontraríamos en una situación de riesgo toxicológico.

Por otro lado, existen variables modificables como el tabaco, el consumo alto de verduras y frutas, consumo alto de carne o pescado que elevarían los niveles de tóxicos en las madres y que nos ayudan a monitorizar el riesgo toxicológico al que están expuestos tanto la madre como el niño.



## **6. Conclusiones**



- 1- Los niveles medios y/o niveles máximos de los distintos elementos inorgánicos analizados en leche materna del presente estudio, superaron en todos los casos, las concentraciones recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y otros organismos internacionales, pudiendo constituir un elevado riesgo para las madres gestantes y sus hijos.
- 2- La leche materna de las mujeres que viven en la zona industrial/minera más de 5 años presentó los niveles máximos de aluminio, zinc, arsénico, plomo, mercurio y níquel, y el número de años viviendo en ella se correlacionó positivamente con los niveles de níquel. Por el contrario, las concentraciones máximas más altas de manganeso, cromo y hierro se determinaron en la leche de mujeres que viven en la zona agrícola. Estos resultados sugieren y confirman distintos perfiles de contaminación ambiental de estas zonas.
- 3- Los niveles de cadmio y zinc en leche materna fueron menores en las madres con niños de mayor edad, lo que confirmaría la teoría del paso de sustancias tóxicas de la madre al niño durante la lactancia, reduciendo la carga materna de las mismas.
- 4- Los niveles de cadmio y cobre fueron superiores en leche de madres con hijos de menor peso en el momento actual y a su vez, los niveles de arsénico eran mayores en la leche de mujeres con niños de menor peso al nacer, lo que confirmaría que la exposición a elevadas concentraciones de ciertas sustancias tóxicas se asocia a bajo peso infantil.
- 5- La alimentación influye significativamente en los niveles de determinados elementos en la leche materna, así la cantidad de agua consumida por la madre se asoció con mayores concentraciones de aluminio y plomo, la alimentación vegetariana con niveles mayores de plomo, arsénico, cadmio y manganeso, y un elevado consumo de fruta con un aumento de las concentraciones de cobre.

- 6- Los niveles más elevados de cadmio en leche materna se asociaron con el consumo de tabaco materno, lo cual se explica por la alta concentración de dicho contaminante en el humo del tabaco.
- 7- Se detectaron niveles de distintos compuestos perfluorados (PFC's) en la leche de las madres estudiadas, siendo el nivel de ácido perfluorooctanoico (PFOA) inferior a las concentraciones máximas tolerables emitidas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).
- 8- Evidenciamos la influencia de la alimentación en los niveles de PFC's en leche materna al encontrar mayores niveles de PFUnDA en las madres con dieta exclusiva de vegetales, niveles significativamente inferiores de PFNA y PFUnDA en leche de madres que consumían lácteos con grasa y niveles más elevados de PFOA en mujeres con alto consumo de pescado blanco, ya que es conocido que el pescado es la principal fuente alimentaria de PFC's. Por otro lado, el paso de PFOA materno al niño a través de la leche, explicaría menores niveles de PFOA en la leche de aquellas madres con mayor número de meses de lactancia-
- 9- La lactancia materna constituye, un mecanismo útil y no invasivo de monitorización de contaminantes ambientales, tales como los elementos inorgánicos y los compuestos perfluorados, importante en aquellas zonas contaminadas por residuos industriales y mineros como las estudiadas en la región de Murcia.
- 10- Aumentar los beneficios de la lactancia supone minimizar la exposición de la madre y del recién nacido a los contaminantes ambientales, así, las acciones deberían ir dirigidas a su reducción y control por parte de las autoridades competentes, así como limitar ciertos hábitos y alimentos no recomendables por su alto contenido en sustancias tóxicas.



## **7. Referencias bibliográficas**



1. AAP. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-41.
2. Abadin HG, Hibbs BF, Pohl HR. Breast-feeding exposure of infants to cadmium, lead, and mercury: a public health viewpoint. *Toxicology and industrial health*. 1997;13(4):495-517.
3. Abballe A, Ballard TJ, Dellatte E, di Domenico A, Ferri F, Fulgenzi AR, et al. Persistent environmental contaminants in human milk: concentrations and time trends in Italy. *Chemosphere*. 2008;73(1 Suppl):S220-7.
4. Abrams SA. Building bones in babies: can and should we exceed the human milk-fed infant's rate of bone calcium accretion? *Nutrition reviews*. 2006;64(11):487-94.
5. Adesiyan AA, Akiibinu MO, Olisekodiaka MJ, Onuegbu AJ, Adeyeye AD. Concentrations of some biochemical parameters in breast milk of a population of Nigerian nursing mothers using hormonal contraceptives. *Pak J Nutr*. 2011;10:249-25.
6. Aguayo J. Maternal lactation for preterm newborn infants. *Early Hum Dev* 2001;65(Suppl):S19-29.
7. Aguilar Cordero MJ. Composición, propiedades y bioquímica de la Leche Humana. En: Aguilar Cordero MJ. *Lactancia Materna*. 1ª ed. Madrid, España: Elsevier Science; 2005. p. 51-61.
8. Ahamed M, Siddiqui MKJ. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2007;26(4):400-8.
9. Ahmad MS, Ashraf M. Essential roles and hazardous effects of nickel in plants. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011;214:125-67.
10. Ahmed S, Ahsan KB, Kippler M, Mily A, Wagatsuma Y, Hoque AMW, et al. In utero arsenic exposure is associated with impaired thymic function in newborns possibly via oxidative stress and apoptosis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2012;129(2):305-14.
11. Alavanja MC, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health*. 2004;25:155-97.
12. Albert J, Schedin U, Lindqvist M, Melcher A, Hjemdahl P, Frostell C. Blockade of endogenous nitric oxide production results in moderate hypertension, reducing sympathetic activity and shortening bleeding time in healthy volunteers. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(9):1104-13.

13. Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi JP, Dogliotti E, Domenico, AD. Cadmium in food-scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *EFSA Journal*. 2009;980:1-139.
14. Al-Masalkhi A, Walton S, J. Pulmonary fibrosis and occupational exposure to aluminum. *Med Assoc*. 1994;92:59-61.
15. Almeida AA, Lopes CMPV, Silva AMS, Barrado E. Trace elements in human milk: correlation with blood levels, inter-element correlations and changes in concentration during the first month of lactation. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2008;22(3):196-205.
16. Al-Othman A, El-Fawaz H, Hewedy F, Al-Khalifa A. Mineral and vitamin content of mature breast milk of Saudi lactating mothers. *Ecol Food Nutr*. 1996;34(4):327-36.
17. Al-Saleh I, Abduljabbar M, Al-Rouqi R, Elkhatib R, Alshabbaheen A, Shinwari N. Mercury (Hg) exposure in breast-fed infants and their mothers and the evidence of oxidative stress. *Biological trace element research*. 2013;153(1-3):145-54.
18. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A. Heavy metal concentrations in the breast milk of Saudi women. *Biological trace element research*. 2003;96(1-3):21-37.
19. Alvarez-Rogel J, Ramos Aparicio MJ, Delgado Iniesta MJ, Lozano RA. Metals in soils and above-ground biomass of plants from a salt marsh polluted by mine wastes in the coast of the Mar Menor lagoon, SE Spain. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2004;13(3):274-8.
20. American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding Breastfeeding and the Use of Human Milk Pediatrics. 2012;129:827-41.
21. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Aluminum metal and insoluble compounds. In *Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values CDROM Cincinnati ACGIH*. 2014.
22. Anderson RA, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, Andon MB, Moser-Veillon PB. Breast milk chromium and its association with chromium intake, chromium excretion, and serum chromium. *Am J Clin Nutr*. 1993 Apr;57(4):519-23.

23. Andersson H, Petersson-Grawé K, Lindqvist E, Luthman J, Oskarsson A, Olson L. Low-level cadmium exposure of lactating rats causes alterations in brain serotonin levels in the offspring. *Neurotoxicology and teratology*. 1997;19(2):105-15.
24. Apelberg BJ, Goldman LR, Calafat AM, Herbstman JB, Kuklennyik Z, Heidler J, et al. Determinants of fetal exposure to polyfluoroalkyl compounds in Baltimore, Maryland. *Environmental science & technology*. 2007;41(11):3891-7.
25. Arain SS, Gul Kazi T, Afridi HI, Brahman KD, NaEemuliah, Shah F, et al. Arsenic content in smokeless tobacco products consumed by the population of Pakistan: related health risk. *Journal of AOAC International*. 2014;97(6):1662-9.
26. Arnaud J, Favier A. Copper, iron, manganese and zinc contents in human colostrum and transitory milk of French women. *The Science of the total environment*. 1995;159(1):9-15.
27. Arnaud J, Prual A, Preziosi P, Cherouvrier F, Favier A, Galan P, et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on trace element (Cu, Se, Zn) concentrations in serum and breast milk from Nigerian women. *Annals of nutrition & metabolism*. 1993;37(5):262-71.
28. Arteel GE, Briviba K, Sies H. Protection against peroxynitrite. *FEBS letters*. 1999;445(2-3):226-30.
29. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(4-5):353-62.
30. Aschner M, Aschner JL. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1991;15(3):333-40.
31. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Uzum K, Saraymen R. Relation of in utero lead exposure with insulin-like growth factor-I levels and neonatal anthropometric parameters. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(1):91-5.
32. ATSDR, U. S. Toxicological Profile for lead. US Department of Health and Human Services, 2007, vol. 1, p. 582.
33. ATSDR. Toxicological profile for Copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. 2004.

34. ATSDR. US, Services Public, Atlanta G. Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry of Health and Human Service. 2003.
35. Augusto Ramírez. Toxicología del cadmio. Conceptos actuales para evaluar exposición ambiental u ocupacional con indicadores biológicos. *Anales de la Facultad de Medicina* 2002; 63(1):51-64.
36. Awadi F, Srikumar T. Al- Trace element status in milk and plasma of Kuwaiti and non-Kuwaiti lactating mothers. *Nutrition* 106973. 2000;16(11-12).
37. Gürbay A, Charehsaz M, Eken A, Sayal A, Girgin G, Yurdakök M et al. Toxic metals in breast milk samples from Ankara, Turkey: assessment of lead, cadmium, nickel, and arsenic levels. *Biol Trace Elem Res.* 2012 Oct;149(1):117-22.
38. Bach CC, Bech BH, Brix N, Nohr EA, Bonde JPE, Henriksen TB. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review. *Critical reviews in toxicology.* 2015;45(1):53-67.
39. Baird C. Toxic heavy metals. *Environmental chemistry.* New York: WH Freeman; 1997. p. 386-95.
40. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science (New York, NY).* 1973;181(4096):230-41.
41. Ballabriga A. Essential fatty acids and human tissue composition. An overview. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement.* 1994;402:63-8.
42. Ballester F, Saez M, Daponte A, Ordóñez J M, Taracido M, Cambra et al. El proyecto MECAS: protocolo del estudio Multicéntrico en España de los efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la salud. *Revista española de salud pública,* 2005, vol. 79, no 2, p. 229-242.
43. Banu SK, Samuel JB, Arosh JA, Burghardt RC, Aruldhas MM. Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary hormone synthesis in developing Wistar rats. *Toxicology and applied pharmacology.* 2008;232(2):180-9.
44. Barański M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, Seal C, Sanderson R, Stewart GB, et al. Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic

- literature review and meta-analyses. *The British journal of nutrition*. 2014;112(5):794-811.
45. Barbarot S, Chantier E, Kuster A, Hello M, Roze J-C, Blouin E, et al. Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: high dose preventive supplementation is necessary. *Pediatric dermatology*. 2010;27(4):380-3.
  46. Barceloux DG. Chromium. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. 1999;37(2):173-94.
  47. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(3):421-6.
  48. Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environmental health perspectives*. 2005;113(8):1083-91.
  49. Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1048-56.
  50. Batista J, Schuhmacher M, Domingo JL, Corbella J. Mercury in hair for a child population from Tarragona Province, Spain. *The Science of the total environment*. 1996;193(2):143-8.
  51. Beard J, Dawson H, Dell B, Sunde R. Iron. In: O' eds. *Handbook of nutritionally essential minerals*. New York Marcel Dekker Inc. 1997:275-334.
  52. Beck MA, Esworthy RS, Ho YS, Chu FF. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1998;12(12):1143-9.
  53. Beck MA. Selenium and viral infections. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, eds. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 2nd ed. New York: Springer; 2006:287-298.
  54. Begley TH, Hsu W, Noonan G, Diachenko G. Migration of fluorochemical paper additives from food-contact paper into foods and food simulants. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2008;25(3):384-90.

55. Behrooz RD, Esmaili-Sari A, Peer FE, Amini M. Mercury concentration in the breast milk of Iranian women. *Biological trace element research*. 2012;147(1-3):36-43.
56. Bellinger D, Leviton A, Needleman HL, Wateraux C, Rabinowitz M. Low-level lead exposure and infant development in the first year. *Neurobehavioral toxicology and teratology*. 1986;8(2):151-61.
57. Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, Wateraux C, Rabinowitz MB, Nichols ML. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. *Neurobehavioral toxicology and teratology*. 1984;6(5):387-402.
58. Belmonte Espejo P y Luengo Michel P. Informe calidad del aire en la región de Murcia Año 2013. 2014. [Consultado 12/02/2014]. Disponible en: [http://www.ecologistasenaccion.org/IMG/pdf/informe\\_calidad\\_aire\\_mu-2013.pdf](http://www.ecologistasenaccion.org/IMG/pdf/informe_calidad_aire_mu-2013.pdf)
59. Belmonte F, Romero A, Alonso F, Moreno J, Rojo S. AfECCIÓN de suelos agrícolas por metales pesados en áreas limítrofes a explotaciones mineras del sureste de España. *Papeles de Geografía*. 2010;51-52:45-54.
60. Benedetti M, Iavarone I, Comba P, Lavarone I. Cancer risk associated with residential proximity to industrial sites: a review. *Archives of environmental health*. 2001;56(4):342-9.
61. Bener A, Hoffmann GF, Afify Z, Rasul K, Tewfik I. Does prolonged breastfeeding reduce the risk for childhood leukemia and lymphomas? *Minerva pediatrica*. 2008;60(2):155-61.
62. Bermejo A. El plomo, presencia y efectos. Métodos de análisis. Universidad de Santiago de Compostela. España. Monografía, 1982, no 64, p. 165.
63. Bernsmann T, Furst P. Determination of perfluorinated compounds in human milk. *Organohalogen Compd*. 2008;70:718-21.
64. Bes C, Pardo T, Bernal M, Clemente R. Assesment of the environmental risks associated with two mine tailing soils from the La Unión-Cartagena (Spain) mining district. *Journal of Geochemical Exploration*. 2014;147:98-106.
65. Betts KS. Perfluoroalkyl acids: what is the evidence telling us? *Environmental health perspectives*. 2007;115(5):A250-6.
66. Bhattacharya S, Chatterjee S, Sarkar S, J. Pattern of arsenic exposure to children: new born to toddler stages. *Sci Res*. 2012;2:39-48.



