

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado a la presencia de níquel en alimentos para población sensibilizada a este metal

Número de referencia: AESAN-2021-015

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 24 de noviembre de 2021

Grupo de trabajo

María José González Muñoz (Coordinadora), Houda Berrada Ramdani, Álvaro Daschner*, Ángel Gil Izquierdo y Silvia Pichardo Sánchez

Comité Científico

| | | | |
|--|--|--|--|
| Carlos Alonso Calleja Universidad de León | Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela | Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida | Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona |
| Houda Berrada Ramdani Universitat de València | Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas | Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas | María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València |
| Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid | María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares | Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas | Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada |
| Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid | Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València | Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla | Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas |
| Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena | Esther López García Universidad Autónoma de Madrid | María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco | Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba |
| Secretario técnico Vicente Calderón Pascual | *Colaborador externo: Álvaro Daschner (Hospital de La Princesa de Madrid) | | |

Resumen

El níquel (Ni) es un metal tóxico cuyo efecto más prevalente en la población general es la dermatitis alérgica de contacto. Existe la preocupación de que individuos sensibilizados al Ni puedan desarrollar reacciones cutáneas eccematosas tras la exposición dietética, dado que su fuente de exposición principal no ocupacional son los alimentos. Por tanto, se hace imprescindible la evaluación del riesgo asociado a la presencia de Ni en alimentos para esta población.

Una vez analizada la problemática de la sensibilización al Ni y conocida la cinética y la toxicidad de este metal, se han estudiado las fuentes y causas de la presencia de Ni en los distintos alimentos y el aporte de los diferentes grupos de alimentos a la dieta total.

Se concluye que una selección cuidadosa de alimentos con niveles de Ni relativamente bajos puede resultar en la reducción de la ingesta diaria total de Ni en la dieta, pudiendo ayudar en algunos casos a controlar la dermatitis sistémica de contacto en pacientes sensibilizados por Ni. Por tanto, se ofrece a los profesionales que lo consideren una propuesta de dieta para pacientes que presentan hipersensibilidad con afección sistémica al Ni mediante el seguimiento de una dieta baja en este metal, el no consumo de agua procedente del primer chorro en el grifo y la reducción del consumo de chocolate negro de elevada pureza.

Palabras clave

Níquel, alimentos, hipersensibilidad, dermatitis alérgica, dieta, dermatitis de contacto sistémica.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk associated with the presence of nickel in food for the population sensitised to this metal

Abstract

Nickel (Ni) is a toxic metal whose most prevalent effect in the general population is allergic contact dermatitis. There is concern that Ni-sensitised individuals may develop eczematous skin reactions after dietary exposure, as their main source of non-occupational exposure is food. Therefore, it is essential to assess the risk associated with the presence of Ni in food for this population.

Once analysing the problem of sensitisation to Ni and knowing the kinetics and toxicity of this metal, the sources and causes of the presence of Ni in different foods and the contribution of the different food groups to the total diet have been studied.

In conclusion, a careful selection of foods with relatively low Ni levels can result in a reduction of the total daily intake of Ni in the diet and may help in some cases to control systemic contact dermatitis in Ni-sensitised patients. Therefore, professionals who consider it are offered a diet proposal for patients who present hypersensitivity with systemic affection to Ni, by following a low Ni-diet, not consuming the first jet of water in the tap and reducing the consumption of black chocolate of high purity.

Key words

Nickel, food, hypersensitivity, allergic dermatitis, diet, systemic contact dermatitis.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) González, M.J., Berrada, H., Daschner, Á., Gil, Á. y Pichardo, S. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado a la presencia de níquel en alimentos para población sensibilizada a este metal. *Revista del Comité Científico*, 2022, 35, pp: 53-90.

1. Introducción

El níquel (Ni) forma parte de diferentes minerales de la corteza terrestre: calcopirita, pentlandita, garnierita, niccolita y millerita. La concentración media del Ni en el suelo varía entre 20 y 30 mg/kg, y puede llegar hasta los 10 000 mg/kg en cierto tipos de suelos. Por lo tanto, el Ni puede provenir del medio ambiente y ser transferido a través del suelo hacia la planta por absorción radicular o foliar, siendo una primera fuente de este elemento en alimentos vegetales y, de ahí, transferirse hacia toda la cadena alimentaria bien por consumo humano directo o bien indirecto a través de otros animales incluidos en dicha cadena (AFSSA, 2007). Además, hay que tener en cuenta que el Ni se encuentra incluido dentro de la lista de coadyuvantes tecnológicos para catalizar la hidrogenación de grasas y aceites alimentarios (con excepción de la mantequilla) con un contenido máximo de 0,2 mg de Ni/kg de producto final. Así, el procesado puede incluir Ni de manera externa autorizada sin que tenga, en principio, riesgos sanitarios para la población en general, salvo para los grupos de personas sensibles al Ni (ANSES, 2019). Por otra parte, el Ni puede estar presente en las conducciones de agua y otros fluidos de la industria alimentaria de forma pasiva por transferencia. Por lo tanto, la presencia de este elemento es bastante generalizada, y puede proceder de diferentes fuentes dentro de la dieta y, a pesar de que no es esencial para humanos, su ingesta varía entre 74 y 231 µg/día para los adultos.

En 2015, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó una opinión científica sobre Ni en alimentos y agua potable, y consideró la dermatitis de contacto sistémica provocada en humanos sensibles como el efecto crítico para la evaluación de los efectos agudos. Fijó un límite de confianza inferior del 95 % para una respuesta de referencia, con un riesgo adicional del 10 % (BMDL10) de 1,1 µg Ni/kg peso corporal (p.c.), y utilizó el enfoque del margen de exposición (MOE), señalando que un valor menor de 10 sería indicativo de baja preocupación en la salud. Los MOE calculados, tanto para la media como para el percentil 95 de los niveles de exposición aguda para todos los grupos de edad, fueron considerablemente inferiores a 10. La EFSA concluyó que, a pesar de esto, la exposición dietética aguda es de preocupación en individuos sensibilizados al Ni, ya que pueden desarrollar reacciones cutáneas eccematosas. En 2020, la EFSA publicó una actualización de la evaluación de riesgos de Ni en alimentos y agua de bebida en la que sigue considerando la dermatitis de contacto sistémica como el efecto crítico para la caracterización del riesgo de exposición oral aguda. Las dos opiniones de la EFSA (2015a, 2020) advierten que la exposición oral al Ni desencadena síntomas sistémicos en pacientes previamente sensibilizados. La exposición aguda oral puede causar reacciones cutáneas después de consumir alimentos con altos niveles de Ni, como cereales (arroz), leguminosas, cacao, té y vegetales de hoja verde.

Por ello, en el presente informe se hace una revisión de la presencia de Ni en alimentos con el fin de valorar el riesgo para la población sensibilizada a este metal con diagnóstico de dermatitis de contacto sistémica.

2. Toxicocinética

Los estudios farmacocinéticos en humanos indican que el Ni se absorbe por los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal. La absorción oral varía mucho en función de diferentes factores, siendo uno de los más importantes el estado de ayuno.

La variabilidad del efecto tóxico de las especies de Ni radica, en parte en cómo diferentes formas de este metal son endocitadas por la célula, mientras que otras no lo son. Las especies solubles de Ni son expulsadas rápidamente por los tejidos, por lo que su capacidad para penetrar en las células por medio de los transportadores de metales divalentes es limitada; las evidencias sugieren que su vía de entrada es a través de los canales de calcio. El carbonilo de níquel, especie altamente tóxica, es soluble en lípidos lo que permite su paso a través de la membrana celular y que haya una absorción significativa por inhalación y por contacto con la piel. Por otro lado, existen especies escasamente solubles en medios acuosos, como el sulfuro de níquel (Ni_3S_2), que entran por la vía endocítica, y que son de las formas más tóxicas y cancerígenas. Otras especies, también escasamente solubles en medio acuoso, como la forma amorfa del NiS, no penetran en la célula y como tal, tienen poca o ninguna importancia toxicológica (Muñoz y Costa, 2012).

Una vez ha penetrado en el organismo se distribuye bien en él, en gran parte unido a proteínas plasmáticas (Sarkar, 1984) (Sunderman et al., 1986). La carga corporal del Ni en un adulto de 70 kg de peso varía entre 0,5 y 10 mg (Olivares et al., 2015). Es importante destacar que el Ni es capaz de atravesar la barrera placentaria y llegar al feto, el cual es particularmente sensible al metal (Hou et al., 2011).

Finalmente, el Ni absorbido se elimina por orina mientras que el no absorbido se excreta por heces (Sunderman et al., 1989) (Patriarca et al., 1997) (ATSDR, 2005), siendo la vida media de eliminación 28 ± 9 horas (Sunderman et al., 1989). También se ha detectado Ni en leche materna a concentraciones que fluctúan entre 0,79 y 43,9 $\mu\text{g/l}$.

3. Biodisponibilidad y bioaccesibilidad

De acuerdo con la opinión de la EFSA la biodisponibilidad y bioaccesibilidad del Ni deben ser consideradas para realizar una correcta evaluación de la exposición a través de los alimentos (EFSA, 2015a). No obstante, en la gran mayoría de los artículos disponibles sobre el contenido de Ni en los alimentos no se tienen en cuenta ambos parámetros al evaluar la exposición, lo que tiene como consecuencia una sobreestimación de ésta (Babaahmadifooladi et al., 2020).

Se entiende por bioaccesibilidad la fracción soluble del total del Ni que ha salido de la matriz del alimento y se encuentra en los fluidos digestivos en el momento de la digestión, lo que constituye la fracción máxima que puede ser absorbida (Junli et al., 2013). Depende en gran medida de la naturaleza del Ni, de forma que existe una gran variabilidad en la bioaccesibilidad del metal según el compuesto que forme (Dutton et al., 2021). Las formas más solubles son cloruro de níquel, acetato de níquel, fluoruro de níquel e hidroxicarbonato de níquel, con un porcentaje de bioaccesibilidad de 82-91 %. El Ni metálico, el óxido de níquel (II) y las aleaciones de níquel tienen bioaccesibilidades muy bajas 0,09-23,6 %, 0,03-0,3 % y 0,008-2,8 %, respectivamente (Henderson et al., 2012) (Heim et al., 2020).

