Valores de referencia pediátricos de cromo y mercurio en orina del área de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores

Pediatric reference values for chromium and mercury in urine in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires

Bioq. Giselle Areny^a, Bioq. Daniel E. González^a, Dr. Diego Amoedo^b, Dra. M. Cristina Salvay^c, Bioq. Mónica B. De Marco^a, Bioq. Francisca Bales^c, Téc. Juan Barreto^a, Téc. Miguel Brescovich^a, Téc. Mario Vallejo^a y Bioq. Silvia Villafañe^a

RESUMEN

Introducción. Debido a la fuerte industrialización de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores, la población podría estar expuesta a metales. Para poder evaluar el nivel de exposición de los niños al cromo y al mercurio, es fundamental tener valores de referencia (VR) propios. El objetivo fue determinar los VR pediátricos para cromo y mercurio en la muestra aislada de orina.

Población y métodos: Se incluyeron niños y niñas no expuestos a los contaminantes evaluados que concurren al Servicio de Bajo Riesgo y al Consultorio del Jardín Maternal del Hospital de Pediatría S. A. M. I. C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Se cuantificó cromo (UCr), mercurio (UHg) y creatinina urinarios. Se calcularon los p95 con su intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] según el concepto para VR de la German Human Biomonitoring Commission.

Resultados: Se incluyeron 160 pacientes en el estudio. Se obtuvieron 144 muestras de niños y niñas de entre 1 y 17 años (mediana: 7 años). Se cuantificó UCr a 137 muestras y UHg a 129. La mediana y rango de cromo fue 0,54 (indetectable -3,06) µg/g de creatinina y la de mercurio fue 0,49 (indetectable -7,57) µg/g de creatinina.

Conclusiones: Los VR fueron, para UCr, hasta 1,5 µg/l [1,2-2,8] y hasta 2,2 µg/g de creatinina [1,8-3,0] y para UHg, hasta 2,5 µg/l [1,8-4,8] y 3,2 µg/g de creatinina [2,5-4,7].

Palabras clave: cromo, mercurio, orina, pediatría, valores de referencia.

- a. Laboratorio de Toxicología.
- b. Servicio de Bajo Riesgo.
- c. Jardín Maternal.
- d. Laboratorio de Química Clínica. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:
Bioq. Giselle Areny:
labtoxicologia@garrahan.gov.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-5-2018
Aceptado: 28-1-2019

Publicado Primero en Internet: 14-6-2019

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.245>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.245>

Cómo citar: Areny G, González DE, Amoedo D, Salvay MC, et al. Valores de referencia pediátricos de cromo y mercurio en orina del área de la Ciudad de Buenos Aires y alrededores. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):245-251.

INTRODUCCIÓN

Existe una creciente preocupación global por el cuidado del medioambiente y su acción directa en la salud de las personas. Las actividades industriales se han vuelto necesarias para la vida moderna y, en los países en desarrollo, los peligros ambientales que traen son más agudos debido a los limitados recursos económicos, científicos, tecnológicos y humanos. La Ciudad de Buenos Aires y sus alrededores son una zona de fuerte desarrollo industrial. Se puede encontrar, en la Cuenca Hídrica Matanza-Riachuelo (CMR), un amplio abanico de establecimientos industriales declarados agentes contaminantes: curtiembres, de galvanoplastia y relacionadas, transportistas y tratadores de residuos, industrias del caucho, de fundiciones metalúrgicas, plástica, química, del vidrio, de energía eléctrica, frigoríficos, alimenticias, textiles, del papel y agrícolas ganaderas.¹

En Argentina, en los últimos años, se comenzó a estudiar a la población afectada por la contaminación de la CMR. Por las características de las industrias que vertían desechos al río y al ambiente en general, se consideró investigar y monitorear la exposición de la población a los metales pesados (plomo, cromo y mercurio) y otros tóxicos.