67. Bianchi ML, Cruz A, Zanetti MA, Dorea JG. Dietary intake of selenium and its concentration in breast milk. *Biological trace element research*. 1999;70(3):273-7.
68. Bianco A, Larsen P, Hatfield D, Berry M, Gladyshev V. Selenium, deiodinases and endocrine function. 207-219 p.
69. Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC. Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 2001;60(1):44-55.
70. Biegel LB, Liu RC, Hurtt ME, Cook JC. Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: in vitro, in vivo, and ex vivo studies. *Toxicology and applied pharmacology*. 1995;134(1):18-25.
71. Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *The New England journal of medicine*. 1997;336(22):1557-61.
72. Bjermo H, Darnerud PO, Pearson M, Barbieri HE, Lindroos AK, Nälsén C, et al. Serum concentrations of perfluorinated alkyl acids and their associations with diet and personal characteristics among Swedish adults. *Molecular nutrition & food research*. 2013;57(12):2206-15.
73. Björklund KL, Vahter M, Palm B, Grandér M, Lignell S, Berglund M. Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study. *Environmental health: a global access science source*. 2012;11:92.
74. Bojar I, Owoc A, Humeniuk E, Wierzba W, Fronczak A. Inappropriate consumption of vitamins and minerals by pregnant women in Poland. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2012;19(2):263-6.
75. Borkow G, Gabbay J. Copper as a biocidal tool. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(18):2163-75.
76. Bossi R, Strand J, Sortkjaer O, Larsen MM. Perfluoroalkyl compounds in Danish wastewater treatment plants and aquatic environments. *Environ Int*. 2000 May;34(4):443-50.
77. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR. Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environmental health perspectives*. 2001;109(10):1079-84.

78. Bradstreet J, Geier D, Kartzinel J, Adams J, Geier M, J. A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *Phys Surg*. 2003;3:76-9.
79. Bratter P, de Bratter V, Jaffe W, Castellano H. Negretti & Mendez a) Selenium status of children living in seleniferous areas of Venezuela. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*. 1991;5:269-70.
80. Braydich-Stolle LK, Speshock JL, Castle A, Smith M, Murdock RC, Hussain SM. Nanosized aluminum altered immune function. *ACS nano*. 2010;4(7):3661-70.
81. Broussard L, Hammett-Stabler C, Winecker R, Roper-Miller J. The toxicology of mercury. *Laboratory Medicine*. 2002;33:614-25.
82. Burk RF, Levander OA. Selenium. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:265-276.
83. Burk RF, Olson GE, Hill KE. Deletion of selenoprotein P gene in the mouse. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, eds. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 2nd ed. New York: Springer; 2006:111-122.
84. Butenhoff JL, Olsen GW, Pfahles-Hutchens A. The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum. *Environmental health perspectives*. 2006;114(11):1776-82.
85. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(3):544-51.
86. Cáceres Udina MJ, Alvarez Martínez JA, Argente del Castillo J, ChumillaValderas MA, Fernández Alvarez E, Garrido Romera A et al. [Incidence, air pollution and risk factors of acute otitis media in the first year of life: a prospective study]. *An Pediatr (Barc)*. 2004Feb;60(2):133-8.
87. Calafat AM, Needham LL, Kuklennyik Z, Reidy JA, Tully JS, Aguilar-Villalobos M, et al. Perfluorinated chemicals in selected residents of the American continent. *Chemosphere*. 2006;63(3):490-6.
88. Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Reviews on environmental health*. 2011;26(2):81-92.

89. Campbell JA, Corrigan AV, Guy A, Kirsch RE. Immunohistologic localization of alpha, mu, and pi class glutathione S-transferases in human tissues. *Cancer*. 1991;67(6):1608-13.
90. Carmona D, Faz Á, Arocena J. Cadmium, copper, lead and zinc in secondary sulfate minerals in soils of mined areas in Southeast Spain. *Geoderma*. 2009;150:150-7.
91. Carrizo D, Grimalt JO, Ribas-Fito N, Sunyer J, Torrent M. Physical-chemical and maternal determinants of the accumulation of organochlorine compounds in four-year-old children. *Environ Sci Technol*. 2006 Mar 1;40(5):1420-6.
92. Casey C, Smith A, Zhang P, Jensen R. Microminerals in human and animal milks. 1995. 622-674 p.
93. Casey CE, Hambidge KM, Neville MC. Studies in human lactation: zinc, copper, manganese and chromium in human milk in the first month of lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 1985;41(6):1193-200.
94. Casey CE, Neville MC, Hambidge KM. Studies in human lactation: secretion of zinc, copper, and manganese in human milk. *Am J Clin Nutr*. 1989 May;49(5):773-85.
95. Casey CE, Neville MC. Studies in human lactation 3: molybdenum and nickel in human milk during the first month of lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 1987;45(5):921-6.
96. Castro F, Harari F, Llanos M, Vahter M, Ronco AM. Maternal-child transfer of essential and toxic elements through breast milk in a mine-waste polluted area. *Am J Perinatol*. 2014 Nov;31(11):993-1002
97. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: hospital practices to support breastfeeding--United States, 2007 and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Aug 5;60(30):1020-5.
98. Cerna M, Spevackova V, Batariova A, Smid J, Cejchanova M, Ocadlikova D, et al. Human biomonitoring system in the Czech Republic. *Int EnvironHealth* 210495499. 2007:3-4.
99. Cesar A, Marín A, Marín-Guirao L, Vita R, Lloret J, Del Valls TA. Integrative ecotoxicological assessment of sediment in Portma'n Bay (southeast Spain) *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2009;72:1832-41.

100. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006;117(2):425-32.
101. Chao HH, Guo CH, Huang CB, Chen PC, Li HC, Hsiung D et al. Arsenic, cadmium, lead, and aluminium concentrations in human milk at early stages of lactation. *Pediatr Neonatol*. 2014 Apr;55(2):127-34.
102. Chien L-C, Han B-C, Hsu C-S, Jiang C-B, You H-J, Shieh M-J, et al. Analysis of the health risk of exposure to breast milk mercury in infants in Taiwan. *Chemosphere*. 2006;64(1):79-85.
103. Chierici R, Saccomandi D, Vigi V. Dietary supplements for the lactating mother: influence on the trace element content of milk. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1999;88(430):7-13.
104. Chowanadisai W, Lönnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(51):39699-707.
105. Cirera LL, Rodríguez M, Olalla C, Navarro C. Estadísticas agregadas de mortalidad evitable de la Región de Murcia en 1996-1999 [monografía en internet]. Murcia: Consejería de Sanidad y Consejería de Economía, Industria e Innovación; 2003 [citado 31 Oct 2014].
106. Clancy HA, Costa M. Nickel: a pervasive carcinogen. *Future Oncol*. 2012 Dec;8(12):1507-9.
107. Clemente GF, Ingrao G, Santaroni GP. The concentration of some trace elements in human milk from Italy. *The Science of the total environment*. 1982;24(3):255-65.
108. Cocho JA, Cervilla JR, Rey-Goldar ML, Fdez-Lorenzo JR, Fraga JM. Chromium content in human milk, cow's milk, and infant formulas. *Biol Trace Elem Res*. 1992 Jan-Mar;32:105-7.
109. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.

110. Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 1998a;44(2):185-90.
111. Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *International archives of occupational and environmental health*. 1998b;71(1):42-6.
112. Conesa HM, Faz A, Arnaldos R. Heavy metal accumulation and tolerance in plants from mine tailings of the semiarid Cartagena-La Unión mining district (SE Spain). *The Science of the total environment*. 2006;366(1):1-11.
113. Conesa HM, Faz A, Arnaldos R. Initial studies for the phytostabilization of a mine tailing from the Cartagena-La Unión Mining District (SE Spain). *Chemosphere*. 2007;66(1):38-44.
114. Coni E, Bellomonte G, Caroli S. Aluminium content of infant formulas. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*. 1993;7(2):83-6.
115. Coni E, Falconieri P, Ferrante E, Semeraro P, Beccaloni E, Stacchini A et al. Reference values for essential and toxic elements in human milk. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 1990;26(2):119-30.
116. Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Catassi C, Carlucci A, Giorgi PL. Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. *Pediatrics*. 1993;91(3):637-41.
117. D'Souza HS, Menezes G, Venkatesh T. Role of essential trace minerals on the absorption of heavy metals with special reference to lead. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2003;18(2):154-60.
118. Dabeka R, Fouquet A, Belisle S, Turcotte S. Lead, cadmium and aluminum in Canadian infant formulae, oral electrolytes and glucose solutions. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2011;28(6):744-53.
119. Dabeka RW, Karpinski KF, McKenzie AD, Bajdik CD. Survey of lead, cadmium and fluoride in human milk and correlation of levels with environmental and food factors. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 1986;24(9):913-21.

120. Dahl E, Nordal KP, Halse J, Flatmark A. The early effects of aluminium deposition and dialysis on bone in chronic renal failure: a cross-sectional bone-histomorphometric study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1990;5(6):449-56.
121. Dallaire R, Ayotte P, Pereg D, Déry S, Dumas P, Langlois E, et al. Determinants of plasma concentrations of perfluorooctanesulfonate and brominated organic compounds in Nunavik Inuit adults (Canada). *Environmental science & technology*. 2009;43(13):5130-6.
122. Danish Environmental Protection Agency. More environmentally friendly alternatives to PFOS compounds and PFOA. Environmental Project No 1013. 2005.
123. Das UN. Breastfeeding prevents type 2 diabetes mellitus: but, how and why? *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1436-7.
124. Davis J. Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl: health risk uncertainties and research directions. *Environ Health Perspect* 106 Suppl. 1998;1:191-201.
125. De Brouwere K, Buekers J, Cornelis C, Schlekat CE, Oller AR. Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects. *Sci Total Environ*. 2012 Mar 1;419:25-36.
126. Mondal D, Weldon RH, Armstrong BG, Gibson LJ, Lopez-Espinosa MJ, Shin HM, Fletcher T. Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environ Health Perspect*. 2014 Feb;122(2):187-92.
127. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*. 2006 Nov 4;333(7575):945.
128. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S19-24.
129. Dewey KG, Lönnerdal B. Infant self-regulation of breast milk intake. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1986;75(6):893-8.

130. Dewey KG, Lönnerdal B. Milk and nutrient intake of breast-fed infants from 1 to 6 months: relation to growth and fatness. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1983;2(3):497-506.
131. DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicologic pathology*. 2012;40(2):300-11.
132. Dey S, Bakthavatchalu V, Tseng MT, Wu P, Florence RL, Grulke EA, et al. Interactions between SIRT1 and AP-1 reveal a mechanistic insight into the growth promoting properties of alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nanoparticles in mouse skin epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2008;29(10):1920-9.
133. Dhaneesh KV, Gopi M, Noushad KM, Ganeshamurthy R, Kumar TT, Balasubramanian T. Determination of metal levels in thirteen fish species from Lakshadweep Sea. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2012 Jan;88(1):69-73.
134. Dhonukshe-Rutten RAM, Vossenaar M, West CE, Schümann K, Bulux J, Solomons NW. Day-to-day variations in iron, zinc and copper in breast milk of Guatemalan mothers. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(2):128-34; discussion 120-1.
135. Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. Lead exposure and the motor developmental status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics*. 1993;91(2):301-7.
136. Diez S, Delgado S, Aguilera I, Astray J, Perez-Gomez B, Torrent M, et al. Prenatal and early childhood exposure to mercury and methylmercury in Spain, a high-fish-consumer country. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2009;56:615-22.
137. Dinglasan MJA, Ye Y, Edwards EA, Mabury SA. Fluorotelomer alcohol biodegradation yields poly- and perfluorinated acids. *Environmental science & technology*. 2004;38(10):2857-64.
138. Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Hernell O. Iron, zinc, and copper concentrations in breast milk are independent of maternal mineral status. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(1):111-5.
139. Donangelo CM, Trugo NM, Dórea JG, Araújo MO. Liver reserves of iron, copper, and vitamin B12 in Brazilian fetuses and infants of different socioeconomic status. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1993;9(5):430-2.

140. Dórea JG, Marques RC. Infants' exposure to aluminum from vaccines and breast milk during the first 6 months. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2010;20(7):598-601.
141. Dórea JG. Aluminium concentrations in human milk: additional comments on exposure issues in the neonate. *Pediatrics and neonatology*. 2014;55(2):81-2.
142. Dorea JG. Iron and copper in human milk. *Nutrition*. 2000 Mar;16(3):209-20.
143. Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. *The British journal of nutrition*. 2004;92(1):21-40.
144. Dorea JG. Selenium and breast-feeding. *The British journal of nutrition*. 2002;88(5):443-61.
145. Dórea JG, Marques RC. Infants' exposure to aluminum from vaccines and breast milk during the first 6 months. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010 Nov;20(7):598-601.
146. Dörner K, Dziadzka S, Höhn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. *Br J Nutr*. 1989 May;61(3):559-72.
147. Drasch G, Aigner S, Roider G, Staiger F, Lipowsky G. Mercury in human colostrum and early breast milk. Its dependence on dental amalgam and other factors. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 1998;12(1):23-7.
148. Drexler H, Schaller KH. The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environmental research*. 1998;77(2):124-9.
149. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU international*. 2003;91(7):608-12.
150. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics*. 2010;126(1):e18-25.
151. Dylewski ML, Neville MC, Picciano MF. Longitudinal profile of human milk selenium from birth to 1 year. *FASEB*. 2001;15(4):A599.
152. EFSA. Dietary exposure in the European population. *EFSA J*. 2012;10:2551-88.