Respecto a la influencia del alimento en la absorción del Ni, se ha observado en general mayor bioaccesibilidad en alimentos de origen animal (83,11 % en mejillones, seguida de 59,93 % en peces y cefalópodos) (Gedik, 2018) (Gu et al., 2018), siendo más bajas en ciertos alimentos vegetales (<LOD para *Sarcocornia ambigua* y 27-40 % para *Ipomoea aquatica*) (Lam y Lai, 2018). Para el resto de los vegetales, al igual que los cereales, la biodisponibilidad osciló entre 30-60 % aproximadamente (Junli et al., 2013) (Liu et al., 2017). No obstante, recientemente se han reportado bioaccesibilidades muy

altas para cereales a base de trigo (99,6 %) (Babaahmadifooladi et al., 2021).

Una vez la fracción está bioaccesible en el tracto gastrointestinal, ésta debe absorberse. De esta forma, definimos la biodisponibilidad como la fracción de Ni que pasa a través del epitelio intestinal a la sangre (Wei et al., 2012). Los primeros estudios refirieron valores de biodisponibilidad del Ni, tras el consumo de agua, de 25 % y de 1 % cuando se consume junto al alimento (Sunderman, 1989). Posteriormente, se puso de manifiesto la importancia del ayuno en la biodisponibilidad del Ni, siendo de 1-5 % en exposición con comida y del 12-27 % en condiciones de ayuno (Nielsen et al., 1999). Datos similares se han encontrado tras el consumo de agua con un 30 % de biodisponibilidad (ECB, 2008) y en alimentos procesados y comida rápida de 4,5-7,8 % (Cabrera-Vique et al., 2011). La presencia de otros elementos esenciales (como zinc o cobre) disminuye significativamente la biodisponibilidad de Ni (Cempel y Janicka, 2002). Así, se ha comprobado que el bajo contenido de hierro en el arroz incrementa la biodisponibilidad del Ni contenido en este cereal (Li et al., 2020).

4. Efectos para la salud

El Ni no es esencial para los humanos a pesar de que juega un papel esencial en el metabolismo de la metionina en otras especies animales (OMS, 2005). Los efectos tóxicos del Ni en el organismo dependen de múltiples factores tales como la especie química, la forma física, la concentración o la fuente de exposición (Ahmad y Ashraf, 2011) (Schaumlöffel, 2012).

4.1 Toxicidad

La intoxicación aguda por Ni es excepcional en los seres humanos. En los pocos casos publicados, las dosis ingeridas asociadas a efectos tóxicos fueron muy elevadas, superiores a 7 mg/kg p.c. (Sunderman, 1989).

Algunos estudios en humanos y animales sugieren que la exposición crónica a sales solubles del Ni conduce a la aparición de efectos sistémicos sobre los riñones, mortalidad neonatal y efectos sobre el sistema inmunológico. El riñón es el principal órgano diana en ambas exposiciones. Cabe destacar la ausencia de estudios en humanos con respecto a los efectos crónicos del Ni administrado vía oral en la reproducción y en desarrollo (OMS, 1996) (ATSDR, 1999). La exposición crónica puede ser responsable de una variedad de efectos adversos sobre la salud de los seres humanos, como la fibrosis pulmonar, las enfermedades renales y cardiovasculares y el cáncer del tracto respiratorio (Das et al., 2018) (Genchi et al., 2020) (Guo et al., 2020).

Varios estudios subrayan la genotoxicidad del Ni (Costa et al., 2002) (Chen et al., 2003). Los mecanismos de esta genotoxicidad son múltiples:

- Roturas del ADN monocatenario y bicatenario para concentraciones de 0,1-10 μM con activación de la polimerasa Poly ADP-ribosa que normalmente se induce en presencia de lesiones de ADN (Lei et al., 2001).
- Producción de especies reactivas de oxígeno como el radical hidroxilo (Costa et al., 2002) (Chen et al., 2003).
- Inhibición (a concentraciones no citotóxicas de Ni 2+) de procesos de reparación de daños en el ADN causados por rayos UV y B (a) P, entre otros (Wozniak y Blasiak, 2004) (Hu et al., 2004).

Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), el Ni y los compuestos de Ni se clasificaron como carcinogénicos para los seres humanos después de la inhalación y pueden originar cánceres de pulmón, cavidad nasal y senos paranasales, incluyéndose en el grupo 1 “cancerígeno potencial para los seres humanos” (IARC, 1990). Fuera de un contexto ocupacional, la principal fuente de exposición de los seres humanos es la comida y, en menor medida, el agua potable. Hasta el momento, existen pocos estudios experimentales disponibles para juzgar la carcinogenicidad del Ni por vía oral (Haber et al., 2000) (OMS, 2005). Sin embargo, el efecto más prevalente en la población general es la dermatitis alérgica de contacto.

4.2 Valores de referencia toxicológicos

Según el dictamen de 25 de enero de 2005 de la EFSA, la falta de datos adecuados no permite establecer un límite seguro para la ingesta dietética de Ni, si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una Ingesta Diaria Tolerable (IDT) de 0,022 mg/kg p.c./día en el año 2005, a partir de un estudio de dos generaciones de ratas realizado por Springborn Laboratorios, Inc. (SLI, 2000). Asimismo, se propone un nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 2,2 mg/kg p.c./día de Ni para todos los efectos críticos estudiados. Se aplica un factor de seguridad de 100 (para variaciones entre especies e intraespecies).

La EFSA estableció, en su opinión científica sobre el Ni en agua y alimentos, valores de referencia tanto para riesgo agudo como para crónico, con un valor de referencia BMDL10 igual a 1,1 µg/kg p.c./día y una IDT de 2,8 µg/kg p.c., estableciendo un MOE para efectos agudos de 1 y de 10 para los crónicos (EFSA, 2020).

La OMS enfatiza, sin embargo, que este valor de referencia toxicológico no es suficiente para proteger las personas sensibilizadas al Ni y para quienes la exposición oral al Ni puede inducir eccema. Por lo tanto, basado en el estudio de Nielsen et al. (1999), que muestra un efecto (eccema) en personas sensibilizadas al Ni y que reciben con el estómago vacío (12 horas antes de la ingestión y 4 horas después) una dosis única de 12 µg/kg p.c. a través de agua de bebida, la OMS retiene una IDT de 12 µg/kg p.c./día sin aplicar un factor de seguridad al considerar que este estudio se realiza en personas en ayunas sensibilizadas al Ni y, por tanto, en condiciones muy desfavorables. De acuerdo con la OMS (2008), este es el peor de los casos, ya que la absorción de Ni de los alimentos es casi de 10 a 40 veces menor que la absorción del agua ingerida en ayunas (EFSA, 2015a).

La OMS informa que el valor encontrado se acerca a la dosis presentada en la publicación de Hindsén et al. (2001) de 17 µg/kg p.c.

5. La problemática de la sensibilización al níquel

El Ni pertenece a una de muchas sustancias moleculares capaces de sensibilizar la piel haciendo el papel de alérgeno de contacto. Por su reducido tamaño estos alérgenos son capaces de penetrar la barrera cutánea y en determinadas situaciones predomina la respuesta inmunitaria efectora (reacción de hipersensibilidad celular, tipo IV) sobre la supresora produciendo dermatitis de contacto en áreas afectadas. Es importante destacar que no se ha podido establecer la posibilidad de sensibilización vía oral, pero sí se han descrito varios cuadros de dermatitis de contacto sistémica

que sí son inducibles a través de la vía oral. Las agencias de seguridad alimentaria tienen un interés especial a la sensibilización al Ni. Esto viene dado, porque en la evaluación de riesgo relacionado con la presencia de Ni en el agua potable o los alimentos se selecciona la dermatitis de contacto sistémica por Ni inducida en humanos sensibilizados tras la exposición oral como el efecto crítico indicado para la evaluación de los efectos agudos del Ni (EFSA, 2015a, 2020).

Se ha dado diferentes nombres a los varios cuadros sistémicos que se han atribuido a la exposición oral al Ni.

5.1 Dermatitis de contacto sistémica

La dermatitis de contacto sistémica (DCS) es el cuadro clínico más aceptado. Generalmente, se trata de brotes de dermatitis que se asocian a la exposición oral al Ni. Existen diferentes presentaciones, siendo la más frecuente y típica el eccema/dermatitis de extensión variable con lesiones eritematosas, vesiculares y posteriormente descamativas. Otros cuadros diferenciados afectan a las manos (en algunos casos: eccema dishidrótico), la erupción maculopapular generalizada, la dermatitis aislada de flexuras, y el síndrome de baboon, que se manifiesta como una erupción de color rosado a violeta en zonas de glúteos, genitales y cara interna de muslos (ocasionalmente en axilas). Si en una provocación diagnóstica (con Ni) el brote afecta a la zona, en la que en el estudio previo con pruebas epicutáneas había dado positivo, se considera esta reacción la más específica, siendo además la más aceptada en la comunidad científica, mientras que también suele afectar a localizaciones previas de eccema (*flare-up*) como en el caso del eccema vesicular de las manos (Hindsén et al., 2001). En otro estudio se describen el prurito crónico, la urticaria vasculitis-like, flexural dermatitis, las erupciones papuloeritematosas, la urticaria crónica, el síndrome de baboon, etc. como variantes dentro del espectro de la DCS inducida por exposición al Ni, resultando en una mejoría de dichas lesiones tras la administración de una dieta baja en Ni (Antico y Soana, 2015). Es necesario referir que en nuestro entorno el diagnóstico de DCS (por sensibilización al Ni) es extremadamente raro en la práctica clínica habitual (alergología/dermatología), en parte a razón de las controversias existentes en cuanto a metodología diagnóstica y atribución de causalidad.