El diagnóstico y seguimiento de la exposición a plomo se realiza con la plumbemia, cuyos valores

de referencia (VR) han sido ampliamente estudiados.^{2,3,4} En cuanto a la evaluación ante una sospecha de un individuo expuesto a cromo y mercurio, es sabido que la orina de 24 h es la muestra de elección, y han sido descritos VR en este tipo de muestra.⁵⁻⁸ Además, para evaluar a grupos de personas y hacer estudios poblacionales, actualmente, la muestra utilizada es la orina de una micción aislada por ser su recolección más sencilla. Así lo refieren los programas internacionales, como *The German Environmental Survey (GerES)*⁹ en Alemania y *The National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES)*¹⁰ en Estados Unidos.

Los VR actualizados y adecuados para la población de nuestro hospital son esenciales para la interpretación de los resultados de laboratorio. Tres motivos impulsan al laboratorio a establecer sus propios VR y a evaluar los que utiliza obtenidos de la literatura internacional y nacional: (1) las metodologías de medición de metales han avanzado en cuanto a su sensibilidad y precisión a través de los años;¹¹ (2) las personas responden diferente a la exposición a metales tóxicos por causas genéticas, dieta, estilo de vida y datos demográficos;¹² y (3) no hay evidencia en cuanto a los VR para la muestra aislada de orina en pediatría en nuestro país.¹³

El objetivo fue determinar los VR para cromo y mercurio en muestra aislada de orina, en una población pediátrica de Buenos Aires y alrededores.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Durante los años 2011 y 2014, se invitó a participar en el estudio a pacientes de los consultorios de Bajo Riesgo y Jardín Maternal del Hospital de Pediatría S. A. M. I. C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", hasta llegar a un tamaño muestral mayor de 120. Para ser incluidos, debían ser habitantes de la Ciudad de Buenos Aires o alrededores, estar en el rango de edad de 0 a 18 años y aceptar voluntariamente participar, por lo que se pidió el consentimiento informado de los padres y la aprobación del Comité Hospitalario de Ética.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- niños cuyos convivientes desarrollaran un trabajo con riesgo de contaminación para cromo, mercurio o se realizara actividad de riesgo en la vivienda o cerca.
- niños que padecieran alguna enfermedad crónica que pudiera alterar el metabolismo hepatorenal.

Se solicitaron muestras de orina aislada con una retención mínima de tres horas.

Se cuantificó lo siguiente:

- cromo urinario (UCr) por el método de espectrofotometría de absorción atómica, atomización en horno de grafito (ET-AAS-HG), VARIAN AA240Z-GTA120, límite de detección (LD): 0,3 µg/l.
- mercurio urinario (UHg) por el método de espectrofotometría de absorción atómica-vapor frío, VARIAN AA240FS con generador de hidruros, LD: 0,4 µg/l.
- creatinina urinaria (UCreat) por el método de Jaffé cinético automatizado Cobas 6000, ROCHE. Se midió la UCreat en todas las muestras para corregir por dilución y expresar el resultado en µg/g de creatinina.

Para los cálculos estadísticos, se utilizaron los *softwares* MedCalc versión 12.7 y EPIDAT versión 3.1. La normalidad de las distribuciones fue probada por el test de Kolmogórov-Smirnov, y la correlación entre las variables, por el análisis de regresión múltiple. Se consideró significativa una $p < 0,05$ para todos los test.

Para determinar los VR, se calculó el percentilo 95 (p95) con su intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) como definía la German Human Biomonitoring Comisión, basada en las recomendaciones de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* y la *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*.¹⁴

RESULTADOS

Se incluyeron 160 pacientes y ninguno cumplió los criterios de exclusión (*Figura 1*). 9 no remitieron la orina al laboratorio por inconvenientes personales. De las 151 muestras recibidas, 7 se excluyeron del análisis por tener valores de UCreat fuera del rango de validez de entre 0,3 g/l y 3 g/l, por considerarse muy diluidas o muy concentradas (Organización Mundial de la Salud –OMS–, 1996).¹⁵ Para las 144 muestras restantes, la mediana de la UCreat fue 0,97 g/l (rango: 0,30-2,84 g/l). En 122 muestras, se pudieron cuantificar UCr y UHg. En 15 muestras, se cuantificó solo UCr, y en 7, solo UHg, por no tener volumen suficiente para medir los dos metales. Se describen los datos demográficos de la población en la *Tabla 1*.