153. Ellis DA, Martin JW, De Silva AO, Mabury SA, Hurley MD, Sulbaek Andersen MP, et al. Degradation of fluorotelomer alcohols: a likely atmospheric source of perfluorinated carboxylic acids. *Environmental science & technology*. 2004;38(12):3316-21.
154. Ellis HA, McCarthy JH, Herrington J. Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralisation. *Journal of clinical pathology*. 1979;32(8):832-44.
155. Emmett PM, Rogers IS. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early human development*. 1997;49 Suppl:S7-28.
156. Environmental Protection Agency. *Toxicological Review of Zinc and Compounds*. EPA. Washington, DC, 2005.
157. Epstein L, Bassein S. Pesticide applications of copper on perennial crops in California, 1993 to 1998. *Journal of environmental quality*. 2001;30(5):1844-7.
158. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current topics in medicinal chemistry*. 2001;1(6):529-39.
159. Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*. 2003 Sep-Oct;43(4-5):475-80.
160. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Téllez-Rojo MM, Mercado-García A, Peterson KE, Schwartz J, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environmental health perspectives*. 2009;117(1):26-31.
161. Ettinger AS, Roy A, Amarasiriwardena CJ, Smith D, Lupoli N, Mercado-García A, Lamadrid-Figueroa H et al. Maternal blood, plasma, and breast milk lead: lactational transfer and contribution to infant exposure. *Environ Health Perspect*. 2014 Jan;122(1):87-92.
162. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, González-Cossío T, Peterson KE, Aro A, et al. Levels of lead in breast milk and their relation to maternal blood and bone lead levels at one month postpartum. *Environmental health perspectives*. 2004;112(8):926-31.
163. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Peterson KE, Schwartz J, Aro A et al. Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol*. 2006 Jan 1;163(1):48-56.

164. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. *The EFSA Journal*. 2008;(653):1-131.
165. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA panel on contaminants in the food chain (CONTAM). EFSA 2010.
166. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environmental science Processes & impacts*. 2013;15(10):1807-16.
167. Eynon G, McKenzie-Parnell J, Robinson M. Cadmium in non-smoking New Zealand women immediately following child birth. *Proceedings of the University of Otago Medical School*. 1985;63:38-40.
168. Fängström B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grandér M, et al. Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environmental health perspectives*. 2008;116(7):963-9.
169. Fanni Rossano, Gerosa Sonia, Iacovidou Peter, Eyken Vassilios, Zaffanello Gavino, J. Daniela Clara Nicoletta Marco Cagliari. Aluminum exposure and toxicity in neonates a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods *World*. 2015;10(2):101-7.
170. Farina M, Rotta LN, Soares FAA, Jardim F, Jacques R, Souza DO, et al. Hematological changes in rats chronically exposed to oral aluminum. *Toxicology*. 2005;209(1):29-37.
171. Farzan SF, Karagas MR, Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. *Toxicology and applied pharmacology*. 2013b;272(2):384-90.
172. Farzan SF, Korrick S, Li Z, Enelow R, Gandolfi AJ, Madan J, et al. In utero arsenic exposure and infant infection in a United States cohort: a prospective study. *Environmental research*. 2013a;126:24-30.
173. Feeley R, Eitenmiller R, JB, Barnhart H. Jones , Manganese, cobalt, nickel, silicon and aluminium in human milk during early lactation (abstract). *Federation Proceedings* ; 3681. 1983b;42.
174. Feeley RM, Eitenmiller RR, Jones JB, Barnhart H. Copper, iron, and zinc contents of human milk at early stages of lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 1983a;37(3):443-8.

175. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2010;36(5):413-21.
176. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Human reproduction* (Oxford, England). 2009;24(5):1200-5.
177. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environmental health perspectives*. 2007;115(11):1677-82.
178. Feng P, Yee KK, Rawson NE, Feldman LM, Feldman RS, Breslin PAS. Immune cells of the human peripheral taste system: dominant dendritic cells and CD4 T cells. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(6):760-6.
179. Ferre-Huguet N, Marti-Cid R, Schuhmacher M, Domingo J. Risk assessment of metals from consuming vegetables, fruits and rice grown on soils irrigated with waters of the Ebro River in Catalonia, Spain. *Biol. Trace Elem. Res*. 2008;123:66-79.
180. Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, Lucas A. Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics*. 2009;124(5):1372-9.
181. Fewtrell MS, Edmonds CJ, Isaacs E, Bishop NJ, Lucas A. Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants and later health outcomes during childhood and adolescence. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;70(3):299-304.
182. Figueras Aloy J, García Alix A, Alomar Ribes A, Blanco Bravo D, Esqué Ruiz MT, Fernández Lorenzo JR; Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. [Recommendations for the care of healthy newborn infants]. *An Esp Pediatr*. 2001 Aug;55(2):141-5.
183. FIL. Metal contaminants in milk and milk products. Document 105. 1978.
184. Finley DA, Lönnerdal B, Dewey KG, Grivetti LE. Inorganic constituents of breast milk from vegetarian and nonvegetarian women: relationships with each other and with organic constituents. *The Journal of nutrition*. 1985;115(6):772-81.

185. Flanagan SV, Johnston RB, Zheng Y. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation. *Bull World Health Organ.* 2012;90:839-846.
186. Food and Nutrition Board (FNB), Institute of Medicine. Manganese. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:394-419
187. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Selenium. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington D.C.: National Academy Press; 2000:284-324.
188. Foster LH, Sumar S. Selenium in health and disease: a review. *Critical reviews in food science and nutrition.* 1997;37(3):211-28.
189. Fox MR. Assessment of cadmium, lead and vanadium status of large animals as related to the human food chain. *Journal of animal science.* 1987;65(6):1744-52
190. Fransson GB, Lönnerdal B. Zinc, copper, calcium, and magnesium in human milk. *The Journal of pediatrics.* 1982;101(4):504-8.
191. Friel JK, Andrews WL, Jackson SE, Longerich HP, Mercer C, McDonald A, et al. Elemental composition of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. *Biological trace element research.* 1999;67(3):225-47.
192. Frigerg L. Health hazards in the manufactures of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Act Med Scand.* 1980;138:1-124.
193. Frkovic A, Kras M, Alebic-Juretic A. Lead and cadmium in human milk from the Northern Adriatic area of Croatia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.* 1997;58:16-21.
194. Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environmental science & technology.* 2010;44(18):7123-9.
195. Fromme H, Schlummer M, Möller A, Gruber L, Wolz G, Ungewiss J, et al. Exposure of an adult population to perfluorinated substances using duplicate diet portions and biomonitoring data. *Environmental science & technology.* 2007;41(22):7928-33.

196. Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds—exposure assessment for the general population in Western countries. *International journal of hygiene and environmental health*. 2009;212(3):239-70.
197. Fujii Y, Yan J, Harada KH, Hitomi T, Yang H, Wang P, et al. Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere*. 2012;86(3):315-21.
198. Funk MA, Hamlin L, Picciano MF, Prentice A, Milner JA. Milk selenium of rural African women: influence of maternal nutrition, parity, and length of lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(2):220-4.
199. Furdui VI, Stock NL, Ellis DA, Butt CM, Whittle DM, Crozier PW, et al. Spatial distribution of perfluoroalkyl contaminants in lake trout from the Great Lakes. *Environmental science & technology*. 2007;41(5):1554-9.
200. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(1):66-71.
201. Galal-Gorchev H. Dietary intake, levels in food and estimated intake of lead, cadmium, and mercury. *Food additives and contaminants*. 1993;10(1):115-28.
202. Galli CL, Restani P. Can methylmercury present in fish affect human health? *Pharmacological research*. 1993;27(2):115-27.
203. García C. Impacto y riesgo ambiental de los residuos minero-metalúrgicos de la Sierra de Cartagena-La Unión (Murcia-España). [Tesis doctoral]. Cartagena (Murcia, España). Universidad Politécnica de Cartagena; 2004. 424p.
204. García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández MA, Pérez-Meixeira AM, Gil E, de Paz C et al. Mercury, lead and cadmium in human milk in relation to diet, lifestyle habits and sociodemographic variables in Madrid (Spain). *Chemosphere*. 2011 Sep;85(2):268-76.
205. García-López, R. Composición e inmunología de la leche humana, *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32 (4): 223-230.
206. Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savín T, Labrada-Martagón V, Celis de la Rosa Ade J, Acosta Vargas B, Méndez-Rodríguez LC. Mercury concentration in breast milk of women from northwest Mexico; possible association with diet, tobacco and other maternal factors. *Nutr Hosp*. 2013 May-Jun;28(3):934-42.

207. Giesy JP, Kannan K. Global distribution of perfluorooctane sulfonate in wildlife. *Environmental science & technology*. 2001;35(7):1339-42.
208. Gladyshev VN. Selenoproteins and selenoproteomes. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, eds. *Selenium: Its molecular biology and role in human health*. 2nd ed. New York: Springer; 2006:99-114.
209. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environmental science & technology*. 2012;46(16):9071-9.
210. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicology letters*. 2010;198(1):49-55.
211. Golding J. Unnatural constituents of breast milk—medication, lifestyle, pollutants, viruses. *Early Hum Dev*. 1997;49(Suppl):S29–S43.
212. Goldman LR, Newbold R, Swan SH. Exposure to soy-based formula in infancy. *JAMA*. 2001;286(19):2402-3.
213. Gómez-Ros H, Garcia G, Peñas J. Assessment of restoration success of former metal mining areas after 30 years in a highly polluted Mediterranean mining area: Cartagena-La Unión. *Ecological Engineering*, . 2013;57:393-402.
214. González V, García I, del Moral F, de Haro S, Sánchez JA, Simón M. Impact of unconfined sulphur-mine waste on a semi-arid environment (Almería, SE Spain). *Journal of environmental management*. 2011;92(6):1509-19.
215. Goudarzi MA, Parsaei P, Nayeypour F, Rahimi E. Determination of mercury, cadmium and lead in human milk in Iran. *Toxicol Ind Health*. 2013 Oct;29(9):820-3.
216. Governini L, Guerranti C, Focardi S, Cuppone A, Stendardi A, Leo V. De . Impact of environmental exposure to perfluorinated compounds on sperm DNA quality. *System Biology in Reproductive Medicine*. 2009;2:41-55.
217. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annual review of nutrition*. 1997;17:37-50.
218. Grajeda R, Pérez-Escamilla R. Stress during labor and delivery is associated with delayed onset of lactation among urban Guatemalan women. *The Journal of nutrition*. 2002;132(10):3055-60.
219. Grandjean P, Weihe P, Needham LL, Burse VW, Patterson DG, Sampson EJ, et al. Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated

- biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk. *Environmental research*. 1995;71(1):29-38.
220. Greene LE, Riederer AM, Marcus M, Lkhasuren O. Associations of fertility and pregnancy outcomes with leather tannery work in Mongolia: a pilot study. *International journal of occupational and environmental health*. 2010;16(1):60-8.
221. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, Allergy AA of PS on, Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-91.
222. Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Nov;83(3):F186-92.
223. Guerranti C, Perra G, Corsolini S, Focardi SE. Pilot study on levels of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in selected foodstuffs and human milk from Italy. *Food Chem*. 2013 Sep 1;140(1-2):197-203.
224. Guidi B, Ronchi S, Ori E, Varni PF, Cassinadri T, Tripodi A, et al. [Lead concentrations in breast milk of women living in urban areas compared with women living in rural areas]. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*. 1992;14(6):611-6.
225. Guillén JJ, Medrano J. Morbilidad asistida por agudización de enfermedades respiratorias crónicas y su relación con la contaminación. En: *Contaminación atmosférica y salud en Cartagena*. Cartagena: Gráficas F Gómez. Consejería de Sanidad. Monografías sanitarias 10. 1991;39-44.
226. Guillén Pérez JJ, Cirera Suárez L, García-Marcos Álvarez L, Jiménez Torres E, Barber Vallès X, Martínez García MJ et al. Efectos a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad: resultados del proyecto EMECAM en Cartagena, 1992-96. *Revista española de salud pública*, 1999, vol. 73, no 2, p. 215-224.

227. Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Patison N, Law AJ, et al. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Environmental health perspectives*. 1998;106(10):667-74.
228. Gundacker C, Pietschnig B, Wittmann KJ, Lischka A, Salzer H, Hohenauer L, et al. Lead and mercury in breast milk. *Pediatrics*. 2002;110(5):873-8.
229. Gundacker C, Pietschnig B, Wittmann KJ, Lischka A. Human milk mercury (Hg) and lead (Pb) levels in Vienna. *Advances in experimental medicine and biology*. 2000;478:387-8.
230. Gundacker C, Pietschnig B, Wittmann KJ, Salzer H, Stöger H, Reimann-Dorninger G, et al. Smoking, cereal consumption, and supplementation affect cadmium content in breast milk. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2007;17(1):39-46.
231. Gundersen P, Olsvik PA, Steinnes E. Variations in heavy metal concentrations and speciation in two mining-polluted streams in central Norway. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC*. 2001;20(5):978-84.
232. Gurbay A, Charehsaz M, Eken A, Sayal A, Girgin G, Yurdakok M, et al. ErolDD, Toxic metals in breast milk samples from Ankara, Turkey: assessment of lead, cadmium, nickel, and arsenic levels. *Biol Trace Elem Res*. 2012;149:117-22.
233. Guyton MD, Hall PD. *Tratado de fisiología médica*. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 10ª ed. 2001: 1148-1150.
234. Györéné KG, Varga A, Lugasi A. A comparison of chemical composition and nutritional value of organically and conventionally grown plant derived foods. *Orvosi hetilap*. 2006;147(43):2081-90.
235. Hallén IP, Jorhem L, Lagerkvist BJ, Oskarsson A. Lead and cadmium levels in human milk and blood. *The Science of the total environment*. 1995a;166:149-55.
236. Hallén IP, Oskarsson A. Bioavailability of lead from various milk diets studied in a suckling rat model. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 1995b;8(3):231-6.
237. Hamadani JD, Tofail F, Nermell B, Gardner R, Shiraji S, Bottai M, et al. Critical windows of exposure for arsenic-associated impairment of cognitive function in pre-school girls and boys: a population-based cohort study. *International journal of epidemiology*. 2011;40(6):1593-604.