5.2 Síndrome de alergia sistémica

El síndrome de alergia sistémica al Ni (SASN) se describe como una entidad alternativa a la dermatitis de contacto sistémica, y se ha propuesto para aquellos pacientes que presenten síntomas que no pertenecen a los cuadros típicos de DCS. Se refiere a síntomas cutáneos diferentes a la dermatitis y que comprenden la urticaria, el prurito (picor), el angioedema, pero también pustulosis atípicas, pero sobre todo a aquellos síntomas extra-cutáneos que afectan a otros sistemas, tal como síntomas digestivos, pulmonares o neurológicos (Braga et al., 2013). Algunos autores refieren que, de estos pacientes con hipersensibilidad al Ni, hasta un 20 % también presentan síntomas sistémicos como urticaria, angioedema, tos, cefalea o síntomas gastro-intestinales (Braga et al., 2013). Esta entidad nosológica es aún más controvertida que la DCS por Ni y requiere estudios y postulados que expliquen o hipoteticen mecanismos patogenéticos e inmunológicos diferentes a la dermatitis de contacto, en la que (al menos en la aparición de lesiones por contacto directo) el mecanismo de

hipersensibilidad retardada tipo IV está bien documentado. Por otro lado, también se ha asociado en pacientes con hipersensibilidad al Ni una incidencia elevada de herpes labial recurrente, infecciones del tracto urinario, candidiasis genital y otros (EFSA, 2015a).

5.3 Mucositis de contacto alérgica

La mucositis de contacto alérgica se ha propuesto como entidad diferenciada, en la que una prueba en parche en la mucosa oral sería capaz de demostrar una sensibilización al Ni, pretendiendo demostrar el novedoso método como una herramienta para demostrar la asociación de sensibilización al Ni y la aparición de síntomas intestinales (Picarelli et al., 2011). Si estudios independientes fueran capaces de reproducir estos resultados, podría dar luz a muchos estudios epidemiológicos que asocian diversos síntomas digestivos con la sensibilización al Ni y, en caso de confirmación, repercutir en consejos dietéticos útiles. Así, se ha propuesto aisladamente ya la asociación de exposición al Ni y el reflujo gastro-esofágico, llegando a doblar la prevalencia de sensibilización en este grupo de pacientes frente a los no sensibilizados (Stanghellini et al., 2016) (Aslan et al., 2017), el síndrome de intestino irritable (Rizzi et al., 2017) o la reaparición síntomas digestivos en paciente celíacos bajo dieta correcta sin gluten (Borghini et al., 2020). De hecho, los síntomas gastro-intestinales crónicos son muy frecuentes a nivel poblacional y sería interesante disponer de más evidencia sobre la posibilidad de que los niveles de Ni en aporte oral puedan tener un papel causante en los mismos. Se ha propuesto el SASN, que incluiría a los síntomas gastro-intestinales como condición alérgica emergente (Lombardi et al., 2020).

5.4 Diagnóstico

En la práctica clínica el diagnóstico de dermatitis de contacto puede, en ocasiones, ser sospechado por la localización de las lesiones eccematosas y los posibles agentes desencadenantes o causantes. Así, la dermatitis de contacto por sensibilización al Ni, siendo relativamente frecuente a nivel poblacional, también tiene sus manifestaciones locales típicas y frecuentemente asociadas al uso de bisutería o de prendas con metales. El diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas epicutáneas en parche, en las que se aplica una cantidad y concentración determinada a la superficie de la piel durante 24 a 48 horas y se realiza la lectura a las 72 a 96 horas, apareciendo típicamente lesiones muy localizadas en la zona de aplicación del alérgeno. La dermatitis de contacto por Ni, que se diagnostica a través de la realización de pruebas epicutáneas con sulfato de Ni, afecta a hasta un 10 a 20 % de la población mundial (Braga et al., 2013).

La sospecha clínica del SASN (lo que vale también para la DCS) se define por una prueba epicutánea positiva y la mejora clínica tras 1 mes de una dieta baja en contenido de Ni. Para la confirmación diagnóstica se propone (en estos pacientes que siguen un régimen bajo en contenido de Ni) la provocación oral con sulfato de níquel en capsulas (Ricciardi et al., 2014). Este autor describe este cuadro en un 6,4 % de pacientes atendidos en una unidad de alergia en Italia. Así el SASN puede manifestarse como cuadros recurrentes que se atribuyen a elevados niveles de Ni en la dieta o un cuadro crónico que mejora tras una dieta. En ambos casos la provocación con Ni desencadena o reagudiza los síntomas previos. Los síntomas gastrointestinales y neurológicos son los más frecuentes

atribuidos tras exposición aguda al Ni (EFSA, 2015a).

Existen algunas controversias relacionadas con los diagnósticos de DCS, pero sobre todo del SASN. Es difícil establecer una causalidad de procesos crónicos con la exposición natural (como es el caso de los alimentos) a múltiples agentes si no existen pruebas fehacientes que en el caso de agentes alimentarios son: 1) la desaparición de los síntomas tras evitación del agente causante o sospechado, y 2) la reaparición tras reintroducción o provocación y deseable también una propuesta de explicación mecanística.

Esto produce, sin embargo, varios problemas. Las controversias se manifiestan incluso en dos sucesivas opiniones de la EFSA publicadas en los últimos años sobre el riesgo para la salud pública de la presencia de Ni en alimentos y agua potable, el último considerándose una actualización (EFSA, 2015a, 2020). En cuanto a la DCS, este último documento de la EFSA (2020) pone de manifiesto incertidumbres de información que surgen en relación a la aparición de reacciones adversas tras ingesta de Ni en humanos. La evaluación en el primer informe se basa en tres estudios individuales con un número limitado de individuos sensibilizados al Ni. En la actualización se critica la ausencia de información del grado de sensibilización en estos individuos. Además, se expresaron los resultados de distinta forma y por lo que los estudios no son comparables entre sí.

Las controversias relacionadas con los cuadros de DCS y SASN surgen también en los métodos diagnósticos. La sensibilización específica demostrada mediante pruebas epicutáneas sólo demuestra la misma y no define por sí mismo los síntomas o el cuadro. Por ello, los siguientes pasos son los de evitación y posterior re-exposición. Sin embargo, la aplicación diagnóstica de una dieta baja en Ni siempre incluye automáticamente la reducción de otros factores alimenticios. Una estimación diferente del contenido de Ni en los alimentos tiene influencia sobre la prescripción de la dieta baja en Ni (Antico y Soana, 2015).

En cuanto al método común en los estudios se critica que los individuos antes de las pruebas de provocación son puestos en ayuno, lo que aumenta considerablemente la absorción de Ni. No obstante, el panel de la opinión actualizada sigue manteniendo la opinión de la DCS de que es el efecto crítico para la caracterización de riesgo de la exposición aguda al Ni. La recomendación final incluye la realización de nuevos estudios que incluyan un número elevado de individuos sensibilizados al Ni como base de una evaluación de riesgo más precisa de reacciones cutáneas sistémicas al Ni a través de la alimentación y del agua potable (EFSA, 2020).

Por otro lado, la re-exposición con provocación ha sido criticada, porque en la mayoría de los estudios se usan dosis de Ni altas desde un punto de vista fisiológico (Gawkrödger et al., 1986) (Jensen et al., 2006). Por otro lado, se ha podido establecer frecuentemente una tendencia a la asociación de severidad de reacción tras exposición con el incremento de dosis de Ni en pacientes sensibilizados (Jensen et al., 2006).

6. Níquel en los alimentos

El Ni es oligoelemento omnipresente en la biosfera al ser un componente generalizado de la corteza terrestre (0,008 %) (Dara, 2006a).

Este metal puede alcanzar el medio ambiente a partir de una gran variedad de fuentes, tanto

naturales como antropológicas (Tabla 1). El Ni liberado es adsorbido sobre los sedimentos, inmovilizándose y pudiendo ser captado por las plantas que posteriormente serán consumidas por el hombre. Además, en el caso de suelos ácidos podría filtrarse a las aguas subterráneas al incrementarse su movilidad (González et al., 2009) (Ahmad y Ashraf, 2011). Se puede determinar el nivel de contaminación mediante el uso de “biomarcadores”, que en el caso del Ni se tratan de organismos que tienen la capacidad de acumularlo tales como ciertos moluscos y crustáceos como el cangrejo rojo, líquenes, hongos y otras plantas (Findık y Çiçek, 2011).

Tabla 1. Fuentes de níquel en el medio ambiente

| Fuentes antropogénicas primarias | Fuentes antropogénicas secundarias | Fuentes naturales | Fuentes adicionales |
|--|--|---|---|
| Operaciones de fundición y refinación Eliminación de lodos de aguas residuales o uso de lodos como fertilizante Combustión del carbón, petróleo, y otros combustibles fósiles Fabricación de aleaciones de níquel (acero) Procesos de galvanoplastia, incineración de residuos y las aguas residuales (Ahmad y Ashraf, 2011) | Emisiones de los vehículos de motor y los servicios de energía eléctrica | Meteorización y la erosión de los materiales geológicos | Alimentos y agua potable Migración del material en contacto con los alimentos (EFSA, 2020) |

Las estimaciones de la ingesta dietética varían de 74 a 231 $\mu\text{g}/\text{día}$ para los adultos. Además de los alimentos crudos, los niveles de Ni en los alimentos se pueden aumentar por migración desde los materiales de cocción y contenedores. La migración específica de Ni no debe exceder de 0,1 mg/kg de acuerdo con las directrices del Consejo de Europa para metales y materiales de aleaciones metálicas en contacto con alimentos (Reilly, 2002).

Los alimentos constituyen la principal fuente de exposición al Ni para la población en general. De ahí que resulte fundamental conocer el contenido de este metal en los distintos grupos de alimentos, así como su contribución a la dieta. En este sentido, Babaahmadifooladi et al. (2020) revisaron la literatura científica en busca de datos sobre la presencia de Ni, incluido el dictamen de la EFSA de 2015, para determinar las cantidades y fuentes de Ni en diferentes alimentos, agua y bebidas, exposición al Ni a través de la dieta, biodisponibilidad y bioaccesibilidad del Ni en diferentes alimentos, ya sea a través de estudios *in vivo* o *in vitro* (Tablas 2, 3 y 4).