El 18 % de los datos de UCr y el 44 % de UHg estuvieron por debajo del LD del método. A estos resultados se les asignó un valor igual a la mitad del LD para los cálculos estadísticos.¹⁶

En la *Figura 2*, se muestra la distribución de los datos obtenidos que, en ningún caso, siguieron una distribución normal ($p < 0,05$). Existió una correlación significativa entre los valores de UCr y UHg y la edad ($p < 0,001$), pero no hubo correlación con el sexo. Sin embargo, cuando se incluyó la concentración de creatinina en la regresión múltiple como variable independiente,

como sugerían Barr et ál., 2004,¹⁷ ya no se encontró relación entre la concentración de los metales y la edad.

Debido a que los valores no presentan una distribución normal, se utilizó la mediana y el rango como medidas de tendencia central y dispersión. Se calcularon los percentilos 25, 50, 90, 95 y 97,5. El análisis de los resultados se resume en la *Tabla 2*.

FIGURA 1: Flujograma de casos

UCreat: creatinina urinaria; UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario.

TABLA 1. Datos demográficos

		UCr (n = 137)	UHg (n = 129)
Sexo	Femenino	69 (50,4 %)	65 (50,4 %)
	Masculino	68 (49,6 %)	64 (49,6 %)
Edad (años)	Mediana	7	7
	Rango	[1-17]	[2-17]
N por rango etario	De 1 a 2 años	4	1
	De 3 a 8 años	81	75
	De 9 a 12 años	33	34
	De 13 a 17 años	19	19

UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario.

FIGURA 2. Distribución de los valores de cromo urinario (A) y de mercurio urinario (B)

UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario.

DISCUSIÓN

En este estudio, se logró obtener un tamaño muestral no menor de 120, como sugería el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (NCCLS-C28-A2),¹⁸ y se informaron los datos de concentración de metales de dos maneras, con y sin corrección por UCreat.

Los niños, a medida que crecen, van incrementando su masa muscular, por lo que eliminan más UCreat y, al ajustar los resultados por esta, la concentración de los metales baja. En futuros estudios, se considera conveniente evaluar los VR con un tamaño muestral mayor para discriminar los valores por rango etario. Se calcularon los p95 con su IC 95 %, lo que permitió compararse con los valores de referencia (VR₉₅) de los programas de biomonitoreo, como el German Environmental Survey (GerES) y National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), y con trabajos que utilizaron este mismo criterio. En las Tablas 3 y 4, se muestra la comparación con la bibliografía.

El VR₉₅ de la *German Human Biomonitoring* (HBM) Commission se basa en el intervalo de confianza del 95 % del p95 de la concentración de un parámetro en una matriz obtenido de una población de referencia.¹⁹ Hay varios usos de los VR₉₅ en salud pública. Proveen una base para identificar a individuos o subpoblaciones con niveles elevados de exposición comparado con niveles basales de la población general. Permiten evaluar cambios temporales en la exposición a sustancias químicas, patrones de uso y efectividad de las acciones para reducir la exposición. Si los límites de los VR₉₅ son superados, indica la necesidad de un seguimiento para encontrar la causa.²⁰

Cromo urinario:

Como muestra la Tabla 3, solo se encontró un estudio en Italia,²¹ Alimonti (2000), realizado en población pediátrica con muestras aisladas de orina. Encontraron un valor de p95, que fue la mitad del hallado en este estudio. La comparación con poblaciones adultas fue variada. Se encontraron similitudes con un biomonitoreo en Francia²² y con un estudio en Buenos Aires,¹³ que obtuvo para el p97,5 valores de 1,47 µg/l y 2,68 µg/g creatinina (cerca de los nuestros,

TABLA 2. Estadística descriptiva para cromo y mercurio en orina de una muestra aislada

	UCr		UHg	
	µg/l	µg/g de creat.	µg/l	µg/g de creat.
Mediana	0,6	0,54	0,48	0,49
Rango	< LD -4,4	< LD -3,06	< LD -6,30	< LD -7,57
p25	< LD	< LD	< LD	< LD
p50	0,60	0,54	0,48	0,49
p90	1,20	1,66	1,74	2,25
p95	1,47	2,21	2,46	3,20
p97,5	1,70	2,66	3,36	3,69

< LD: menor que el límite de detección.