- 
238. Hambidge M. Human zinc deficiency. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5S Suppl):1344S - 9S.
239. Han J, Lee J-S, Choi D, Lee Y, Hong S, Choi J, et al. Manganese (II) induces chemical hypoxia by inhibiting HIF-prolyl hydroxylase: implication in manganese-induced pulmonary inflammation. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009;235(3):261-7.
240. Hannan MA, Dogadkin NN, Ashur IA, Markus WM. Copper, selenium, and zinc concentrations in human milk during the first three weeks of lactation. *BioTrace Elem Res*. 2005 Oct;107(1):11-20.
241. Hannan MA, Faraji B, Tanguma J, Longoria N, Rodriguez RC. Maternal milk concentration of zinc, iron, selenium, and iodine and its relationship to dietary intakes. *Biological trace element research*. 2009;127(1):6-15.
242. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, Stuebe AM, Twigger AJ, Metzger P, Trengove N, Lai CT, Filgueira L, Blancafort P, Hartmann PE. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells*. 2012 Oct;30(10):2164-74.
243. Haug LS, Huber S, Becher G, Thomsen C. Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds—comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environment international*. 2011;37(4):687-93.
244. Henderson JJ, Evans SF, Straton JAY, Priest SR, Hagan R. Impact of postnatal depression on breastfeeding duration. *Birth (Berkeley, Calif)*. 2003;30(3):175-80.
245. Henry ND, Fair PA. Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2013;33(4):265-72.
246. Hernández Aguilar MT, Aguayo Maldonado J, Gómez Papí A. Toma de decisiones informadas sobre la alimentación del lactante. En: *Manual de Lactancia Materna. De la teoría a la práctica*. Asociación Española de Pediatría. Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 41-47.
247. Hernández-Ávila M, Gonzalez-Cossio T, Hernandez-Avila JE, Romieu I, Peterson KE, Aro A, et al. Dietary calcium supplements to lower blood lead levels in lactating women: a randomized placebo-controlled trial. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2003;14(2):206-12.

248. Hernando L, Navarro C, Márquez M, Galvañ F. Brotes epidémicos de asma en Cartagena. En Contaminación atmosférica y salud en Cartagena. Cartagena: Gráficas F Gómez. Consejería de Sanidad. Monografías sanitarias 10. 1991;11-3.
249. Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Anderson J, Osterloh J. Patterns and determinants of blood lead during pregnancy. *American journal of epidemiology*. 2000;152(9):829-37.
250. Higashi A, Tamari H, Kuroki Y, Matsuda I. Longitudinal changes in selenium content of breast milk. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1983;72(3):433-6.
251. Hintelmann H. Organomercurials. Their formation and pathways in the environment. *Metal Ions in Life Sciences*. 2010;97:365-401.
252. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):696-703.
253. Ho FC, Wong RL, Lawton JW. Human colostrum and breast milk cells. A light and electron microscopic study. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1979;68(3):389-96.
254. Honda R, Tawara K, Nishijo M, Nakagawa H, Tanebe K, Saito S. Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. *Toxicology*. 2003;186(3):255-9.
255. Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2003;14(5):593-602.
256. Hosseini SM, Talaei-Khozani T, Sani M, Owrangi B. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons. *Neurology research international*. 2014;2014:807896.
257. Huat LH, Zakariya D, Eng KH. Lead concentrations in breast milk of Malaysian urban and rural mothers. *Archives of environmental health*. 1983;38(4):205-9.
258. Huel G, Boudene C, Ibrahim MA. Cadmium and lead content of maternal and newborn hair: relationship to parity, birth weight, and hypertension. *Archives of environmental health*. 1981;36(5):221-7.

259. Hunt CD, Butte NF, Johnson LK. Boron concentrations in milk from mothers of exclusively breast-fed healthy full-term infants are stable during the first four months of lactation. *The Journal of nutrition*. 2005;135(10):2383-6.
260. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):E38.
261. Instituto Nacional de Estadística. INE Nomenclátor: Población del Padrón Continuo por Unidad Poblacional, 2014. [Consultado 15/05/2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/nomen2/index.do>
262. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evidence report/technology assessment. 2007;(153):1-186.
263. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos T, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med Oct4 Suppl*. 2009;1:S17-30.
264. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatric research*. 2010;67(4):357-62.
265. Islam MS, Ahmed MK, Habibullah-Al-Mamun M, Islam KN, Ibrahim M, Masunaga S. Arsenic and lead in foods: a potential threat to human health in Bangladesh. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2014;31(12):1982-92.
266. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science (New York, NY)*. 2001;292(5516):464-8.
267. Iyengar V, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. *Clinical chemistry*. 1988;34(3):474-81.
268. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science (New York, NY)*. 2001;292(5516):468-72.
269. Jackson BP, Taylor VF, Punshon T, Cottingham KL. Arsenic concentration and speciation in infant formulas and first foods. *Pure and applied chemistry Chimie pure et appliquee*. 2012;84(2):215-23.

270. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicology and teratology*. 1990;12(4):319-26.
271. Järup L, Elinder CG, Spång G. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *International archives of occupational and environmental health*. 1988;60(3):223-9.
272. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-82.
273. Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, Himmelstein JS, Epler GR, Gaensler EA. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. Investigation of nine workers, with pathologic examination and microanalysis in three of them. *The American review of respiratory disease*. 1990;142(5):1179-84.
274. Jeejeebhoy KN. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. *Nutrition reviews*. 1999;57(11):329-35.
275. Jendryczko A, Drózd M, Magner K. [Preliminary studies of chromium concentration in the myometrium in the third trimester of pregnancy, in chorionic tissue in the first trimester and in the blood of pregnant women]. *Ginekologia polska*. 1984;55(9):691-4.
276. Jerez S, Motas M, Cánovas RA, Talavera J, Almela RM, Del Río AB. Accumulation and tissue distribution of heavy metals and essential elements in loggerhead turtles (*Caretta caretta*) from Spanish Mediterranean coastline of Murcia. *Chemosphere*. 2010 Jan;78(3):256-64.
277. Ji ZF, Zhang DY, Weng SQ, Shen XZ, Liu HY, Dong L. POEMS Syndrome: A Report of 14 Cases and Review of the Literature. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:584287.
278. Jin T, Nordberg G, Wu X, Ye T, Kong Q, Wang Z, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes as biomarker of renal dysfunction caused by cadmium in a general population. *Environmental research*. 1999;81(2):167-73.
279. Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):923-7.
280. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Ed. World Health Organization. Vol. 61.

- World Health Organization, 2004. [Consultado 27/03/2014]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je01.htm>.
281. Joint FAO/WHO. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). [Consultado 03/03/2014]. Disponible en : <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>.
282. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS; Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):65-71.
283. Jumilla V. Libro blanco. Contaminación atmosférica en la Región de Murcia. Consejería de Política e Infraestructura Territorial. 1984.
284. Juturu V, Komorowski JR. Chromium compounds: cytotoxicity and carcinogenesis. *Toxicology*. 2003 Apr 15;186(1-2):171-3
285. Kadrabova J, Madaric A, Kovacikova Z, E. Ginter status, plasma zinc, copper, and magnesium in vegetarians. *Biological Trace Elements Research*. 1995;50:13-24.
286. Kakkar P, Jaffery FN. Biological markers for metal toxicity. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2005;19(2):335-49.
287. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *Clin Immunol*. 2001;107:129-34.
288. Kambe T, Weaver BP, Andrews GK. The genetics of essential metal homeostasis during development. *Genesis* (New York, NY: 2000). 2008;46(4):214-28.
289. Kannan K, Newsted J, Halbrook RS, Giesy JP. Perfluorooctanesulfonate and related fluorinated hydrocarbons in mink and river otters from the United States. *Environmental science & technology*. 2002;36(12):2566-71.
290. Kannan K, Tao L, Sinclair E, Pastva SD, Jude DJ, Giesy JP. Perfluorinated compounds in aquatic organisms at various trophic levels in a Great Lakes food chain. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2005;48(4):559-66.
291. Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicology letters*. 1998;95(3):165-72.

292. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(11):3458-67.
293. Kärman A, Domingo JL, Llebaria X, Nadal M, Bigas E, van Bavel B, et al. Biomonitoring perfluorinated compounds in Catalonia, Spain: concentrations and trends in human liver and milk samples. *Environmental science and pollution research international*. 2010;17(3):750-8.
294. Kärman A, Ericson I, van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, et al. Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environmental health perspectives*. 2007;115(2):226-30.
295. Kärman A, Harada KH, Inoue K, Takasuga T, Ohi E, Koizumi A. Relationship between dietary exposure and serum perfluorochemical (PFC) levels—a case study. *Environment international*. 2009;35(4):712-7.
296. Kato K, Wong L-Y, Jia LT, Kuklennyik Z, Calafat AM. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population: 1999-2008. *Environmental science & technology*. 2011;45(19):8037-45.
297. Kawada T, Koyama H, Suzuki S. Cadmium, NAG activity, and beta 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *British journal of industrial medicine*. 1989;46(1):52-5.
298. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biological trace element research*. 2008;122(1):1-18.
299. Kazi TG, Jalbani N, Baig JA, Afridi HI, Kandhro GA, Arain MB, et al. Determination of toxic elements in infant formulae by using electrothermal atomic absorption spectrometer. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2009;47(7):1425-9.
300. Keen CL, Lönnerdal B, Clegg M, Hurley LS. Developmental changes in composition of rat milk: trace elements, minerals, protein, carbohydrate and fat. *The Journal of nutrition*. 1981;111(2):226-36.
301. Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Manganese. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1996:334-343.

302. Keith LS, Jones DE, Chou CHSJ. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002;20 Suppl 3:S13-7.
303. Kelly BC, Ikonomidou MG, Blair JD, Surridge B, Hoover D, Grace R, et al. Perfluoroalkyl contaminants in an Arctic marine food web: trophic magnification and wildlife exposure. *Environmental science & technology*. 2009;43(11):4037-43.
304. Khaghani S, Ezzatpanah H, Mazhari N, Givianrad MH, Mirmiranpour H, Sadrabadi FS. Zinc and copper concentrations in human milk and infant formulas. *Iranian journal of pediatrics*. 2010;20(1):53-7.
305. Khan AA, Kamena F, Timmer MSM, Stocker BL. Development of a benzophenone and alkyne functionalised trehalose probe to study trehalose dimycolate binding proteins. *Organic & biomolecular chemistry*. 2013;11(6):881-5.
306. Kido T, Shaikh ZA, Kito H, Honda R, Nogawa K. Dose-response relationship between urinary cadmium and metallothionein in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. *Toxicology*. 1991;65(3):325-32.
307. Kiechl-Kohlendorfer U, Fink F-M, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatric dermatology*. 2007;24(5):536-40.
308. Kienast A, Roth B, Bossier C, Hojabri C, Hoeger PH. Zinc-deficiency dermatitis in breast-fed infants. *European journal of pediatrics*. 2007;166(3):189-94.
309. Kies C. Bioavailability of manganese. In: Klimis-Tavantzis DL, ed. *Manganese in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, Inc; 1994:39-58.
310. Kim S-K, Kannan K. Perfluorinated acids in air, rain, snow, surface runoff, and lakes: relative importance of pathways to contamination of urban lakes. *Environmental science & technology*. 2007;41(24):8328-34.
311. Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR. Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2011;159(1):169-74.
312. Kioussi C, Whanger PD. Selenoprotein W in development and oxidative stress. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, eds. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. 2nd ed. New York: Springer; 2006:135-140.

313. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Glickman R, Schneider K, Rothstein S, Cooper J, et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biological trace element research*. 2000;73(2):97-111.
314. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biological trace element research*. 1994;41(1-2):115-27.
315. Klasing KC. Potential impact of nutritional strategy on noninvasive measurements of hormones in birds. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1046:5-16.
316. Klein GL, Heyman MB, Lee TC, Miller NL, Marathe G, Gourley WK, et al. Aluminum-associated hepatobiliary dysfunction in rats: relationships to dosage and duration of exposure. *Pediatric research*. 1988;23(3):275-8.
317. Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited—again. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(3):449-56.
318. Klemann D, Weinhold J, Strubelt O, Pentz R, Jungblut JR, Klink F. [Effects of amalgam fillings on the mercury concentrations in amniotic fluid and breast milk]. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. 1990;45(3):142-5.
319. Koizumi N, Murata K, Hayashi C, Nishio H, Goji J. High cadmium accumulation among humans and primates: comparison across various mammalian species a study from Japan. *Biological trace element research*. 2008;121(3):205-14.
320. Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environmental health perspectives*. 2004;112(9):987-94.
321. Kosanovic M, Jokanovic M, Jevremovic M, Dobric S, Bokonjic D. Maternal and fetal cadmium and selenium status in normotensive and hypertensive pregnancy. *Biological trace element research*. 2002;89(2):97-103.
322. Kostial K, Simonović I, Pisonić M. Lead absorption from the intestine in newborn rats. *Nature*. 1971;233(5321):564.
323. Kotaś J, Stasička Z. Chromium occurrence in the environment and methods of its speciation. *Environ Pollut*. 2000 Mar;107(3):263-83.
324. Kowalska S, Sułkowski W. [Perforation of the nasal septum of occupational origin]. *Medycyna pracy*. 1983;34(2):171-5.