Tabla 2. Contenido de níquel en productos alimenticios de origen animal (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen). Los datos se expresan como peso fresco (húmedo) (pf) de la porción comestible

| Categoría de alimentos | Tipo de producto | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni: media, media \pm DE o rango ($\mu\text{g/g}$ pf) | Referencia |
|------------------------|---|----------------------|--------------------|--|------------------------------|
| Alimentos del mar | Mariscos | N= 159 | Francia | Media: 0,299 | (Guérin et al., 2011) |
| | Pescado | - | - | Media: 0,074 | (Guérin et al., 2011) |
| | Pescado de agua dulce | N= 9 | Polonia | Media: 0,040 | (Skibniewskaa et al., 2009) |
| | Sardina <i>pilchardus</i> | N= 68 | Francia | Media: 0,023 | (Bouchoucha et al., 2019) |
| | Pintarroja <i>Scyllorhinus canicula</i> | N= 82 | Francia | Media: 0,013 | (Bouchoucha et al., 2019) |
| | Pescado | N= 282 | China | 6,63-20,03 | (Gu et al., 2018) |
| | Fórmula para bebés a base de pescado | N= 8 | Malta | Media: 0,81 | (Vella y Attard, 2019) |
| Productos de carne | Carne de pollo | N= 3 | Turquía | Media: 2,08 | (Uluozlu et al., 2009) |
| | Aves de corral | N= 38 | Francia | UB ^a : 0,027-0,148 | (Noël et al., 2012) |
| | Cordero | N= 80 | - | UB ^a : 0,027-0,316 | (Noël et al., 2012) |
| | Visceras | N= 16 | - | UB ^a : 0,027-0,255 | (Noël et al., 2012) |
| | Fórmula para bebés a base de aves de corral | N= 4 | Malta | Media: 1,07 | (Vella y Attard, 2019) |
| | Pechuga de pollo | N= 36 | Selangor (Malasia) | Media: 0,119 | (Abduljaleel et al., 2012) |
| | Pechuga de codorniz | N= 36 | Selangor (Malasia) | Media: 0,330 | (Abduljaleel et al., 2012) |
| Huevos | Huevos y productos a base de huevo | N= 30 | Francia | 0,027-0,328 | (Noël et al., 2012) |
| | Huevos de gallina | N= 24 | Grecia | 0,077-0,280 yema: 0,059 \pm 0,005 clara de huevo: 0,074 \pm 0,007 | (Nisianakis et al., 2009) |
| | Huevos de pato | N= 24 | Grecia | yema: 0,058 \pm 0,006 clara de huevo: 0,050 \pm 0,006 | (Nisianakis et al., 2009) |
| Platos y comidas | Platos preparados | N= 68 | Francia | 0,027-0,554 | (Noël et al., 2012) |
| | Comidas preparadas y comidas rápidas | N= 170 | Granada (España) | 0,018-0,095 | (Cabrera-Vique et al., 2011) |

Tabla 2. Contenido de níquel en productos alimenticios de origen animal (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen). Los datos se expresan como peso fresco (húmedo) (pf) de la porción comestible

| Categoría de alimentos | Tipo de producto | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni: media, media \pm DE o rango ($\mu\text{g/g}$ pf) | Referencia |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|---|--|-----------------------------|
| | Comida lista para comer para bebés | - | - | Media ^b : 0,033-0,165 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) |
| | | - | - | Media ^b : 0,036-0,091 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) |
| Productos lácteos | Leche | N= 38 | Francia | 0,027-0,086 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 72 | Croacia | 0,072-0,097 | (Vačhčić et al., 2010) |
| | | N= 12 | Rumania | 0,005-0,039 | (Ghimpeteanu, 2009) |
| | | N= 30 | Eslovaquia | 0,25-1,65 | (Lukáčová et al., 2012) |
| | | N= 360 | España | 0,015-0,014 | (Rey-Crespo et al., 2013) |
| | | - | Reino Unido | Por debajo del límite de detección de 0,007-0,04 | (Rose et al., 2010) |
| | | N= 3 | Turquía | Media: 1,38 | (Güler, 2007) |
| | Manteca | N= 6 | Francia | 0,001-0,233 | (Noël et al., 2012) |
| | Productos a base de leche | N= 42 | Francia, Alemania, Italia, Portugal, Suecia y Reino Unido | <0,05 | (Pandelova et al., 2012) |
| | Queso | N= 16 | Francia | 0,112-0,409 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 10 | Rumania | 0,002-0,010 | (Gogoasa et al., 2006) |
| | | N= 57 | España | 0,050-1,10 | (Moreno-Rojas et al., 2010) |
| | | N= 145 | - | Media ^b : 0,09-0,11 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) |
| Productos lácteos fermentados | N= 58 | - | Media ^b : 0,007-0,076 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) | |
| Leche de vaca | N= 21 | Turquía | Media: 0,038 | (Saribal, 2019) | |
| Miel y cera de abejas | Miel | N= 32 | Israel | Media: 1,24 | (Bommuraj et al., 2019) |
| | Cera de abejas | N= 32 | Israel | Media: 4,15 | (Bommuraj et al., 2019) |
| | Miel | N= 183 | - | Media ^b : 0,14-0,16 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) |

Tabla 2. Contenido de níquel en productos alimenticios de origen animal (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen). Los datos se expresan como peso fresco (húmedo) (pf) de la porción comestible

| Categoría de alimentos | Tipo de producto | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni: media, media \pm DE o rango ($\mu\text{g/g}$ pf) | Referencia |
|------------------------|------------------|----------------------|----------|--|----------------------------------|
| | Miel | N= 30 | Polonia | 0,023-1,33 | (Madejczyk y Baralkiewicz, 2008) |
| | Miel | N= 6 | Polonia | 0,42-1,83 | (Nowak et al., 2011) |
| | Miel | N= 8 | Pakistán | 0,06-0,33 | (Lanjwani y Channa, 2019) |

^aUB= escenario de límite superior en el que los resultados por debajo del límite de detección (LOD) se reemplazaron con el valor informado como LOD. ^bSe refiere a los valores de presencia utilizados para la evaluación de la exposición al Ni a través del consumo de alimentos. ^cLB-UB= escenarios de límite inferior-límite superior. LB= escenario de límite inferior en el que los resultados por debajo de LOD/LOQ se sustituyeron por cero.

Tabla 3. Contenido de níquel en productos alimenticios de origen vegetal (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen). Todos los datos se expresan como peso fresco (húmedo) (pf) de la porción comestible

| Categoría de alimentos | Tipo de producto | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni: media, media \pm DE o rango ($\mu\text{g/g}$ pf) | Referencia |
|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|--|-------------------------|
| Vegetales | Vegetales comestibles | N= 60 | Hong Kong | 0,26-1,1 | (Junli et al., 2013) |
| | Judías verdes | N= 30 | Zambia | Media: 44,1 | (Nakaona et al., 2019) |
| | Zanahorias | N= 20 | Zambia | Media: 31,9 | (Nakaona et al., 2019) |
| | Colza | N= 30 | Zambia | Media: 25,8 | (Nakaona et al., 2019) |
| | Repollo | N= 30 | Zambia | Media: 39,4 | (Nakaona et al., 2019) |
| Cereales y derivados | Cereales de desayuno | N= 6 | Francia | 0,077-0,280 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 313 | - | Media ^a : 0,63-0,71 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2015a) |
| | Pasta | N= 4 | Francia | 0,053-0,121 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 150 | - | Media ^a : 0,12-0,160 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2010) |
| | Arroz | N= 5 ^c | Francia | 0,053-0,066 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 110 | Italia | 0,15-0,48 | (Sommella et al., 2013) |
| Bebidas de café y café | Café | N= 30 | Francia | 0,024-0,214 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 83 | - | Media ^a : 1,2-1,2 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2010) |

Tabla 3. Contenido de níquel en productos alimenticios de origen vegetal (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen). Todos los datos se expresan como peso fresco (húmedo) (pf) de la porción comestible

| Categoría de alimentos | Tipo de producto | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni: media, media \pm DE o rango ($\mu\text{g/g}$ pf) | Referencia |
|-------------------------------------|---|----------------------|---|--|-----------------------------------|
| Grasas y aceites | Aceites vegetales comestibles | N= 10 | Francia | 0,027-0,087 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 151 | - | Media ^a : 0,305-0,36 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2010) |
| | Margarinas | N= 4 | Francia | 0,027-0,077 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 10 | Polonia | 0,11-1,76 | (Lodyga-Chruścińska et al., 2012) |
| Condimentos | Hierbas y especias | N= 12 | Francia | 0,024-0,533 | (Noël et al., 2012) |
| Productos a base de azúcar y azúcar | Azúcar | N= 8 | Francia | 0,026-0,186 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 95 | - | Media ^a : 0,011-0,15 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2010) |
| | Azúcar y repostería | N= 1170 | - | Media ^a : 1,5-1,6 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2015a) |
| | Plantas de azúcar | N= 30 | - | Media ^a : 0,064-0,084 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2015a) |
| | Galletas | N= 24 ^c | Francia | 0,027-0,639 | (Noël et al., 2012) |
| Productos a base de soja y soja | Haba de soja | N= 42 ^c | Francia, Alemania, Italia, Portugal, Suecia y Reino Unido | <0,05 | (Pandelova et al., 2012) |
| | Tofu | N= 2 | Francia | 0,309-0,392 | (Noël et al., 2012) |
| | Tofu (soja) | N= 3 | Eslovenia | Media: 2,130 | (Ščančar et al., 2013) |
| | Leche de soja fermentada | N= 3 | Eslovenia | Media: 5,950 | (Ščančar et al., 2013) |
| Legumbres | Judías secas | - | - | Media: 3,1 | (EFSA, 2010) |
| Frutos secos | Almendras | N= 3 | Eslovenia | Media: 0,830 | (Ščančar et al., 2013) |
| | Avellana | N= 48 | - | Media: 2,2 | (EFSA, 2010) |
| Productos a base de cacao | Chocolate | N= 10 | Francia | 0,422-3,26 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 490 | - | Media ^a : 3,231-3,236 (LB-UB ^b) | (EFSA, 2010) |
| Frutas | Uva | N= 9 | Egipto | Media: 0,805 | (Amer et al., 2019) |
| | Naranja | N= 9 | Egipto | Media: 0,228 | (Amer et al., 2019) |
| | Manzana | N= 9 | Egipto | Media: 0,25 | (Amer et al., 2019) |
| | Fórmula para bebés a base de ciruelas pasas | N= 4 | Malta | Media: 0,86 | (Vella y Attard, 2019) |