UCr: cromo urinario; UHg: mercurio urinario; creat.: creatinina.

Tabla 2). Un estudio en el sur de Brasil²³ arrojó valores considerablemente más elevados que los nuestros y, por lo contrario, un estudio del Reino Unido²⁴ obtuvo un p95, que fue cercano a la mitad del obtenido por nosotros.

El cromo (III) es un nutriente esencial que proviene de los alimentos, necesario en pequeñas cantidades para el organismo. El cromo (VI) es carcinogénico y proviene, mayoritariamente, de fuentes antropogénicas. Se puede encontrar en el aire, en el suelo y en el agua después de ser liberado por industrias que usan cromo, tales como las involucradas en galvanoplastia, curtido de cuero, producción de textiles y en la manufactura de productos a base de cromo. También puede ser liberado al ambiente al

quemar gas natural, petróleo o carbón.²⁵ La exposición a cromo en la Ciudad de Buenos Aires y alrededores puede asociarse a las actividades industriales que se desarrollan.

Las diferencias en los VR encontrados podrían deberse a varios motivos. Son poblaciones de distintos países con perfiles de exposición ambiental y patrones alimentarios diferentes. El estudio pediátrico de Alimonti (2000) y este tienen más de 10 años de diferencia. La metodología utilizada en todos los trabajos de la bibliografía es espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (*inductively coupled plasma mass spectrometry*; ICP-MS, por sus siglas en inglés), que es más sensible que el de ET-AAS-HG.

Mercurio urinario:

TABLA 3. Comparación con los valores de referencia internacionales para cromo urinario

Estudio	Edad (años)	n	p95	[IC 95 %]
Argentina (Buenos Aires)	1-17	137	1,4 µg/l	[1,2-2,8]
Este estudio			2,2 µg/g de creat.	[1,8-3,0]
Brasil, ⁽²³⁾	18-74	175 hombres	6,11 µg/g de creat.	-
2013		65 mujeres	5,19 µg/g de creat.	
Francia, ⁽²²⁾	20-59	1910	1,60 µg/l	[1,52-1,66]
2008-2010			1,80 µg/g de creat.	[1,71-1,92]
Reino Unido, ⁽²⁴⁾	18-66	132	0,79 µg/l	-
2014			1,3 µg/g de creat.(a)	
Italia (Roma), ⁽²¹⁾	6-10	131	1,07 µg/g de creat.	[0,76-2,06]
2000				

(a) Valor informado en µmol/mol (2,89 µmol/mol); se utilizó factor de conversión 0,45.

IC: intervalo de confianza; creat.: creatinina.

TABLA 4. Comparación con los valores de referencia internacionales para mercurio urinario

Estudio	Edad (años)	n	p95	[IC 95 %]
Argentina (Buenos Aires)	2-17	129	2,5 µg/l	[1,8-4,8]
Este estudio			3,2 µg/g de creat.	[2,5-4,7]
Alemania (GerES IV), ⁽²⁷⁾	3-14	1612 ^(a)	0,5 µg/l	[0,39-0,50]
2003-2006		68 ^(b)	1,5 µg/l	-
		39 ^(c)	3,1 µg/l	-
Estados Unidos (NHANES), ⁽²⁹⁾	6-11	401	0,89 µg/l	[0,64-1,10]
2013-2014			1,11 µg/g de creat.	[0,71-1,72]
	12-19	452	1,02 µg/l	[0,61-1,81]
			0,85 µg/g de creat.	[0,58-1,07]
Canadá (CHMS), ⁽²⁰⁾	3-5	214	0,58 µg/l	[0,29-0,87]
2007-2013				
R. D. del Congo, ⁽²⁶⁾	1-14	125	19,3 µg/l	[18,7-20,1]
2015			15,3 µg/g de creat.	[12,8-16,8]
China, ⁽³⁰⁾	0-6	1072	1,42 µg/l	[1,31-1,51]
2014				

(a) Sin amalgamas dentales.