325. Kowalski R, Wiercinski J. Mercury content in smoke and tobacco from selected cigarette brands. *Ecological Chemistry and Engineering*. 2009;16:155-62.
326. Koyashiki GAK, Paoliello MMB, Matsuo T, de Oliveira MMB, Mezzaroba L, Carvalho M de F, et al. Lead levels in milk and blood from donors to the Breast Milk Bank in Southern Brazil. *Environmental research*. 2010b;110(3):265-71.
327. Koyashiki GAK, Paoliello MMB, Tchounwou PB. Lead levels in human milk and children's health risk: a systematic review. *Reviews on environmental health*. 2010a;25(3):243-53.
328. Krachler M, Li FS, Rossipal E, Irgolic KJ. Changes in the concentrations of trace elements in human milk during lactation. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 1998;12(3):159-76.
329. Krachler M, Li FS, Rossipal E, Irgolic KJ. Changes in the concentrations of trace elements in human milk during lactation. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 1998;12(3):159-76.
330. Krachler M, Prohaska T, Koellensperger G, Rossipal E, Stingeder G. Concentrations of selected trace elements in human milk and in infant formulas determined by magnetic sector field inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Biological trace element research*. 2000;76(2):97-112.
331. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 May;65(5):578-84.
332. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S et al. PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 2001 Jan 24-31;285(4):413-20.
333. Krause KM, Lovelady CA, Peterson BL, Chowdhury N, Østbye T. Effect of breast-feeding on weight retention at 3 and 6 months postpartum: data from the North Carolina WIC Programme. *Public health nutrition*. 2010;13(12):2019-26.
334. Krebs N, Reidinger C, Hartley S, Robertson A, Hambidge K, J. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am Nutr*. 1985;61:1030-6.

335. Krebs N. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab* 62 Suppl. 2013;1:19-29.
336. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Hambidge KM. Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. *The Journal of pediatrics*. 1994;124(1):32-9.
337. Krebs NF, Westcott JE, Culbertson DL, Sian L, Miller LV, Hambidge KM. Comparison of complementary feeding strategies to meet zinc requirements of older breastfed infants. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(1):30-5.
338. Kuklennyik Z, Reich JA, Tully JS, Needham LL, Calafat AM. Automated solid-phase extraction and measurement of perfluorinated organic acids and amides in human serum and milk. *Environmental science & technology*. 2004;38(13):3698-704.
339. Kumpulainen J, Salmenperä L, Siimes MA, Koivistoinen P, Perheentupa J. Selenium status of exclusively breast-fed infants as influenced by maternal organic or inorganic selenium supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 1985;42(5):829-35.
340. Kuntal H, Sharma V, Daniell H. Microsatellite analysis in organelle genomes of Chlorophyta. *Bioinformatics*. 2012;8(6):255-9.
341. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annual review of nutrition*. 2000;20:699-722.
342. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep*. 2004 Nov-Dec;119(6):521-35.
343. Kwapuliński J, Wiechuła D, Fischer influence of smoking and passive smoking to occurrence of metals in breast milk. *Przegl Lek*. 2004;61:1113-5.
344. La Rocca C, Alessi E, Bergamasco B, Caserta D, Ciardo F, Fanello E, et al. Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: preliminary results of the PREVIENI project. *International journal of hygiene and environmental health*. 2012;215(2):206-11.
345. La Rocca C, Mantovani A. From environment to food: the case of PCB. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2006;42(4):410-6.

346. LaKind JS, Berlin CM, Naiman DQ. Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environmental health perspectives*. 2001;109(1):75-88.
347. Lamounier JA, Danelluzzi JC, Vannucchi H. Zinc concentrations in human milk during lactation: a 6-month longitudinal study in southern Brazil. *Journal of tropical pediatrics*. 1989;35(1):31-4.
348. Landrigan PJ, Sonawane B, Mattison D, McCally M, Garg A. Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. *Environmental health perspectives*. 2002;110(6):A313-5.
349. Lasry I, Seo Y, Ityel H, Shalva N, Pode-Shakked B, J. A dominant negative heterozygous G87R mutation in the zinc transporter, ZnT-2 (SLC30A2), results in transient neonatal zinc deficiency. *Chem*. 2012;28(35):29348-61.
350. Laug E, Kunze F, Prickett C. Occurrence of DDT in human fat and milk. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med Mar*. 1951;3(3):245-6.
351. Lawrence RA, Lawrence RM. Bioquímica de la leche humana. En: Lawrence RA, Lawrence RM. *Lactancia Materna. Una guía para la profesión médica*. 6ª ed. Madrid, España: Elsevier España; 2007. p. 111-76.
352. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010 Jun;23(1):23-36.
353. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *The American journal of physiology*. 1989;256(1 Pt 1):G87-91.
354. Leotsinidis M, Alexopoulos A, Kostopoulou-Farri E. Toxic and essential trace elements in human milk from Greek lactating women: association with dietary habits and other factors. *Chemosphere*. 2005;61(2):238-47.
355. Lerner S, Hong CD, Bozian RC. Cadmium nephropathy—a clinical evaluation. *Journal of occupational medicine : official publication of the Industrial Medical Association*. 1979;21(6):409-12.
356. Levander OA, Moser PB, Morris VC. Dietary selenium intake and selenium concentrations of plasma, erythrocytes, and breast milk in pregnant and postpartum lactating and nonlactating women. *Am J Clin Nutr*. 1987 Oct;46(4):694-8.
357. Levander OA, Moser PB, Morris VC. Dietary selenium intake and selenium concentrations of plasma, erythrocytes, and breast milk in pregnant and

- postpartum lactating and nonlactating women. *The American journal of clinical nutrition*. 1987;46(4):694-8.
358. Levander OA. Coxsackievirus as a model of viral evolution driven by dietary oxidative stress. *Nutrition reviews*. 2000;58(2 Pt 2):S17-24.
359. Lewis JP, Denardo GL, Denardo SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: a UC Davis experience. *Hybridoma*. 1995;14(2):115-20.
360. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Association of breastfeeding intensity and bottle-emptying behaviors at early infancy with infants' risk for excess weight at late infancy. *Pediatrics*. 2008;122 Suppl 2:S77-84.
361. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics*. 2010;125(6):e1386-93.
362. Lindh CH, Rylander L, Toft G, Axmon A, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, et al. Blood serum concentrations of perfluorinated compounds in men from Greenlandic Inuit and European populations. *Chemosphere*. 2012;88(11):1269-75.
363. Ling-Chu C, Chien L, Han B, Hsu C, Jiang C, Shieh M, Yeh, Cy, . Analysis of the health risk of exposure to breast milk mercury in infants in Taiwan. *Chemosphere*. 2005;64:79-85.
364. Liu J, Li J, Liu Y, Chan HM, Zhao Y, Cai Z, et al. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environment international*. 2011;37(7):1206-12.
365. Liu J, Li J, Zhao Y, Wang Y, Zhang L, Wu Y. The occurrence of perfluorinated alkyl compounds in human milk from different regions of China. *Environment international*. 2010;36(5):433-8.
366. Liu K, Hao J, Xu Y, Gu X, Shi J, Dai C, et al. Breast milk lead and cadmium levels in suburban areas of Nanjing, China. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences*. 2013;28(1):7-15.
367. Ljung K, Palm B, Grandér M, Vahter M. High concentrations of essential and toxic elements in infant formula and infant foods - A matter of concern. *Food chemistry*. 2011;127(3):943-51.

368. Llanos MN, Ronco AM. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2009;27(1):88-92.
369. Llobet JM, Falcó G, Bocio A, Domingo JL. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons through consumption of edible marine species in Catalonia, Spain. *Journal of food protection*. 2006;69(10):2493-9.
370. Llorca M, Farré M, Picó Y, Teijón ML, Alvarez JG, Barceló D. Infant exposure of perfluorinated compounds: levels in breast milk and commercial baby food. *Environment international*. 2010;36(6):584-92.
371. Lönnerdal B, Kelleher SL. Micronutrient transfer: infant absorption. *Advances in experimental medicine and biology*. 2009;639:29-40.
372. Lönnerdal B. Effects of milk and milk components on calcium, magnesium, and trace element absorption during infancy. *Physiol Rev*. 1997;77:643-69.
373. Lönnerdal B. Trace element transport in the mammary gland. *Annual review of nutrition*. 2007;27:165-77.
374. Lönnerdal B. Effects of maternal dietary intake on human milk composition. *J Nutr*. 1986;116:499-513.
375. López Martín A. Estudio de la exposición ambiental al plomo y al cadmio en gestantes y recién nacidos de Cartagena y de la comarca del Mar Menor. En: *Contaminación atmosférica y salud en Cartagena*. Cartagena: Gráficas F. Gómez. Consejería de Sanidad; 1991. p. 63-69. Monografías sanitarias 10.
376. López-Artíguez M., Repetto M. Estado actual de la toxicología del cadmio, En: Repetto, M. editor. *Toxicología Avanzada*. Madrid: Díaz de Santos; 1995. p. 393-424.
377. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* (London, England). 1990;336(8730):1519-23.
378. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* (Clinical research ed). 1998;317(7171):1481-7.
379. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition – implications for the preterm infant. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2005;25 Suppl 2:S2-6.
380. Lughetti L, Guerranti C, Predieri B, Bonetti A, Madeo S, Patianna V. High levels of serum perfluorinated compounds in children with endocrine

- autoimmune disease. En Proceedings of the L Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Glasgow, Scotland, UK, September 25-28 2011 (in press). 2011.
381. Lukaski HC. Chromium as a supplement. Annual review of nutrition. 1999;19:279-302.
382. Magos L, Webb M. The interactions of selenium with cadmium and mercury. Critical reviews in toxicology. 1980;8(1):1-42.
383. Mahaffey KR, Corneliussen PE, Jelinek CF, Fiorino JA. Heavy metal exposure from foods. Environmental health perspectives. 1975;12:63-9.
384. Mandić ML, Grgić J, Grgić Z, Seruga M, Hasenay D. Aluminum levels in human milk. The Science of the total environment. 1995;170(3):165-70.
385. Mandour RA, Ghanem AA, El-Azab SM. Correlation between lead levels in drinking water and mothers' breast milk: Dakahlia, Egypt. Environ Geochem Health. 2013Apr;35(2):251-6.
386. Mannan S, Picciano MF. Influence of maternal selenium status on human milk selenium concentration and glutathione peroxidase activity. Am J Clin Nutr. 1987 Jul;46(1):95-100.
387. Manotas R. Alimentación del Neonato. Neonatología. 1ª ed. Medellín, Colombia: Ed. Universidad de Antioquía; 1994. p. 225-51.
388. Manteca JI y Ovejero G. Los yacimientos de Zn, Pb, Ag, Fe del distrito minero de La Unión-Cartagena, Bética Oriental. En Recursos Minerales de España. CESIC. Col. Textos Universitarios. 1992;15:1085-1102.
389. Maras M, Vanparys C, Muylle F, Robbens J, Berger U, Barber JL, et al. Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by mcf-7 breast cancer cell proliferation. Environmental health perspectives. 2006;114(1):100-5.
390. Marco T, Andrade Luiz, Ciampo Ieda, Ciampo Ivan, Ferraz Fernando. Iio Soares Del Lopes Del Junior. Breast Milk Micronutrients in Lactating Mothers from Ribeiro Preto SP Brazil Food and Nutrition Sciences 5. 2014:1196-201.
391. Martín Fernández-Mayoralas D, Martín Caballero JM, García-Marcos Alvarez L. [Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren from Cartagena (Spain) and relationship with sex and pollution]. An Pediatr (Barc). 2004 Jun;60(6):555-60.
392. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. J Pediatr. 2003 Dec;143(6):754-8.

393. Martínez-Sánchez MJ y Pérez-Sirvent C. Niveles de fondo y niveles genéricos de referencia de metales pesados en suelos de la Región de Murcia. Universidad de Murcia. Región de Murcia, Consejería de Desarrollo Sostenible y Ordenación del Territorio. Murcia, Spain, 2007.
394. Martínez-Pagán P, Faz Á, Acosta J, Carmona D, Martínez-Martínez S. A multidisciplinary study for mining landscape reclamation: a study case on two tailing ponds in the Región de Murcia (SE Spain). *Physics and Chemistry of the Earth*. 2011;36:1331-1344
395. Martos Miralles, P. (Fundación Siera Minera). Una experiencia de puesta en valor del patrimonio minero: El Centro de Interpretación Mina Las Matildas. XVIII Jornadas de Patrimonio Cultural. Intervenciones en el patrimonio arquitectónico, arqueológico y etnográfico de la Región de Murcia. 2007; Vol. I. Consejería de Cultura, Juventud y deportes. Murcia.
396. Maru M, Birhanu T, Tessema DA. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper, compositions of human milk from populations with cereal and «enset» based diets. *Ethiopian journal of health sciences*. 2013;23(2):90-7.
397. Massart F, Gherarducci G, Marchi B, Saggese G. Chemical biomarkers of human breast milk pollution. *Biomark Insights*. 2008,3:159-169.
398. Mata L, Calvo M. Sánchez L. Mercurio en leche. *Rev Toxicol*. 2003;20:176-81.
399. Matés JM, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. *Free radical biology & medicine*. 2010;49(9):1328-41.
400. Matos C, Moutinho C, Almeida C, Guerra A, Balcão V. Trace element compositional changes in human milk during the first four months of lactation. *Int J Food Sci Nutr*. 2014 Aug;65(5):547-51.
401. Mead MN. Contaminants in human milk: weighing the risks against the benefits of breastfeeding. *Environ Health Perspect*. 2008 Oct;116(10):A427-34.
402. Medicina Ambiental. Plomo, Washington D.C.: 1991; OPS (Publicación científica N° 388). p.11-15.
403. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2009;29(1):57-62.