Tabla 3. Contenido de níquel en productos alimenticios de origen vegetal (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen). Todos los datos se expresan como peso fresco (húmedo) (pf) de la porción comestible

| Categoría de alimentos | Tipo de producto | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni: media, media \pm DE o rango ($\mu\text{g/g}$ pf) | Referencia |
|----------------------------|---|----------------------|---------------|--|------------------------|
| | Fórmula para bebés a base de manzana | N= 6 | Malta | Media: 0,63 | (Vella y Attard, 2019) |
| | Fórmula para bebés a base de peras | N= 6 | Malta | Media: 0,85 | (Vella y Attard, 2019) |
| Platos | <i>Kimchi</i> ^b | N= 75 | Corea del Sur | 0,056-0,263 | (Hwang et al., 2019) |
| Tubérculos | Ñame silvestre (<i>Dioscorea</i> spp.) | N= 8 | India | 0,03-0,089 | (Padhan et al., 2018) |
| Hongo silvestre comestible | Hongos ectomicorrizicos (<i>Boletaceae</i>) | N= 74 | China | 0,1-1,2 | (Zhang et al., 2019) |

^aSe refiere a los valores de presencia utilizados para la evaluación de la exposición al Ni a través del consumo de alimentos. ^bLB= escenario de límite inferior en el que los resultados por debajo de LOD/LOQ se sustituyeron por cero, UB= escenario de límite superior en el que los resultados por debajo de LOD se reemplazaron con el valor informado como LOD y los inferiores a LOQ se sustituyeron por el valor de LOQ. ^cLos valores reportados se basan en peso seco. ^dPlato tradicional coreano elaborado principalmente con col de Nepal.

Tabla 4. Contenido de níquel informado para agua y bebidas (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen)

| Categoría | Tipo | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni en agua ($\mu\text{g/l}$) y bebidas ($\mu\text{g/kg}$) | Referencia |
|-----------|---------|----------------------|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Agua | Natural | - | Estados Unidos | Media: 0,3 | (Barceloux, 1999) |
| | | N= 59 | Suecia | 0,11-0,54 | (Borg, 1987) |
| | | N= 116 | Finlandia | 0,25 ^a | (Mannio et al., 1995) |
| Agua | Bebida | N= 2503 | Estados Unidos | <20 | (IARC, 1990) |
| | | - | Países Europeos | 2-13 | (OMS, 2000) |
| | | N= 18 | Noruega, Suecia, Finlandia, Islandia | 0,045-1,59 | (Frenstad et al., 2010) |
| | | N= 20 | Pakistán | Media: 1306 | (Hussain y Habib-Ur-Rehman, 2019) |
| | | N= 150 | Zambia | 20-2580 | (Nakaona et al., 2019) |

Tabla 4. Contenido de níquel informado para agua y bebidas (con tipo de producto, tamaño de muestra y origen)

| Categoría | Tipo | Tamaño de la muestra | Origen | Contenido de Ni en agua ($\mu\text{g/l}$) y bebidas ($\mu\text{g/kg}$) | Referencia |
|-----------|------------------------|----------------------|---------|--|---------------------|
| Bebidas | Bebidas no alcohólicas | N= 26 | Francia | 27-457 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 35 | - | Media ^b : 37-41 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) |
| | Bebidas alcohólicas | N= 10 | Francia | 25-271 | (Noël et al., 2012) |
| | | N= 110 | - | Media ^b : 2-16 (LB-UB ^c) | (EFSA, 2015a) |
| | | N= 30 | Brasil | Media ^d : 160 | (Gama et al., 2017) |

^aExpresado como mediana. ^bSe refiere a los valores de ocurrencia utilizados para la evaluación de la exposición al Ni a través del consumo de bebidas. ^cLB= escenario de límite inferior en el que los resultados por debajo del LOD/LOQ se sustituyeron por cero, UB= escenario de límite superior en el que los resultados por debajo del LOD se reemplazaron con el valor informado como LOD y los inferiores a LOQ se sustituyeron por el valor del LOQ.

^dSolo obtenido para las cervezas.

6.1 Pescados y mariscos

Las principales fuentes de contaminación del Ni en los sistemas acuáticos son:

- Efluentes de aguas residuales domésticas.
- Las fundiciones de metales no ferrosos (Cempel y Nikel, 2006).
- Procesos industriales (por ejemplo, uso de tintes).
- La lluvia, los ciclos biológicos, la erosión de las rocas y el suelo (Sadeghi et al., 2011).
- Residuos de refinera.
- Desechos de los buques y las pinturas anticorrosivas de los barcos (Dhaneesh et al., 2012).
- Residuos procedentes de la agricultura (por ejemplo, plaguicidas y fertilizantes) (Maceda-Veiga et al., 2012).
- Los plásticos: actúan como vector para transportar oligoelementos a los organismos acuáticos, incluido el Ni del medio acuático (Bradney et al., 2019).
- La escorrentía superficial, la deposición del aire y la liberación de aguas residuales municipales e industriales (aguas superficiales).

En condiciones anaeróbicas, típicas de aguas profundas, el Ni se puede segregar del medio ambiente como sulfuro insoluble. Aunque en las aguas superficiales el Ni total puede estar presente en niveles superiores a unos pocos $\mu\text{g/l}$, en general el elemento se detecta en concentraciones medias del orden de 3 $\mu\text{g/l}$ o inferiores, estando los ríos más contaminados que los lagos y el agua de mar (EFSA, 2020).

Es importante tener en cuenta que, a menudo no es fácil evaluar el efecto de las actividades humanas en la contaminación de los mariscos con oligoelementos (Bouchoucha et al., 2013).

Si no existe contaminación, los niveles normales de Ni encontrados en pescados oscilan entre 0,2-2 µg/g referido a materia seca. Lógicamente, estos valores son significativamente superiores en caso de las zonas contaminadas.

Los pescados azules acumulan mayor cantidad de Ni respecto a los pescados blancos o semi-grasos. Dentro de los mariscos, se han determinado niveles elevadas de Ni en ostras, almejas o mejillón (Demirezen y Uruç, 2006) (Mutlu et al., 2011). También las algas acumulan cantidades que exceden hasta 10 veces los niveles normales, mostrando un factor de acumulación de incluso x 200 (Sadeghi et al., 2011) (Dhaneesh et al., 2012).

Es importante conocer la influencia de los tratamientos tecnológicos y culinarios puede ejercer sobre la concentración final de Ni en los alimentos. En este sentido, Kalogeropoulos et al. (2012) estudiaron los efectos de tres tratamientos térmicos diferentes como la fritura, la cocción y la parrilla. Estos autores observaron un incremento de los niveles de elementos traza en todos los pescados debido a la pérdida de agua. Los pescados fritos fueron los más afectados, si bien los niveles de Ni contenidos no fueron preocupantes desde un punto de vista sanitario. Además, hay que tener en cuenta que el Ni se encuentra incluido dentro de la lista de coadyuvantes tecnológicos para catalizar la hidrogenación de grasas y aceites alimentarios (con excepción de la mantequilla) con un contenido máximo de 0,2 mg de Ni/kg de producto final (ANSES, 2019).

6.2 Carnes y productos de carne

Los niveles de oligoelementos y su distribución en los tejidos animales dependen de fundamentalmente de la especie animal (Uluozlu et al., 2009) (Abduljaleel et al., 2012).

Dado que las carnes de ave y de corral son las más consumidas, también han sido las más estudiadas (Uluozlu et al., 2009) (Noël et al., 2012). Se ha observado que los niveles de Ni en estas carnes están influenciados por distintos factores como el régimen alimentario, el crecimiento, la muda y la reproducción, siendo la pechuga la que presenta niveles más bajos (Nisianakis et al., 2009) (Abduljaleel et al., 2012).

6.3 Huevos

Los huevos de las diferentes especies aviares presentan distintos niveles de minerales, incluido el Ni, dependiendo de su dieta, su origen geográfico y su capacidad para comer y digerir el suelo. Asimismo, la concentración de Ni en la yema es ligeramente superior a la de la clara. En cualquier caso, los bajos valores encontrados no suponen un peligro para la población (Nisianakis et al., 2009).

6.4 Lácteos

El elevado consumo de productos lácteos por parte de algunos subgrupos de población (jóvenes y niños pequeños) otorgan a la leche y los productos lácteos un papel destacado en el aporte de Ni a través de la dieta (EFSA, 2015a), dado que la concentración media de Ni en 631 muestras de leche

fue de 0,071 µg/g. Factores como la dieta del ganado, la variación genética entre las razas de ganado, el herbicida utilizado en el área de pastoreo, el origen geográfico del ganado y la estacionalidad, contribuyen al contenido de oligoelementos de la leche del ganado (Pechová et al., 2008).

El queso presenta niveles significativamente superiores a los de la leche (0,112-0,400 mg/kg referido a peso fresco vs 0,027-0,086 mg/kg). Diversas causas pueden explicar este hecho: la pérdida de agua durante la fabricación, posibles cesiones a partir de la maquinaria (Noël et al., 2012), o a la absorción de Ni de las caseínas y las grasas en la etapa de floculación del proceso de elaboración del queso, u otro tipo de contaminación (Ziarati et al., 2018).

6.5 Miel y cera de abejas

Bommuraj et al. (2019) observaron que los niveles de oligoelementos en la miel eran muy inferiores a los de la cera de abejas.

6.6 Otros productos

El procesamiento de los alimentos afecta considerablemente al contenido final de Ni (Cabrera-Vique et al., 2011). Algunos ingredientes adicionales pueden reducir el contenido de Ni de la comida lista para comer, mediante la dilución del contenido inicial de Ni. Si bien, Noël et al. (2012) indican que las salsas y especias pueden ser fuente importante de este elemento en la dieta. Estos autores, que determinaron el contenido en Ni de una gran variedad de productos alimentarios, mostraron que los platos cocinados presentaban un nivel intermedio de contaminación de Ni.