(b) Con 1 a 2 amalgamas dentales.

(c) Con más de 2 amalgamas dentales.

IC: intervalo de confianza; creat.: creatinina.

Para UHg, la bibliografía en pediatría es mayor. En la *Tabla 4*, se observa que los VR de este estudio fueron más elevados, a excepción del trabajo realizado en la República Democrática del Congo (RDC),²⁶ que obtuvo valores 5 veces mayores que los nuestros. Los resultados de la RDC se relacionan con la producción y el consumo de cremas blanqueadoras y jabones antisépticos que contienen mercurio.

El *Canadian Health Measures Survey* (CHMS),²⁰ en concordancia con el último *German Environmental Survey* (GerES IV),²⁷ obtiene un p95 cinco veces menor que el hallado en este estudio y que el que encontraron en el GerES II 1990/1992²⁸ de 3,9 µg/l. El descenso en la población alemana y lo hallado en Canadá se atribuyen a la reducción del uso de amalgamas dentales y a la mayor restricción en el consumo de pescado de la población incluida en los estudios. Una limitación de este estudio es que no tiene estos datos demográficos de la población estudiada. En comparación con los valores del NHANES²⁹ y un trabajo de China,³⁰ nuestros valores son más elevados, aunque en menor medida. En México (DF), en 2014,³¹ se realizó un estudio de niveles de UHg en niños y calcularon el p90 (1,89 µg/l), que fue similar al nuestro (1,74 µg/l, *tabla 2*).

La HBM Commission establece valores para el biomonitorio humano (HBM 1) debajo de los cuales no hay riesgo de efectos adversos para la salud y por lo cual no requieren una acción.³² Para el mercurio, los HBM 1 son 7 µg/l y 5 µg/g de creatinina (valor también propuesto por la OMS).³³ En este trabajo, se obtuvieron p95 y el límite superior del IC 95 % por debajo de estas recomendaciones.

Las principales fuentes antropogénicas de mercurio son las liberaciones resultantes de los combustibles fósiles (carbón, gas, petróleo), de las industrias cloroalcalinas de fabricación de papel, instrumental médico (termómetros, amalgamas dentales), lámparas fluorescentes, cementeras, faros de automóviles, tratamiento de desechos, vertederos, cremación y pinturas.³⁴ Todas ellas pueden estar presentes en la Ciudad de Buenos Aires y alrededores.

Argentina ha adoptado diferentes iniciativas para reducir la liberación de mercurio al medioambiente: ratificar el convenio de Minamata (cuyo objetivo es eliminar progresivamente el uso y las emisiones de mercurio para el año 2020), reducir el uso de amalgamas dentales y políticas de eliminación de insumos médicos con mercurio. La Ciudad de Buenos Aires, mediante la Ley

N.º 1854, conocida como ley de basura cero, fija metas progresivas de reducción de la disposición final de residuos sólidos urbanos y prohíbe la combustión de los residuos. Sería conveniente que Argentina emprendiera un programa nacional de biomonitorio en humanos para poder tener valores basales, evaluar la efectividad de las medidas que ya se están implementando y comparar los valores entre las regiones y con otros países.

Para UCr, no se encontraron, en la bibliografía, estudios recientes en pediatría para poder compararlos con nuestros resultados. Para UHg, no se encontraron estudios en Argentina. El presente trabajo cumplió con el objetivo de llenar un vacío sobre los VR pediátricos de estos metales para Buenos Aires y alrededores. Se alienta a que otros estudios se sigan realizando con este objetivo, en la zona y en otras regiones del país.