404. Mello-Neto J, Rondó PHC, Oshiiwa M, Morgano MA, Zacari CZ, dos Santos ML. Iron supplementation in pregnancy and breastfeeding and iron, copper and zinc status of lactating women from a human milk bank. *Journal of tropical pediatrics*. 2013;59(2):140-4.
405. Méndez J. Metales pesados en alimentación animal. *Nuestra Cabaña*, 2001, no 312, p. 66-70.
406. Menéndez AM, Weisstaub AR, Montemerlo H, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, et al. [Zinc and copper content in individual components used to prepare pediatric total nutrition mixtures]. *Nutricion hospitalaria*. 2007;22(5):545-51.
407. Mertz W. Effects and metabolism of glucose tolerance factor. *Nutrition reviews*. 1975;33(5):129-35.
408. Metcheva R, Yurukova L, Teodorova S, Nikolova E. The penguin feathers as bioindicator of Antarctica environmental state. *The Science of the total environment*. 2006;362(1-3):259-65.
409. Metzger MW, McDade TW. Breastfeeding as obesity prevention in the United States: a sibling difference model. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2010;22(3):291-6.
410. Micetic-Turk D, Rossipal E, Krachler M, F. Li selenium status in Slovenia and its impact on the selenium concentration of umbilical cord serum and colostrum. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000;54:522-4.
411. Michael A, Vimpani G, Robertson E, Baghurst P, Clark P. Mc The Port Pirie Cohort Study: Maternal blood lead and pregnancy outcome. *J Epidemic Common Health* 40. 1986;18-25.
412. Minamoto K, Mascie-Taylor CGN, Moji K, Karim E, Rahman M. Arsenic-contaminated water and extent of acute childhood malnutrition (wasting) in rural Bangladesh. *Environmental sciences : an international journal of environmental physiology and toxicology*. 2005;12(5):283-92.
413. Moline J, Lopez Carrillo L, Torres Sanchez L, Godbold J, Todd A. Lactation and lead body burden turnover: a pilot study in Mexico. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2000;42(11):1070-5.
414. Mondal D, Weldon RH, Armstrong BG, Gibson LJ, Lopez-Espinosa M-J, Shin H-M, et al. Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and



- implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environmental health perspectives*. 2014;122(2):187-92.
415. Moreno A, Domínguez C, Ballabriga A. Aluminum in the neonate related to parenteral nutrition. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1994;83(1):25-9.
416. Moreno-Graw M. *Toxicología Ambiental. Evaluación del Riesgo para la Salud Humana*. Madrid: Mc Graw Hill; 2003.
417. Moser PB, Reynolds RD, Acharya S, Howard MP, Andon MB. Calcium and magnesium dietary intakes and plasma and milk concentrations of Nepalese lactating women. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;47(4):735-9.
418. Murthy SC, Udagani MM, Badakali AV, Yelameli BC. Symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant. *Dermatology online journal*. 2010;16(6):3.
419. Nakamori M, Ninh NX, Isomura H, Yoshiike N, Hien VTT, Nhug BT, et al. Nutritional status of lactating mothers and their breast milk concentration of iron, zinc and copper in rural Vietnam. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2009;55(4):338-45.
420. Nakata A, Saito K, Iwasaki Y, Ito R, Kishi R, Nakazawa H. Determination of Perfluorinated Compounds in Human Milk and Evaluation of Their Transition from Maternal Plasma. *BUNSEKI KAGAKU*. 2009;58:653-9.
421. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):295-302.
422. Navarro Hervás, C. *Movilidad y biodisponibilidad de metales pesados en el emplazamiento minero Cabezo Rajao (Murcia)*. Tesis doctoral. Murcia (España):Universidad de Murcia; 2004. 318p.
423. Navarro M, Vidal J, Tovar P, Bech J, Pérez C, Martínez MJ. Abandoned mine sites as a source of contamination by heavy metals: a case in a semi-arid zone. *Journal of Geochemical Exploration*. 2008;96(2):183-93.
424. Navarro MC, Pérez-Sirvent C, Martínez-Sánchez MJ, Vidal J, Marimón J. Lead, cadmium and arsenic bioavailability in the abandoned mine site of Cabezo Rajao (Murcia, SE Spain). *Chemosphere*. 2006 Apr;63(3):484-9.

425. Needham LL, Wang RY. Analytic considerations for measuring environmental chemicals in breast milk. *Environmental health perspectives*. 2002;110(6):A317-24.
426. Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environmental health perspectives*. 2010;118(2):197-202.
427. Neville MC, Keller RP, Seacat J, Casey CE, Allen JC, Archer P. Studies on human lactation. I. Within-feed and between-breast variation in selected components of human milk. *The American journal of clinical nutrition*. 1984;40(3):635-46.
428. Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, Tanebe K, Saito S, Teranishi H, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(6):394-6; discussion 397.
429. Nishimura T, Suzue J, Kaji H. Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: a multi-center prospective study. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2009;51(6):812-6.
430. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2000;9(9):883-7.
431. Noorlander CW, van Leeuwen SPJ, Te Biesebeek JD, Mengelers MJB, Zeilmaker MJ. Levels of perfluorinated compounds in food and dietary intake of PFOS and PFOA in the Netherlands. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(13):7496-505.
432. Nordberg G. Current issues in low-dose cadmium toxicology, nephrotoxicity and carcinogenicity. *Environ Sci*. 1996;133:137-45.
433. Norheim G. Levels and interactions of heavy metals in sea birds from Svalbard and the Antarctic. *Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)*. 1987;47(2):83-94.
434. Nurchi VM. Chelating agents in different human diseases. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(17):2665-6.

435. Nylander M, Friberg L, Lind B. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swedish dental journal*. 1987;11(5):179-87.
436. O'Flaherty EJ. A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environ Health Perspect*. 1998 Dec;106 Suppl 6:1495-503.
437. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, Takahashi S, Kajino M, Takase M, Sakata H, Oki J. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2007 Dec;49(6):894-7.
438. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environmental health perspectives*. 2007;115(9):1298-305.
439. OMS, OMM. PNUMA. Cambio Climático y salud humana: Riesgos y Respuestas. Ginebra, Suiza: Biblioteca de la Organización Mundial de la Salud, 2003.
440. OMS. Criterios de salud ambiental 1. Mercurio. Publicación científica de la OMS N°362. 1978.
441. OMS. Guías de Calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. Resumen de evaluación de los riesgos. 2005. [Consultado 24/02/2014]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_spa.pdf)
442. OMS. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses es lo mejor para todos los niños. Declaración 15 de Enero de 2011. Ginebra, [Consultado 02/02/2014]. Disponible en: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding\\_20110115/es](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/es)
443. OMS. Nutrición del lactante y del niño pequeño. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño. Informe de la Secretaría. 55ª Asamblea Mundial de la Salud. 16 de abril de 2002. A55/15. Ginebra, [Consultado 12/02/2014]. Disponible en: [http://www.who.int/gb/EBWHA/PDF/WHA55/EA55\\_15.PDF](http://www.who.int/gb/EBWHA/PDF/WHA55/EA55_15.PDF)

444. OMS. Nutrición del lactante y del niño pequeño. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño. Informe de la Secretaría. 55<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud. 2015.
445. Ortega García JA, Ferrís Tortajada J, Cánovas Conesa A, Garcia Castell J. Neurotóxicos medioambientales (y II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp.* 2005;63:182-92.
446. Ortega RM, Andrés P, Martínez RM, López-Sobaler AM, Quintas ME. Zinc levels in maternal milk: the influence of nutritional status with respect to zinc during the third trimester of pregnancy. *European journal of clinical nutrition.* 1997;51(4):253-8.
447. Örün E, Yalçın SS, Aykut O, Orhan G, Morgil GK, Yurdakök K, et al. Breast milk lead and cadmium levels from suburban areas of Ankara. *The Science of the total environment.* 2011;409(13):2467-72.
448. Oskarsson A, Schültz A, Skerfving S, Hallén IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ. Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women. *Archives of environmental health.* 1996;51(3):234-41.
449. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1367-77.
450. Pacyna JM, Sundseth K, Pacyna EG, Jozewicz W, Munthe J, Belhaj M, et al. An assessment of costs and benefits associated with mercury emission reductions from major anthropogenic sources. *Journal of the Air & Waste Management Association (1995).* 2010;60(3):302-15.
451. Paitán EA., Ríos ER, Nieto CA. Contenido de plomo en leche materna de lactantes de la zona metalúrgica de La Oroya. *An cient.* 2008;69(4).p22.
452. Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology.* 1999;20(2-3):227-38.
453. Parikh NI, Hwang SJ, Ingelsson E, Benjamin EJ, Fox CS, Vasani RS, Murabito JM. Breastfeeding in infancy and adult cardiovascular disease risk factors. *Am J Med.* 2009 Jul;122(7):656-63.e1.
454. Park JH, Lamb D, Paneerselvam P, Choppala G, Bolan N, Chung J-W. Role of organic amendments on enhanced bioremediation of heavy metal(loid) contaminated soils. *Journal of hazardous materials.* 2011;185(2-3):549-74.

455. Parr RM, DeMaeyer EM, Iyengar VG, Byrne AR, Kirkbright GF, Schöch G, et al. Minor and trace elements in human milk from Guatemala, Hungary, Nigeria, Philippines, Sweden, and Zaire. Results from a WHO/IAEA joint project. *Biological trace element research*. 1991;29(1):51-75.
456. Parraga-Aguado I, Gonzalez-Alcaraz MN, Alvarez-Rogel J, Jimenez-Carceles FJ, Conesa HM. The importance of edaphic niches and pioneer plant species succession for the phytomanagement of mine tailings. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2013;176:134-43.
457. Peñas JM, García G, Manteca JI, García C. Evaluation of transference risks of metallic pollutants to natural and agricultural soils from abandoned mining areas. In *Fourth International Conference on Land Degradation*. Universidad Politécnica de Cartagena, Murcia, Spain. 2004:
458. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):511-21.
459. Pérez JG, Rodríguez C. Estudio de la contaminación marina entre Cabo de Palos y Cabo Tiñoso (SE España). Concentraciones de cadmio, plomo y cinc en sedimentos superficiales. *Inf. Téc. Inst. Esp. Oceanogr*. 1989. No. 80.
460. Pérez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724-32.
461. Pérez-Cid B, Lavilla I, Bendicho C. Application of microwave extraction for partitioning of heavy metals in sewage sludge. *Anal Chim Acta*. 1999;378:201-10.
462. Pérez-Sirvent C, García-Lorenzo ML, Martínez-Sánchez MJ, Navarro MC, Marimón J, Bech J. Metal-contaminated soil remediation by using sludges of the marble industry: toxicological evaluation. *Environ Int*. 2007 May;33(4):502-4.
463. Perrone L, Di Palma L, Di Toro R, Gialanella G, Moro R. Interaction of trace elements in a longitudinal study of human milk from full-term and preterm mothers. *Biological trace element research*. 1994;41(3):321-30.
464. Picciano MF, Guthrie HA. Copper, iron, and zinc contents of mature human milk. *The American journal of clinical nutrition*. 1976;29(3):242-54.
465. Picciano MF. Human milk: nutritional aspects of a dynamic food. *Biol Neonate*. 1998;74(2):84-93.

466. Piotrowski J, Coleman D, Report N. Environmental Hazards of Heavy Metals: Summary Evaluation of Pb, Cd and Hg". Marc 20, MARC, Chelsea College, University of London. London Toxicology. 1991;65:325-32.
467. Pokhrel S, Quigley MA, Fox-Rushby J, McCormick F, Williams A, Trueman P et al. Potential economic impacts from improving breastfeeding rates in the UK. Arch Dis Child. 2015 Apr;100(4):334-40.
468. Polder A, Skaare JU, Skjerve E, Løken KB, Eggesbø M. Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast milk (2002-2006), and factors that may predict the level of contamination. The Science of the total environment. 2009;407(16):4584-90.
469. Polizzi S, Pira E, Ferrara M, Bugiani M, Papaleo A, Albera R, et al. Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. Neurotoxicology. 2002;23(6):761-74.
470. Prasad AS. Zinc: an overview. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1995;11(1 Suppl):93-9.
471. Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. Environ Sci Technol. 2006 Jan 1;40(1):32-44.
472. Prinsloo JG, Wittmann W, Strydom ES, De Villiers DB, Wehmeyer AS, Laubscher NF, et al. Composition of breast milk from Bantu and white women on the fifth postpartum day. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 1970;44(25):738-9.
473. Pronczuk J, Moy G, Vallenias C. Breast milk: an optimal food. Environmental health perspectives. 2004;112(13):A722-3.
474. Pueyo M, Rauret G, Lück D, Yli-Halla M, Muntau H, Quevauviller P, et al. Certification of the extractable contents of Cd, Cr, Cu, Ni, Pb and Zn in a freshwater sediment following a collaboratively tested and optimised three-step sequential extraction procedure. Journal of environmental monitoring: JEM. 2001;3(2):243-50.
475. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. Pediatrics. 2007;119(4):e837-42.
476. Radisch B, Luck W, Nau H. Cadmium concentrations in milk and blood of smoking mothers. Toxicology letters. 1987;36(2):147-52.