6.7 Productos alimenticios de origen vegetal

Los alimentos de origen vegetal constituyen la principal fuente del Ni dietético (Noël et al., 2012). Las plantas absorben los metales a través del suelo y, por tanto, la naturaleza física de éste y la capacidad de absorción de cada especie determinarán los niveles finales. Asimismo, el riego con aguas residuales y efluentes industriales incrementarán los mismos (Lemos et al., 2007) (Li et al., 2012) (Amin et al., 2013). La contaminación derivada de industrias como la electrónica, metalúrgica y minera, próximas a los cultivos elevarán los niveles (Li et al., 2012).

En el caso de las hojas de té se ha observado que su contenido final de Ni está influenciado por las condiciones ambientales durante el crecimiento: relación Ni total/biodisponible en el suelo, uso de fertilizantes o uso de agentes fitosanitarios que contienen Ni (Ščančar et al., 2013).

Asimismo, la composición del suelo, la presencia de contaminantes ambientales durante el proceso de extracción/empaque, etc. (Zhu et al., 2011) determinan el contenido de oligoelementos en los aceites comestibles.

A parte de la fuente antropogénica, el contenido de Ni en algunas especies como las leguminosas procede de procesos naturales, ya que este metal es esencial para el funcionamiento de las enzimas vegetales como la ureasa y la hidrogenasa, implicadas en el metabolismo del nitrógeno (Lavres et al., 2016).

Dentro de los cereales, el arroz suele presentar cantidades elevadas (2.34 ± 0.27 µg Ni/g) al estar en contacto directo con el agua, especialmente si ésta se encuentra contaminada (Li et al., 2012)

(Rahman et al., 2018). El proceso de molturación del grano podría contribuir también a la contaminación por la migración del metal a partir de la maquinaria. Cabrera et al. (2003) encuentran valores de Ni en legumbres y frutos secos producidos en España del orden de 0,02-0,35 y 0,10-0,64 $\mu\text{g/g}$, respectivamente.

Los productos alimenticios a base de vegetales (chocolate, soja, nueces, avena, repollo, té de espinacas y café) presentan también niveles elevados de Ni.

Zhang et al. (2019) advierten del elevado contenido en Ni de los hongos silvestre del género *Boletus*, consumido mucho a nivel mundial.

Como conclusión, algunos cultivos contienen concentraciones elevadas de Ni de forma natural, ya que el Ni es esencial en las enzimas implicadas en el metabolismo del nitrógeno. Sin embargo, las actividades antropogénicas también pueden tener un impacto drástico en las concentraciones finales de oligoelementos (incluido el Ni) en los alimentos de origen vegetal.

6.8 Chocolate

Tras el informe de la EFSA (2015a) en el que se determinó que el grupo de alimentos de dulces y golosinas suponía la mayor exposición en varios grupos de población, y que este hecho se debía al aporte principal de los productos de cacao y chocolate, se planteó un estudio prospectivo centrado en este tipo de productos de cacao y chocolate.

Las principales conclusiones a las que se llegaron fueron que el chocolate negro o puro contribuye en mayor medida al contenido de Ni y, por tanto, a su exposición, existiendo una correlación entre la cantidad de cacao del producto y la cantidad de Ni que presenta el producto (EFSA, 2015b).

Los elevados niveles de Ni en productos finales de cacao pueden ser atribuidos a la presencia natural ambiental en los suelos de cultivo del cacao, así como al uso de plaguicidas y a las posibles migraciones desde los materiales empleados en los procesos de obtención (Ščančar et al., 2013).

Dado que el Ni actualmente no tiene un límite máximo en alimentos en el Reglamento (CE) N° 1881/2006 (UE, 2006), los productos muestreados respetaban la legislación alimentaria en vigor.

Asimismo, y de acuerdo con el estudio de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), ENALIA (Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente) y ENALIA2 (Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas), se pueden identificar las poblaciones (solo consumidores) que cuentan con un mayor consumo medio y extremo de chocolate negro y productos derivados por franjas de edad. No obstante, ANSES (*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*) muestra su preocupación referente a la exposición de Ni en niños de 1 a 3 años en el que el chocolate aparece como el mayor contribuidor de este elemento y recomienda hacer estudios de exposición aguda en este segmento de población para prevenir en riesgo sensibilización precoz al Ni (ANSES, 2016).

Según la exposición estimada, considerando una concentración y consumo medios de Ni en chocolate (50 g/día y 3,89 mg/kg) puede descartarse cualquier riesgo para los consumidores, aunque para aquellos consumidores que presenten hipersensibilidad al Ni se recomienda reducir el consumo de chocolate negro de elevada pureza.

Finalmente, y dado que la concentración de Ni depende en gran medida de la fijación de este por

la planta (hojas y/o fruto), sería necesaria la aplicación de buenas prácticas agrícolas tanto en el cultivo (tipo de suelo, contaminación ambiental, uso de abonos y plaguicidas) como buenas prácticas de fabricación en la producción de chocolate (materiales destinados al contacto con los alimentos) para evitar altas concentraciones en este metal (EFSA, 2015b).

6.9 Aguas y bebidas

El Ni se encuentra presente en el agua bajo la forma de sales solubles: cloruros, nitratos, sulfatos y en menor medida, carbonatos (NiCO_3) e hidróxidos ($\text{Ni}(\text{OH})_2$) (AFSSA, 2007). Son diversos los factores que afectan al contenido de Ni en las aguas potables: el origen del agua, las tuberías/materiales del grifo y el tiempo de estancamiento (EFSA, 2015a). El Ni pasa a las aguas superficiales desde los lechos rocosos degradados y por precipitación en el suelo (OMS/IPCS, 1991).

Además, la actividad minera, la corrosión y el material de las tuberías, el pH, la presencia de cloruro y sulfatos, la temperatura y el tiempo de residencia del agua en las tuberías de distribución de agua (Tuzen et al., 2009) (Karim, 2011) determinan los niveles de metales en el agua potable (Khan et al., 2019).

La concentración de Ni en el agua dulce no contaminada en Europa, según Barceloux (1999), es de $0,3 \mu\text{g/l}$.

Nakaona et al. (2019) encontraron que el agua potable obtenida de los pozos está altamente contaminada. Este hecho es especialmente preocupante en países pobres y en vías de desarrollo como Pakistán y Zambia que utilizan estas aguas para beber, lo que hace necesario una regulación más estricta. Según la EFSA, los sedimentos constituyen un depósito muy importante de Ni en el agua, de forma que las concentraciones de este metal en ambas matrices son similares.

Los niveles medios de Ni en el agua potable calculados por EFSA en 2020 fueron dos veces más altos que los informados en la evaluación anterior (EFSA, 2015a), hecho que se atribuye a cambios en el límite de detección de la técnica de determinación.

En la Directiva 98/83/EC del Consejo Europeo y en la Directiva 2003/40/EC de la Comisión Europea (UE, 1998, 2003), el nivel máximo de Ni en el agua potable se estableció en $20 \mu\text{g/l}$ en la Unión Europea. El nivel informado de Ni en el agua potable de los países europeos, de 2 a $13 \mu\text{g/l}$ (IARC, 1990) (OMS, 2000), por lo que se encuentra por debajo de este límite. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008) asignó un nivel máximo de $70 \mu\text{g/l}$ de Ni en el agua potable en sus pautas. Hay métodos para la disminución del contenido de Ni en el agua como la descarbonatación (la coprecipitación del hidróxido de Ni necesita un pH mayor o igual a 9) y la adsorción selectiva utilizando arena recubierta de oxihidróxido de hierro o dióxido de manganeso; el pH del agua debe ser superior a 7. No obstante, cada uno de los métodos deben ser estudiados caso por caso para asegurar que están autorizados (AFSSA, 2007).

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) estableció un nivel máximo $100 \mu\text{g/l}$ para el Ni presente en el agua potable, estimándose una concentración de Ni $<20 \mu\text{g/l}$ (N= 2503) (IARC, 1990).

Dado que algunas personas son particularmente sensibles al Ni y que la ingestión de agua con una alta concentración de Ni puede agravar estos fenómenos alérgicos, EFSA (2005) recomienda,

en particular para estas personas, no consumir el agua de primer chorro en el grifo, su elevado contenido en elementos metálicos (Ni, cobre y plomo).

Por otra parte, las bebidas analcohólicas presentan niveles de Ni más altas que las alcohólicas (0,027-0,45 y 0,027-0,396 mg/kg, respectivamente) y, ambas muy superiores a los contenidos en las aguas de bebida (0,014-0,067 mg/kg) (Noël et al., 2012). La causa podría estar en la contaminación derivada del proceso de producción y almacenamiento. En el caso de las cervezas, su concentración en Ni deriva de su origen vegetal y la calidad del agua empleada para el riego y la utilizada para su producción (Gama et al., 2017).

6.10 Complementos alimenticios

Este tipo de productos son consumidos extensamente, bien para paliar deficiencias dietéticas (multi-minerales y multivitamínicos) o como ayuda de enfermedades como la obesidad. Al no estar exentos de Ni y no haber una regulación estricta en determinados países, resulta necesario desarrollar un sistema de monitoreo y regulación de cara a garantizar la seguridad de la población (Schwalfenberg et al., 2018) (Adolfo et al., 2019).

6.11 Datos de presencia en alimentos presentados a la EFSA

La EFSA recopiló datos de presencia de Ni en 43 915 muestras de alimentos, 39 381 muestras de agua potable y 3372 muestras no alimentarias procedentes de 26 países europeos. Los resultados analíticos se obtuvieron entre los años 2000 y 2019 (Tabla 5) (EFSA, 2020).

La categoría "Legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas", en particular para las habas de soja, harina de soja, castañas y anacardos presentaron las concentraciones medias más altas de Ni, seguida de la categoría de alimentos "Productos para usos nutricionales especiales", en particular para las fórmulas de extractos de plantas y los complementos minerales.

También se midieron altos niveles medios de concentración de Ni para productos alimenticios pertenecientes a las categorías de alimentos "Azúcar y confitería" (impulsados principalmente por productos de chocolate (cacao)), "Hierbas, especias y condimentos" (principalmente impulsados por diferentes especias) y "Vegetales y derivados" (impulsados principalmente por los granos de cacao/ productos del cacao, las hojas de té y las algas).