CONCLUSIÓN

Para la población pediátrica estudiada, se propone como VR, para cromo, de hasta 2,2 µg/g de creatinina (1,5 µg/l) y, para mercurio, de hasta 3,2 µg/g de creatinina (2,5 µg/l). ■

REFERENCIAS

1. ACUMAR. Listado de Agentes Contaminantes (y AC Reconvertidos). 2017. [Consulta: 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://datos.acumar.gob.ar/dataset/agentes-contaminantes-de-la-cuenca-matanza-riachuelo-agosto-2017>.
2. Hornung R W, Lanphear B P, Dietrich K N. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect*. 2009;117(8):1309-12.
3. Lanphear B P, Hornung R W, Khoury J, Yolton K, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):894-9.
4. Amoedo D, Gaioli M, González DE. Intoxicación por Plomo (Pb) en niños. *Med Infant*. 2008;15(4):367-9.
5. Environmental Protection Agency. Evaluación de la exposición al mercurio: información para profesionales sanitarios. 2009. [Consulta: 24 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/mercury/docs/physician_hg_flier_es.pdf.
6. Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of European Community I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian Subjects. *Sci Total Environ*. 1990;95:89-105.
7. White M A, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ*. 1998;216(3):253-70.
8. World Health Organization. Inorganic chromium (VI) compounds. Concise International Chemical Assessment Document 78. 2013. [Consulta: 24 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_78.pdf?ua=1.
9. German Environmental Survey, GerES 2014-2017.

- [Consulta: 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys/german-environmental-survey-2014-2017-geres-v#textpart-1>.
10. Center for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. [Consulta: 17 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
 11. Sieniawska CE, Jung LC, Olufadi R, Walker V. Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 4):341-51.
 12. Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference Values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999;72(4):255-60.
 13. ElKassisse Y, Piñeiro A, Gamba Aragón A, Sosa G, et al. Valores de referencia de cromo urinario en poblaciones de área metropolitana de Buenos Aires no expuestas profesionalmente. *Acta Toxicol Argent.* 2004;12(Supl):18-9.
 14. Umwelt Bundesamt. Reference and HBM values. 2015. [Consulta: 21 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>.
 15. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Geneva: OMS; 1996.
 16. Taylor JK. Quality Assurance of Chemical Measurements. Chelsea, MI: Lewis Publishing; 1987.
 17. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, et al. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):192-200.
 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. C28-A2 How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 2nd ed. [Consulta: 1 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.zxyjhjy.com/upload/attached/file/20170406/20170406120112_8797.pdf.
 19. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(2):150-8.
 20. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, et al. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt A):189-200.
 21. Alimonti A, Petrucci F, Krachler M, Bocca B, Caroli S. Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the area of Rome. *J Environ Monit.* 2000;2(4):351-4.
 22. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt B):341-63.
 23. Rocha GH, Steinbach C, Munhoz J, Madia M, et al. Trace metal levels in serum and urine of a population in southern Brazil. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;35:61-5.
 24. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett.* 2014;231(2):179-93.
 25. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública - Cromo (Chromium). [Consulta: 29 de octubre 2018]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs7.html.
 26. Tuakuila J, Kabamba M, Mata H, Mbuyi F. Tentative reference values for environmental pollutants in blood or urine from the children of Kinshasa. *Chemosphere.* 2015;139:326-33.
 27. Schultz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, et al. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212(6):637-47.
 28. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, et al. Twenty years of German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring-temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):271-97.
 29. Center for Disease Control and Preventions. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables. 2018;1. [Consulta: 24 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf.
 30. Chen G, Chen X, Yan C, Wu X, Zeng G. Surveying Mercury Levels in Hair, Blood and Urine of under 7-Year Old Children from a Coastal City in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(11):12029-41.
 31. Basu N, Tutino R, Zhang Z, Cantonwine D, et al. Mercury levels in pregnant women, children, and seafood from Mexico City. *Environ Res.* 2014;135:63-9.
 32. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):373-82.
 33. World Health Organization. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva. 2008. [Consulta: 25 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/risk-mercury-exposure/en/>.
 34. Organización Mundial de la Salud. El mercurio y la salud. 2017. [Consulta: 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>.