- 
477. Rahimi E, Hashemi M, Z, J. Torki Baghbadorani of cadmium and lead in human milk. *Int Sci Technol.* 2009;6:671-6.
478. Rahman A, Persson L-Å, Nermell B, El Arifeen S, Ekström E-C, Smith AH, et al. Arsenic exposure and risk of spontaneous abortion, stillbirth, and infant mortality. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* 2010;21(6):797-804.
479. Rahman A, Vahter M, Ekström E-C, Persson L-Å. Arsenic exposure in pregnancy increases the risk of lower respiratory tract infection and diarrhea during infancy in Bangladesh. *Environmental health perspectives.* 2011;119(5):719-24.
480. Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *American journal of epidemiology.* 2009;169(3):304-12.
481. Rainbow P. Biomonitoring of heavy metal availability in the marine environment. *Mar Pollut Bull.* 1995;31:183-92.
482. Rajalakshmi K, Srikantia SG. Copper, zinc, and magnesium content of breast milk of Indian women. *The American journal of clinical nutrition.* 1980;33(3):664-9.
483. Ramade F. Assessment of damage to ecosystems: a major issue in ecotoxicological research. *Quality assurance (San Diego, Calif).* 1997;5(3):199-220.
484. Ramakrishnan U. Significado de los ácidos grasos omega 3 (n-3) y omega 6 (n6) para la nutrición pediátrica. Programa de Actualización Pediátrica Crescere. Tema 1, Módulo 1 2006. [Consultado 30/01/2014]. Disponible en: <http://www.nestlepediatria.com.mx/seminario/>
485. Ramesh T, Mahesh R, Sureka C, Begum VH. Cardioprotective effects of *Sesbania grandiflora* in cigarette smoke-exposed rats. *Journal of cardiovascular pharmacology.* 2008;52(4):338-43.
486. Ramírez A. Toxicología del cadmio. Conceptos actuales para evaluar exposición ambiental u ocupacional con indicadores biológicos. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2002;63(1):51-64.
487. Ramírez GB, Cruz MC, Pagulayan O, Ostrea E, Dalisay C. The Tagum study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infants' hair. *Pediatrics.* 2000;106(4):774-81.
-

488. Ramos E, Calzada A, Lucas J, Guirao L, García D, Guillén JJ, López J. Repercusión de la contaminación ambiental sobre el aparato respiratorio de la población escolar (8 a 11 años) en Cartagena. *Bol Salud Región Murciana* 26573. 1982;6-7.
489. Rasmussen PE, Subramanian KS, Jessiman BJ. A multi-element profile of housedust in relation to exterior dust and soils in the city of Ottawa, Canada. *Sci Total Environ*. 2001 Feb 21;267(1-3):125-40.
490. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* (London, England). 2000;356(9225):233-41.
491. Repetto L, Costantini M, Catturich A, Venturino A, Vecchio C, Rosso R. Tumor detection and staging modalities in older patients with breast cancer: a profile of a group of Italian women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995;43(11):1316-7.
492. Repetto M, Sanz P editores. *Toxicología de los metales*. Postgrado en Toxicología. Sevilla: Ilustre Colegio Oficial de Químicos; 2008.
493. Rey J y Del Río VD. La plataforma continental mediterránea, entre Cabo de Palos y Cabo Tiñoso: Morfología y estudios sísmicos de la cobertura sedimentaria. *Inf. Téc. Inst. Esp. Oceanogr*. 1983. No. 11.
494. Reyes Vázquez H. Características de la leche materna. En: Reyes Vázquez H, Martínez González A. *Lactancia Humana. Bases para lograr su éxito*. 1ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 80-6.
495. Rica CC, Kirkbright GF. Determination of trace concentrations of lead and nickel in human milk by electrothermal atomisation atomic absorption spectrophotometry and inductively-coupled plasma emission spectroscopy. *The Science of the total environment*. 1982;22(3):193-201.
496. Riihimäki V, Hänninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, et al. Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2000;26(2):118-30.
497. Robberecht H, Benemariya H, Deelstra H. Daily dietary intake of copper, zinc, and selenium of exclusively breast-fed infants of middle-class women in Burundi, Africa. *Biological trace element research*. 1995;49(2-3):151-9.
498. Roberts HJ. Aplastic anemia due to pentachlorophenol. *The New England journal of medicine*. 1981;305(27):1650-1.



499. Roberts RA, Smith RA, Safe S, Szabo C, Tjalkens RB, Robertson FM. Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicology*. 2010;276(2):85-94.
500. Rodríguez E, Uretra E, Romero C, Forsch A, Z. Rodríguez Delgado Diaz Concentrations of cadmium and lead in different types of milk. *Unters*. 1999;208:162-8.
501. Rodríguez R, García C, Zarroca M, Roque C, Linares R y Oldecop L. Características geológicas y geotécnicas de los lodos de flotación de la Sierra Minera de Cartagena-La Unión (SE España). *Boletín Geológico y Minero*. 2011;122(2):127-44.
502. Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, et al. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *American journal of industrial medicine*. 1987;11(3):307-27.
503. Romero A. García, G. Contaminación por erosión eólica e hídrica de las áreas limítrofes a la antigua zona minera de La Unión (Cartagena). *Revista murciana de antropología*. 2007;14:77-96.
504. Ronco AM, Urrutia M, Montenegro M, Llanos MN. Cadmium exposure during pregnancy reduces birth weight and increases maternal and foetal glucocorticoids. *Toxicology letters*. 2009;188(3):186-91.
505. Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environmental health perspectives*. 2007;115(9):1371-5.
506. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus-a nationwide population-based case-control study in pre-school children. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Mar-Apr;24(3):211-22
507. Rossipal E, Krachler M, Li F, Micetic-Turk D. Investigation of the transport of trace elements across barriers in humans: studies of placental and mammary transfer. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2000;89(10):1190-5.
508. Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, Perroni E, Zea F, Fernández Alba J. Changes in serial blood lead levels during pregnancy. *Environmental health perspectives*. 1994;102(10):876-80.
509. Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on

- lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol Trace Elem Res.* 1994;41(1-2):103-114.
510. Roychowdhury T, Tokunaga H, Ando M. Survey of arsenic and other heavy metals in food composites and drinking water and estimation of dietary intake by the villagers from an arsenic-affected area of West Bengal, India. *Sci Total Environ.* 2003 Jun 1;308(1-3):15-35.
511. Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y et al. Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: The ESCALE Study. *Am J Epidemiol.* 2010 Nov 1;172(9):1015-27.
512. Rydzewska A, Król I. [Contents of zinc, copper and cadmium in milk of women living in Poznań]. *Ginekologia polska.* 1996;67(3):125-8.
513. Rylander C, Sandanger TM, Frøyland L, Lund E. Dietary patterns and plasma concentrations of perfluorinated compounds in 315 Norwegian women: the NOWAC Postgenome Study. *Environmental science & technology.* 2010;44(13):5225-32.
514. Saad A, Hassanien MA. Assessment of arsenic level in the hair of the nonoccupational Egyptian population: pilot study. *Environment international.* 2001;27(6):471-8.
515. Saha KK, Engström A, Hamadani JD, Tofail F, Rasmussen KM, Vahter M. Pre- and postnatal arsenic exposure and body size to 2 years of age: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2012 Aug;120(8):1208-14.
516. Sakamoto M, Nakano A, Kinjo Y, Higashi H, Futatsuka M. Present mercury levels in red blood cells of nearby inhabitants about 30 years after the outbreak of Minamata disease. *Ecotoxicology and environmental safety.* 1991;22(1):58-66.
517. Saldivar L, Luna M, Reyes E, Soto R, Fortoul TI. Cadmium determination in Mexican-produced tobacco. *Environmental research.* 1991;55(1):91-6.
518. Samanta G, Das D, Mandal BK, Chowdhury TR, Chakraborti D, Pal A, et al. Arsenic in the breast milk of lactating women in arsenic-affected areas of West Bengal, India and its effect on infants. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering.* 2007;42(12):1815-25.

- 
519. Sanín LH, González-Cossío T, Romieu I, Peterson KE, Ruíz S, Palazuelos E et al. Effect of maternal lead burden on infant weight and weight gain at one month of age among breastfed infants. *Pediatrics*. 2001May;107(5):1016-23.
520. Sanzo JM, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinagalde FX, Azpiri MA, et al. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public health nutrition*. 2001;4(5):981-8.
521. Satarug S, Ujjin P, Vanavanitkun Y, Baker JR, Moore MR. Influence of body iron store status and cigarette smoking on cadmium body burden of healthy Thai women and men. *Toxicology letters*. 2004;148(3):177-85.
522. Savu S, Mitrea M, Silvestro L, Mancini C. HPLC with on-line mass spectrometry detection application to elucidate erdosteine metabolism: preliminary study. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2000;38(8):415-7.
523. Sazawal S, Malik P, Jalla S, Krebs N, Bhan MK, Black RE. Zinc supplementation for four months does not affect plasma copper concentration in infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2004;93(5):599-602.
524. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1150-7.
525. Schoeters G, Den Hond E, Zuurbier M, Naginiene R, van den Hazel P, Stilianakis N, et al. Cadmium and children: exposure and health effects. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 2006;95(453):50-4.
526. Schramel P, Hasse S, Ovcár-Pavlu J. Selenium, cadmium, lead, and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biological trace element research*. 1988;15:111-24.
527. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, Stuebe A, McClure CK, Van Den Eeden SK, Thom D. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Am J Med*. 2010 Sep;123(9):863.e1-6.
528. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(5):974-82.
529. SCOOP, E. U. Assessment of the dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU member states. Reports on tasks for

- scientific cooperation. Report of experts participating in task, 2004, vol. 3, no 11.
530. Seaborn CD, Stoecker BJ. Effects of starch, sucrose, fructose and glucose on chromium absorption and tissue concentrations in obese and lean mice. *J Nutr.* 1989
531. Severi C, Hambidge M, Krebs N, Alonso R, Atalah E. Zinc in plasma and breast milk in adolescents and adults in pregnancy and postpartum: a cohort study in Uruguay. *Nutricion hospitalaria.* 2013;28(1):223-8.
532. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, Inder TE. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr.* 2008 Aug;153(2):170-5, 175.e1.
533. Shaw CA, Li Y, Tomljenovic L. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes. *Journal of inorganic biochemistry.* 2013;128:237-44.
534. Sherman PM, Macarthur C. Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library.* 2001;6:E187-92.
535. Shmitova LA. [Content of hexavalent chromium in the biological substrates of pregnant women and puerperae engaged in the manufacture of chromium compounds]. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia.* 1980;(2):33-5.
536. Shukla R, Bornschein RL, Dietrich KN, Buncher CR, Berger OG, Hammond PB, et al. Fetal and infant lead exposure: effects on growth in stature. *Pediatrics.* 1989;84(4):604-12.
537. Shultz TD, Leklem JE. Selenium status of vegeterians, nonvegetarians, and hormone-dependent cancer subjects. *The American journal of clinical nutrition.* 1983;37(1):114-8.
538. Shultz TD, Leklem JE. Selenium status of vegeterians, nonvegetarians, and hormone-dependent cancer subjects. *The American journal of clinical nutrition.* 1983;37(1):114-8.
539. Signes-Pastor AJ, Carey M, Meharg AA. Inorganic arsenic in rice-based products for infants and young children. *Food chemistry.* 2016;191:128-34.
540. Sikorski R, Paszkowski T, Radomański T, Szkoda J. Cadmium contamination of early human milk. *Gynecologic and obstetric investigation.* 1989;27(2):91-3.

- 
541. Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *American journal of industrial medicine*. 2000;38(3):316-23.
542. Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *American journal of industrial medicine*. 2000;38(3):316-23.
543. Silvestre MD, Lagarda MJ, Farré R, Martínez-Costa C, Brines J, Molina A, et al. A study of factors that may influence the determination of copper, iron, and zinc in human milk during sampling and in sample individuals. *Biological trace element research*. 2000;76(3):217-27.
544. Simsek O, Gültekin R, Oksüz O, Kurultay S. The effect of environmental pollution on the heavy metal content of raw milk. *Die Nahrung*. 2000;44(5):360-3.
545. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9254):413-9.
546. Sinha M, Manna P, Sil PC. Cadmium-induced neurological disorders: prophylactic role of taurine. *Journal of applied toxicology: JAT*. 2008;28(8):974-86.
547. Sinha M, Manna P, Sil PC. Cadmium-induced neurological disorders: prophylactic role of taurine. *Journal of applied toxicology: JAT*. 2008;28(8):974-86.
548. Sipahi H, Eken A, Aydın A, Şahin G, Baydar T. Safety assessment of essential and toxic metals in infant formulas. *Turk J Pediatr*. 2014 Jul-Aug;56(4):385-91.
549. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2007;27(7):428-33.
550. Sivakumar KK, Stanley JA, Arosh JA, Pepling ME, Burghardt RC, Banu SK. Prenatal exposure to chromium induces early reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring. *Developmental biology*. 2014;388(1):22-34.
551. So MK, Yamashita N, Taniyasu S, Jiang Q, Giesy JP, Chen K, et al. Health risks in infants associated with exposure to perfluorinated compounds in human
-

- breast milk from Zhoushan, China. *Environmental science & technology*. 2006;40(9):2924-9.
552. Soetan K, Olaiya C, Oyewole O, J. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: a review. *Afr Sci*. 2010;4:200-22.
553. Solomon GM, Weiss PM. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environmental health perspectives*. 2002;110(6):A339-47.
554. Sorahan T, Harrington JM. Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occup Environ Med*. 2000 Jun;57(6):385-9.
555. Sorbo A, Turco A, Gregorio M, Ciaralli L. Di Development and validation of an analytical method for the determination of arsenic, cadmium and lead content in powdered infant formula by means of quadrupole Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Food Control*. 2014;44:159-65.
556. Soria ML, Repetto G, Repetto M. Revisión general de la toxicología de los metales, en: Repetto, M. (Ed.). *Toxicología Avanzada*. Madrid: Díaz de Santos. 1995.p.293-358
557. Speerhas RA, Seidner DL. Measured versus estimated aluminum content of parenteral nutrient solutions. *American journal of health-system pharmacy: AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64(7):740-6.
558. Staessen J, Amery A, Bernard A, Bruaux P, Buchet JP, Claeys F, et al. Effects of exposure to cadmium on calcium metabolism: a population study. *British journal of industrial medicine*. 1991;48(10):710-4.
559. Stahl T, Falk S, Failing K, Berger J, Georgii S, Brunn H. Perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate in liver and muscle tissue from wild boar in Hesse, Germany. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2012 May;62(4):696-703.
560. Stanley JA, Sivakumar KK, Nithy TK, Arosh JA, Hoyer PB, Burghardt RC, et al. Postnatal exposure to chromium through mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes. *Free radical biology & medicine*. 2013;61:179-96.
561. Stein CR, Savitz DA, Dougan M. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *American journal of epidemiology*. 2009;170(7):837-46.

- 
562. Stephens SR, Alloway BJ, Carter JE, Parker A. Towards the characterisation of heavy metals in dredged canal sediments and an appreciation of «availability»: two examples from the UK. *Environmental pollution (Barking, Essex)*. 1987; 2001;113(3):395-401.
563. Sternowsky H-J, Moser B, Szadkowsky D. Arsenic in breast milk during the first 3 months of lactation. *International journal of hygiene and environmental health*. 2002;205(5):405-9.
564. Stohs S, Bagchi D, Bagchi M. Toxicity of trace elements in tobacco smoke. *Inhal Toxicol*. 1997;9:867-90.
565. Strathearn L, Mamun AA, Najman JM, O'Callaghan MJ. Does breastfeeding protect against substantiated child abuse and neglect? A 15-year cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(2):483-93.
566. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2005;294(20):2601-10.
567. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(15):1364-71.
568. Sughis M, Penders J, Haufroid V, Nemery B, Nawrot TS. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:104.
569. Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JG. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet (London, England)*. 1993;342(8883):1325-8.
570. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. An exclusively human milk based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):562-7.e1.
571. Sun Z, Yue B, Yang Z, Li X, Wu Y, Yin S. [Determination of 24 minerals in human milk by inductively coupled plasma mass spectrometry with microwave digestion]. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research*. 2013;42(3):504-9.
572. Sundberg J, Oskarsson A, Albanus L. Methylmercury exposure during lactation: milk concentration and tissue uptake of mercury in the neonatal rat. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1991;46(2):255-62.