Por tanto, los alimentos con alto contenido de Ni son en su mayoría de origen vegetal, por ejemplo, legumbres, productos a base de soja y frutos secos, en comparación con alimentos de origen animal como la carne, el pescado y la miel, que tienen concentraciones más bajas de Ni.

| Tabla 5. Resumen de los datos de presencia de níquel por categoría de alimentos ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | | | | | | | | |
|--|---------------|--------------|--------------|-----------|----------------|-----------|------------|-----------|
| Categoría de Alimentos Niveles 1 de FoodEx | N | % LCD | Media | | Mediana | | P95 | |
| | | | LB | UB | LB | UB | LB | UB |
| Cereales y derivados | 5221 | 23 | 311 | 331 | 160 | 160 | 1250 | 1250 |
| Vegetales y derivados | 6476 | 25 | 731 | 741 | 50 | 54 | 5100 | 5100 |
| Raíces y tubérculos feculentos | 887 | 16 | 100 | 106 | 42 | 46 | 500 | 500 |
| Legumbres, frutos secos y oleaginosas | 2368 | 4 | 2236 | 2250 | 1342 | 1342 | 7490 | 7490 |
| Frutas y productos de frutas | 2130 | 34 | 81 | 107 | 29 | 50 | 274 | 440 |
| Carne y productos cárnicos | 2322 | 70 | 105 | 144 | 0 | 50 | 202 | 500 |
| Pescados y otros mariscos | 1655 | 51 | 128 | 160 | 0 | 50 | 420 | 500 |
| Leche y productos lácteos | 1067 | 55 | 82 | 100 | 0 | 25 | 500 | 515 |
| Huevos y productos a base de huevo | 153 | 61 | 19 | 28 | 0 | 10 | 70 | 70 |
| Azúcar y repostería | 772 | 38 | 1392 | 1462 | 305 | 503 | 5330 | 5330 |
| Grasas y aceites animales y vegetales | 1343 | 85 | 100 | 213 | 0 | 60 | 180 | 1000 |
| Zumos de frutas y verduras | 1246 | 46 | 25 | 52 | 11 | 24 | 78 | 110 |
| Bebidas no alcohólicas | 88 | 30 | 49 | 58 | 12 | 20 | 180 | 180 |
| Bebidas alcohólicas | 1512 | 68 | 12 | 40 | 0 | 20 | 36 | 100 |
| Agua potable | 17 831 | 81 | 2 | 3 | 0 | 1 | 7 | 7 |
| Hierbas, especias y condimentos | 982 | 20 | 1176 | 1201 | 361 | 460 | 4640 | 4640 |
| Alimentos para bebés y niños pequeños | 995 | 37 | 127 | 193 | 40 | 78 | 630 | 740 |
| Productos para uso nutricional especial | 690 | 29 | 1637 | 1748 | 443 | 500 | 6500 | 6720 |
| Alimentos compuestos | 160 | 19 | 117 | 141 | 60 | 64 | 340 | 500 |
| Aperitivos, postres y otros alimentos | 109 | 48 | 133 | 168 | 40 | 100 | 630 | 630 |
| Total | 48 007 | 53 | - | - | - | - | - | - |

Fuente: (EFSA, 2020). N= número de resultados analíticos. % LCD= proporción de datos censurados por la izquierda. P95= percentil 95. LB= límite inferior; UB= límite superior. Debido a la alta proporción de datos censurados por la izquierda (>50 %), la distribución de las concentraciones de LB está sesgada a la derecha. Por lo tanto, el resultado mediano de LB es 0.

7. Ingesta de níquel a través de la dieta

Para conocer la ingesta media de Ni a través de la dieta, se han realizado diversos trabajos de investigación, que se han evaluado la exposición desde diferentes perspectivas: exposición crónica *versus* aguda, exposición determinista *versus* probabilística y tipo de dieta aplicada en los estudios para dar una visión completa (Tabla 6) (Larsen et al., 2002) (Marzec, 2004) (Rose et al., 2010) (Hwang et al., 2019).

Como puede observarse, los datos obtenidos son similares, excepto el efectuado en el año 2009, en Italia por Turconi et al. (2009), donde los valores triplican al resto de datos recopilados (361,1 µg/día). En este estudio, la leche y los productos lácteos fueron los que más contribuyeron a la exposición diaria total al Ni.

Los estudios de ingestas dietéticas de Ni en España son escasos, aunque *a priori*, no se han detectado diferencias significativas según la localización geográfica. En un estudio realizado por Fernández et al. (2007) en jóvenes alcarreños, encontraron que la ingesta dietética de Ni representaba casi el 50 % de la IDT, con el consiguiente riesgo para la salud. También, los niveles de ingesta de Ni en jóvenes alemanes que superaban el nivel máximo de 25-30 µg Ni/día fijado por la Sociedad Alemana de Nutrición (Wittsiepe et al., 2009). Estos investigadores resaltan la notable influencia de la ingesta derivada del agua de bebida, así como del procesado y cocinado de los alimentos.

Se ha observado que los ovo-lacto-vegetarianos ingieren niveles diarios de Ni significativamente más elevados que las personas con una dieta mixta (Anke et al., 2000).

Como se ha detallado anteriormente, el aporte dietético de Ni depende de diferentes factores tales como las diferencias en el contenido de Ni en los alimentos atribuibles a la variación geográfica, el tipo de dieta (especialmente la proporción de alimentos de origen animal o vegetal y hábitos alimentarios), la contaminación ambiental, grado y contaminación de los alimentos, como han sido procesados y almacenados los alimentos, y la posible migración desde diferentes fuentes (Leblanc et al., 2005) (Aung et al., 2006) (Rose et al., 2010). Según la EFSA, la extensión de la migración de Ni a los alimentos y el agua potable debido al uso de utensilios de cocina de acero inoxidable de buena calidad, vajilla y, en general, materiales en contacto con los alimentos probablemente tiene poca o ninguna relevancia en comparación con la exposición dietética determinada por la presencia intrínseca de Ni en los componentes de la dieta (EFSA, 2020).

Tabla 6. Ingesta dietética/exposición de Ni (mg/persona/día) a través de varios alimentos y agua en diferentes países, con descripción del método utilizado, tipo de exposición y tipo de evaluación de la exposición, tipo de alimento/dieta involucrada y tipo de estudio (único- o multi-elemento); los estudios están clasificados cronológicamente según el año de publicación

| País | Año | Método utilizado | Exposición media al Ni (mg/persona/día)^a | Tipo de evaluación de la exposición | Exposición aguda versus crónica | Tipo de comida/dieta | Estudio de elementos múltiples/solo Ni | Referencia |
|--------------------|------------|---|--|--|--|----------------------------------|---|------------------------|
| Reino Unido | 1999 | Análisis de alimentos y consumo de alimentos | 0,120 | Determinista | Crónico (diario) | Dieta total | Multi-elemento | (Ysart et al., 1999) |
| Alemania | 2000 | Análisis de alimentos y consumo de alimentos | 0,025-0,035 | - | Crónico (diario) | Múltiples alimentos | Ni solo | (Anke et al., 2000) |
| Dinamarca | 2002 | Análisis de alimentos y consumo de alimentos | 0,167 | Determinista | Crónico (diario) | Múltiples alimentos | Multi-elemento | (Larsen et al., 2002) |
| Polonia | 2004 | Análisis de alimentos y consumo de alimentos | 0,124-0,166 | - | Crónico (diario) | Dieta total | Multi-elemento | (Marzec, 2004) |
| España (Tarragona) | 2005 | Análisis de alimentos y consumo de alimentos | 0,138 | Determinista | - | Múltiples alimentos | Multi-elemento | (Bocio et al., 2005) |
| Japón | 2005 | Análisis de alimentos y consumo de alimentos | 0,172 | Determinista | Crónico (diario) | Estudio de la canasta de mercado | Multi-elemento | (Shiraishi, 2005) |
| Francia | 2005 | Análisis de alimentos y encuestas Frecuencia del consumo de alimentos | 0,0924 | Determinista | Crónico | Dieta total | Multi-elemento | (Leblanc et al., 2005) |
| Japón | 2006 | Análisis de dieta duplicado | <0,198 | Determinista | Crónico (diario) | Agua potable, snacks y bebidas | Multi-elemento | (Aung et al., 2006) |

Tabla 6. Ingesta dietética/exposición de Ni (mg/persona/día) a través de varios alimentos y agua en diferentes países, con descripción del método utilizado, tipo de exposición y tipo de evaluación de la exposición, tipo de alimento/dieta involucrada y tipo de estudio (único- o multi-elemento); los estudios están clasificados cronológicamente según el año de publicación

| País | Año | Método utilizado | Exposición media al Ni (mg/persona/día)^a | Tipo de evaluación de la exposición | Exposición aguda versus crónica | Tipo de comida/dieta | Estudio de elementos múltiples/solo Ni | Referencia |
|-------------------|------------|---|--|--|--|------------------------------------|---|--------------------------------|
| Italia | 2008 | Análisis de alimentos y tablas de frecuencia de consumo de alimentos | 0,361 | Determinista | Crónico (diario) | Dieta total | Multi-elemento | (Turconi et al., 2009) |
| Alemania | 2009 | Registre el consumo de alimentos y las tablas con la composición de los alimentos | 0,030-1,050 | Determinista | Crónico (diario) | Dieta total | Ni y Zn | (Wittsipe et al., 2009) |
| Alemania | 2009 | Análisis de porciones y tablas duplicadas con niveles de Ni en los alimentos | 0,012-0,560 | Determinista | Crónico (diario) | Dieta total | Ni y Zn | (Wittsipe et al., 2009) |
| Reino Unido | 2010 | Datos recopilados en la Encuesta Nacional Británica sobre Dieta y Nutrición | 0,130 | Determinista | Crónico (diario) | Dieta total | Multi-elemento | (Rose et al., 2010) |
| España (Canarias) | 2010 | Análisis de alimentos y cuestionarios frecuencia del consumo de alimentos | 0,093 | - | - | Alimentos y bebidas más consumidos | Ni solo | (González-Weller et al., 2010) |
| Líbano | 2010 | Análisis y encuestas de alimentos consumo de alimentos | 0,126 | Determinista | Crónico (diario) | Dieta total | Multi-elemento | (Nasreddine et al., 2010) |