573. Svete P, Milacic R, Pihlar B. Partitioning of Zn, Pb and Cd in river sediments from a lead and zinc mining area using the BCR three-step sequential extraction procedure. *Journal of environmental monitoring : JEM.* 2001;3(6):586-90.
574. Szymelfejnik E, Wadolowska L, R, J. Cichon zinc and copper intake by Polish university students. *Pak.* 2008;7:436-43.
575. Tanaka T, Matsui M, Takenaka O. Estimation of phylogenetic relationships among Japanese brown frogs from mitochondrial cytochrome b gene (Amphibia: Anura). *Zoological science.* 1994;11(5):753-7.
576. Tao L, Kannan K, Wong CM, Arcaro KF, Butenhoff JL. Perfluorinated compounds in human milk from Massachusetts, U.S.A. *Environmental science & technology.* 2008a;42(8):3096-101.
577. Tao L, Ma J, Kunisue T, Libelo EL, Tanabe S, Kannan K. Perfluorinated compounds in human breast milk from several Asian countries, and in infant formula and dairy milk from the United States. *Environmental science & technology.* 2008b;42(22):8597-602.
578. Teijón ML, Barceló D, Farré M, Martínez E, Temprano H, Álvarez JG et al. Relación entre la exposición a disruptores endocrinos durante el período fetal y perinatal y la tasa de oligospermia. *Rev Int Androl.* 2011;9(2):41-9.
579. Tessier A, Campbell P, M. Bisson extraction procedure for the speciation of particulate trace metals. *Anal Chem.* 1979;51:844-51.
580. Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Frøshaug M, Broadwell SL, Becher G. Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environmental science & technology.* 2010;44(24):9550-6.
581. Tiwary R. Environmental impact of coal mining on water regime and its management. *Water Air and Soil Pollution.* 2001;132:185-99.
582. Tollefson AK, Oberley-Deegan RE, Butterfield KT, Nicks ME, Weaver MR, Remigio LK et al. Endogenous enzymes (NOX and ECSOD) regulate smoke-induced oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2010 Dec 15;49(12):1937-46.
583. Tomy GT, Budakowski W, Halldorson T, Helm PA, Stern GA, Friesen K, et al. Fluorinated organic compounds in an eastern Arctic marine food web. *Environmental science & technology.* 2004;38(24):6475-81.



584. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78(9):1068-77.
585. Tormo MA, Romero Maura JM, Rivas P, Escolán A, Campos R, Lacasa M. [Ludwig's angina, its evolution and treatment]. *Anales otorrinolaringológicos ibero-americanos*. 1991;18(2):169-76.
586. Torres MA, Verdoy J, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda MJ. Selenium contents of human milk and infant formulas in Spain. *Science of the Total Environment*. 1999;228:185-92.
587. Tricia J, Aloka L, Harold R, Janet L, Paula P, A. Johnson , Patel, Bigger, Engstrom and Meier. Economic Benefits and Costs of Human Milk Feedings to Reduce the Risk of PrematurityRelated Morbidities in VeryLowBirthWeight Infants *Adv Nutr March Adv Nutr vol*. 2014;5:207-12.
588. Trier X, Granby K, Christensen JH. Polyfluorinated surfactants (PFS) in paper and board coatings for food packaging. *Environmental science and pollution research international*. 2011;18(7):1108-20.
589. Trudel D, Horowitz L, Wormuth M, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbühler K. Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2008;28(2):251-69.
590. Tseng C-H. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009;235(3):338-50.
591. Tseng C-H. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective. *Journal of environmental science and health Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*. 2007;25(1):1-22.
592. Turan S, Saygi S, Kiliç Z, Acar O. Determination of heavy metal contents in human colostrum samples by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *J Trop Pediatr*. 2001 Apr;47(2):81-5.
593. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:286-299.
594. Uhnak J, Ursinyova M, Veningerova M, Prachar V, Rosival L, Hladikova V, et al. Evaluation of impact of chemical substances on health of children, Final report of the research project. *Institute of Preventive and Clinical Medicine Bratislava*. 1994.

595. Underwood E, Patty P, Robertson W. Evidence of heavy metal accumulation in sooty terns. *Science of the Total Environment*. 1977;14:147-52.
596. Ursinyova M, Masanova V. Cadmium, lead and mercury in human milk from Slovakia. *Food additives and contaminants*. 2005;22(6):579-89.
597. USEPA (U.S. Environmental Protection Agency). National primary drinking water regulations; arsenic and clarifications to compliance and new source contaminants monitoring; final rule. *Fed Regist*. 2001;66:6976-7066.
598. Vahter Brita, Björklund L, Marie Margaretha Grandér, Sanna Lignell and Marika Berglund. Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers a biological monitoring study *Environmental Health* 92 DOI101186X1192. 2012;11:1476-069.
599. Vahter M, Akesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental research*. 2007;104(1):85-95.
600. Vahter M. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(2):204-11.
601. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*. 2002;181-182:211-7.
602. Valdivia-Infantas M. Intoxicación por plomo. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2005;18:22-7.
603. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
604. Van Esterik P. Hacia un medio ambiente saludable para las niños y las niñas. Preguntas frecuentes acerca de la lactancia materna en un entorno contaminado. World Alliance for Breastfeeding Action WABA. 2003. [Consultado 20/Febrero/2014].
605. Van Zelm R, Huijbregts MA, Russell MH, Jager T, Van De Meent D. Modeling the environmental fate of perfluorooctanoate and its precursors from global fluorotelomer acrylate polymer use. *Environ Toxicol Chem*. 2008
606. Vather M, Berglund M, Akesson A, Lidén, C., . Metals and Women's Health. *Health Environ Res*. 2001;88:145-55.
607. Vaughan LA, Weber CW, Kemberling SR. Longitudinal changes in the mineral content of human milk. *The American journal of clinical nutrition*. 1979;32(11):2301-6.

608. Veiga M, Bohrer D, Banderó CRR, Oliveira SMR, do Nascimento PC, Mattiazzi P, et al. Accumulation, elimination, and effects of parenteral exposure to aluminum in newborn and adult rats. *Journal of inorganic biochemistry*. 2013;128:215-20.
609. Vieira V, Rocha J, Schetinger M, Morsch V, Rodrigues S, Tuerlinckz S. Pimentel Effect of aluminum on delta-aminolevulinic aciddehydratase from mouse blood. *Toxicol Lett*. 2000;117:45-52.
610. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):318-23.
611. Vimy MJ, Hooper DE, King WW, Lorscheider FL. Mercury from maternal «silver» tooth fillings in sheep and human breast milk. A source of neonatal exposure. *Biological trace element research*. 1997;56(2):143-52.
612. Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18(1):6-12.
613. Voelkel NF, Cool CD, Flores S. From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins? *AIDS (London, England)*. 2008;22 Suppl 3:S49-53.
614. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics*. 2007;120(4):e953-9.
615. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*. 2006;118(1):e115-23.
616. Von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology*. 2007 Jan;18(1):44-51.
617. Vuori E, Mäkinen SM, Kara R, Kuitunen P. The effects of the dietary intakes of copper, iron, manganese, and zinc on the trace element content of human milk. *The American journal of clinical nutrition*. 1980;33(2):227-31.

618. Walter A, Mai JK, Lanta L, Görcs T. Differential distribution of immunohistochemical markers in the bed nucleus of the stria terminalis in the human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*. 1991;4(4):281-98.
619. Wang S-X, Wang Z-H, Cheng X-T, Li J, Sang Z-P, Zhang X-D, et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environmental health perspectives*. 2007;115(4):643-7.
620. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet (London, England)*. 1978;1(8069):841-5.
621. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environmental health perspectives*. 2009;117(4):660-7.
622. Wasowicz W, Gromadzinska J, Szram K, Rydzynski K, Cieslak J, Pietrzak Z. Selenium, zinc, and copper concentrations in the blood and milk of lactating women. *Biological trace element research*. 2001;79(3):221-33.
623. Wasserman GA, Liu X, Loiacono NJ, Kline J, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. A cross-sectional study of well water arsenic and child IQ in Maine schoolchildren. *Environmental health: a global access science source*. 2014;13(1):23.
624. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihsar, Bangladesh. *Environmental health perspectives*. 2007;115(2):285-9.
625. Watanabe C, Matsui T, Inaoka T, Kadono T, Miyazaki K, Bae M-J, et al. Dermatological and nutritional/growth effects among children living in arsenic-contaminated communities in rural Bangladesh. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*. 2007;42(12):1835-41.
626. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I. Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 May;9(5):487-93.
627. Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, et al. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls

- and dioxins in Dutch preschool children. *Environmental health perspectives*. 2000;108(12):1203-7.
628. Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, van der Zwan CW, De Ridder MA, Beishuizen A, et al. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatric research*. 1995;38(3):404-10.
629. Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJI, Mulder PGH. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicology letters*. 2004;149(1-3):281-5.
630. Weiss B, Amler S, Amler RW. Pesticides. *Pediatrics* 2004; 113(Suppl 4):1030-6.
631. Welling James, J, Chromium V, V. Roberta George Craig Steinmaus. and stomach cancer a metaanalysis of the current epidemiological evidence *Occup Environ Med* Feb. 2015;72(2):151-9.
632. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occupational and environmental medicine*. 2015;72(2):151-9.
633. Wellstart International Lactation Management Self-Study Modules, Level I, Third Edition (Revised), Shelburne, Vermont: Wellstart International, 2009. [Consultado 20/01/2014]. Disponible en: <http://www.wellstart.org/Self-Study-Module.pdf>
634. White SS, Fenton SE, Hines EP. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;127(1-2):16-26.
635. WHO. Minor and trace elements in breast milk. Report of a joint WHOIAEA collaborative study Geneva World Health Organization. 1989;
636. Winiarska-Mieczan A, Kiczorowska B. Determining the content of lead and cadmium in infant food from the Polish market. *International journal of food sciences and nutrition*. 2012;63(6):708-12.
637. Winiarska-Mieczan A. Assessment of infant exposure to lead and cadmium content in infant formulas. *J Elementol*. 2009;14: 573-81.
638. Winiarska-Mieczan A. Cadmium, lead, copper and zinc in breast milk in Poland. *Biological trace element research*. 2014;157(1):36-44.

639. Wolff MS. Occupationally derived chemicals in breast milk. *American journal of industrial medicine*. 1983;4(1-2):259-81.
640. Woodbury NJ, George VA. A comparison of the nutritional quality of organic and conventional ready-to-eat breakfast cereals based on NuVal scores. *Public health nutrition*. 2014;17(7):1454-8.
641. World Health Organization, et al. Minor and trace elements in breast milk: report of a joint WHO. Geneva. 1989.
642. Wright RO, Tsaih S-W, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *The Journal of pediatrics*. 2003;142(1):9-14.
643. Wu J, Ricker M, Muench J. Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. *J Am Board Family Med*. 2006;19:191–94.
644. Wu J, Ricker M, Muench J. Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*. 2006;19(2):191-4.
645. Wu X, Jin T, Wang Z, Ye T, Kong Q, Nordberg G. Urinary calcium as a biomarker of renal dysfunction in a general population exposed to cadmium. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2001;43(10):898-904.
646. Xavier AM, Rai K, Hegde AM. Total antioxidant concentrations of breastmilk—an eye-opener to the negligent. *Journal of health, population, and nutrition*. 2011;29(6):605-11.
647. Yalçın SS, Yurdakök K, Yalçın S, Engür-Karasimav D, Coşkun T. Maternal and environmental determinants of breast-milk mercury concentrations. *Turk J Pediatr*. 2010 Jan-Feb;52(1):1-9.
648. Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T. A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Mar Pollut Bull*. 2005;51(8-12):658-68.
649. Yanadarg R & Orak H. Selenium content of milk and milk products of Turkey. II. *Biological Trace Elements Research*. 1999;68:79-95.
650. Yip R, Dallman P, Ziegler E, Filer L, Washington D, ILSI. Iron. In: eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 1996:277-292 p.

651. Yip R, Dallman PR. Iron. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. Present Knowledge in Nutrition. 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1996:277-292.
652. Yoshida M, Takada A, Hirose J, Endô M, Fukuwatari T, Shibata K. Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci BiotechnolBiochem*. 2008 Aug;72(8):2247-50.
653. Yoshinaga J, Li JZ, Suzuki T, Karita K, Abe M, Fujii H, et al. Trace elements in human transitory milk. Variation caused by biological attributes of mother and infant. *Biological trace element research*. 1991;31(2):159-70.
654. Younes B, Al-Meshari AA, Al-Hakeem A, Al-Saleh S, Al-Zamel F, Al-Shammari F, et al. Lead concentration in breast milk of nursing mothers living in Riyadh. *Annals of Saudi medicine*. 1995;15(3):249-51.
655. Zentner LEA, Rondó PHC, Mastroeni SSBS. Lead contamination and anthropometry of the newborn baby. *Journal of tropical pediatrics*. 2006;52(5):369-71.
656. Zhang J, Cai WW, Lee DJ. Occupational hazards and pregnancy outcomes. *American journal of industrial medicine*. 1992;21(3):397-408.
657. Ziaee H, Daniel J, Datta AK, Blunt S, McMinn DJW. Transplacental transfer of cobalt and chromium in patients with metal-on-metal hip arthroplasty: a controlled study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2007;89(3):301-5.
658. Zornoza R, Carmona D, Acosta J, Martínez-Martínez S, Weiss N, Faz Á. The effect of former mining activities on contamination dynamics in sediments, surface water and vegetation in El Avenque Stream, SE Spain. *Water Air Soil Pollut*. 2012;223:519-32.