Tabla 6. Ingesta dietética/exposición de Ni (mg/persona/día) a través de varios alimentos y agua en diferentes países, con descripción del método utilizado, tipo de exposición y tipo de evaluación de la exposición, tipo de alimento/dieta involucrada y tipo de estudio (único- o multi-elemento); los estudios están clasificados cronológicamente según el año de publicación

| Pais | Año | Método utilizado | Exposición media al Ni (mg/persona/día) ^a | Tipo de evaluación de la exposición | Exposición aguda versus crónica | Tipo de comida/dieta | Estudio de elementos múltiples/solo Ni | Referencia |
|--------------------|------|---|--|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--|------------------------------|
| España (Península) | 2012 | Análisis y encuestas de alimentos consumo de alimentos | 0,109 | - | - | Estudio de dieta duplicado | Multi-elemento | (Domingo et al., 2012) |
| | | | 0,099 | - | - | | | |
| Hong Kong | 2013 | Encuesta de consumo de alimentos basada en la población | 0,036 ^b | | | - | - | Verduras |
| Canadá | 2018 | - | 0,005 | - | - | Suplemento prenatal | - | (Schwalfenberg et al., 2018) |
| Zambia | 2019 | Entrevista presencial y nivel de Ni en agua potable | 4,64 | - | - | Agua potable | Multi-elemento | (Nakaona et al., 2019) |
| | | | 8,94 | | | | | |
| Corea del Sur | 2019 | Encuesta sobre el consumo coreano de kimchi en 2016 | Masculino | 0,009 | - | Comida única | Multi-elemento | (Hwang et al., 2019) |

^aLos valores notificados se basan en la concentración total de Ni en los alimentos, a menos que se especifique lo contrario. ^bIngesta diaria estimada bioaccesible.

8. Evaluación de la exposición alimentaria de los seres humanos

8.1 Contribuciones de diferentes grupos de alimentos a la exposición alimentaria crónica

La EFSA realizó una estimación (%) del aporte de cada categoría de alimentos a la exposición media total de Ni, considerando los diferentes rangos de edad, mediante encuestas dietéticas (Tabla 7) (EFSA, 2020).

Los resultados obtenidos mostraron que la exposición alimentaria crónica media al Ni osciló entre 2,0 y 13,1 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$ (mínimo LB-máximo UB). La exposición dietética del percentil 95 osciló entre 3,6 y 20,1 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$ (mínimo LB-máximo UB). El grupo de pequeños (1-3 años) fue el que presentó una exposición alimentaria crónica más alta al Ni, con una exposición máxima de 12,5-14,6 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$. La exposición LB-UB del percentil 95 más alta se observó en los lactantes (<12 meses) con estimaciones de 28,1-29,9 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$. La exposición dietética en grupos específicos de la población, a saber, mujeres embarazadas y mujeres lactantes, estuvo dentro del rango de las estimaciones de exposición para la población adulta.

La categoría de "Cereales y derivados" resultó ser la que más contribuyó a la exposición dietética crónica media de LB al Ni en todos los grupos de edad, alcanzando hasta el 49 % en lactantes (<12 meses) y niños pequeños (1-3 años). Dentro de esta categoría, la subcategoría pan y bollos son los alimentos que más aportan, no porque contengan niveles elevados de Ni, sino porque su consumo es muy alto. También los productos de panadería fina contribuyeron considerablemente a la exposición dietética crónica media de LB al Ni, en particular en otros niños (3-9 años).

Le sigue en orden de aportación la categoría de alimentos "Bebidas no alcohólicas" excepto para los grupos de edad joven, con una contribución que llega hasta el 47 % en los muy ancianos.

Otras categorías de alimentos que aportan cantidades importantes de Ni de forma crónica son el grupo de "Legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas", que contribuyen hasta con un 36 % en niños pequeños (1-3 años) y dentro de esta categoría especialmente las judías; "Vegetales y derivados" con un aporte de hasta con un 34 % en los lactantes y "Azúcar y confitería", con un 31 % en los adolescentes (9-18 años). En este grupo de alimentos destaca la contribución de los productos de chocolate (cacao), sobre todo entre los grupos de edad jóvenes.

Dentro de los alimentos compuestos, las encuestas dietéticas arrojan un elevado consumo de sopas listas para comer, que incrementa considerablemente el consumo de Ni de forma crónica.

La contribución de "Agua potable" fue bastante baja (hasta un 3 % en los lactantes). Si comparamos el aporte del agua embotellada y los otros tipos de agua (es decir, agua del grifo, agua helada, agua de pozo, agua potable no especificada), la contribución a la exposición dietética crónica media de LB al Ni del agua embotellada es ligeramente mayor.

Otros grupos de alimentos contienen niveles considerables de Ni, como es el caso de "Hierbas, especias y condimentos" y "Productos para uso nutricional especial". No obstante, su contribución a la exposición a estos alimentos fue pequeña debido al bajo consumo registrado en las encuestas dietéticas.

Tabla 7. Resumen de las estadísticas de la exposición alimentaria crónica al níquel ($\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día) en los países europeos

| Clase/edad | Mínimo | | Mediana | | Máximo | |
|--|--------|------|---------|------|--------|------|
| | LB | UB | LB | UB | LB | UB |
| Lactantes (<12 meses) | 3,05 | 4,25 | 4,40 | 6,14 | 8,31 | 9,71 |
| Niños pequeños (1-3 años) | 6,23 | 7,77 | 8,53 | 10,1 | 12,5 | 14,6 |
| Otros niños (3-9 años) | 4,69 | 5,42 | 7,05 | 8,16 | 8,97 | 10,1 |
| Adolescentes (9-18 años) | 2,40 | 2,80 | 3,58 | 4,27 | 5,56 | 6,44 |
| Adultos | 1,83 | 2,20 | 2,90 | 3,41 | 3,65 | 4,19 |
| Ancianos | 1,57 | 1,89 | 2,51 | 2,99 | 3,65 | 4,28 |
| Muy ancianos | 1,91 | 2,31 | 3,05 | 3,55 | 3,77 | 4,29 |
| Exposición dietética del percentil 95 en la población total ($\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día) | | | | | | |
| Lactantes (<12 meses) | 6,19 | 7,91 | 9,81 | 12,8 | 28,1 | 29,9 |
| Niños pequeños (1-3 años) | 10,7 | 12,5 | 16,1 | 17,9 | 23,2 | 24,8 |
| Otros niños (3-9 años) | 10,3 | 11,5 | 13,3 | 14,6 | 18,8 | 20,5 |
| Adolescentes (9-18 años) | 5,59 | 6,13 | 7,47 | 8,27 | 11,3 | 12,8 |
| Adultos | 3,83 | 4,29 | 5,66 | 6,30 | 7,43 | 8,05 |
| Ancianos | 3,55 | 4,12 | 4,98 | 5,56 | 6,83 | 7,69 |
| Muy ancianos | 3,35 | 3,93 | 5,58 | 6,31 | 6,81 | 7,60 |

Fuente: (EFSA, 2020).

8.2 Contribuciones de diferentes grupos de alimentos a la exposición alimentaria aguda

La exposición aguda alimentaria media en las poblaciones jóvenes (lactantes, niños pequeños, otros niños y adolescentes) osciló entre 3,4 (IC del 95 %: 3,1-3,7) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para adolescentes (9-18 años) a 14,3 (IC del 95 %: 13,2-15,5) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para niños pequeños (1-3 años). El percentil 95 osciló entre 8,6 (IC del 95 %: 8,0 a 9,1) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para adolescentes a 35,0 (IC del 95 %: 26,8 a 47,2) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para niños pequeños.

En las poblaciones adultas, la exposición aguda alimentaria media osciló entre 2,5 (IC del 95 %: 2,2-2,9) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para ancianos a 4,9 (IC del 95 %: 4,6-5,5) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para adultos. El percentil 95 osciló entre 5,5 (IC del 95 %: 5,1-6,0) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para ancianos y 11,8 (IC del 95 %: 10,6-13,8) $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. en una encuesta para adultos (EFSA, 2020).

Las categorías de alimentos más relevantes variaron considerablemente entre las encuestas y los

grupos de edad, debido a las diferencias entre los patrones específicos de consumo de alimentos en los países europeos individuales y los rangos de edad.

Así, para los lactantes (<12 meses), los alimentos más relevantes implicados en la exposición aguda al Ni fueron los productos a base de cereales (en particular, cereales para el desayuno, productos de molienda de avena y copos de cereales), comidas preparadas y en algunas encuestas también las fórmulas infantiles.

En el caso de los niños pequeños (1-3 años), los alimentos más relevantes involucrados en la exposición aguda al Ni también fueron muy variables: las judías, las sopas listas para comer, el chocolate, cereales para el desayuno y copos de cereales.

Para otros niños (3-9 años) y adolescentes (9-18 años), el patrón de consumo fue más homogéneo siendo las judías y el chocolate y, en una encuesta, también los zumos de frutas y verduras, los alimentos que más Ni aportan a la exposición aguda.

Finalmente, entre los grupos de población adulta (adultos, ancianos y muy ancianos), los alimentos más relevantes involucrados en la exposición aguda al Ni fueron las judías, el café, las sopas listas para comer, el chocolate, los cereales para el desayuno y, en una encuesta en particular, también las verduras en escabeche (EFSA, 2020).

8.3 Exposición aguda por agua potable

La EFSA (2020) estimó la exposición dietética al Ni de una pequeña botella de agua (500 ml) con una alta concentración de Ni en condiciones de ayuno, ya que, como se ha comentado anteriormente, la biodisponibilidad del Ni es mayor en ayunas y cuando el Ni se ingiere sin alimentos. En este escenario específico, la exposición aguda del agua del grifo fue de 0,04 µg/kg p.c. y de 0,08 µg/kg p.c. del agua embotellada. Se concluyó que la exposición por beber una pequeña botella de agua es baja.

9. El concepto de dieta baja en níquel

Dado que el Ni es un metal traza omnipresente, es imposible evitarlo por completo en la dieta. Lo que sí se puede intentar es conseguir una dieta relativamente baja en este metal, y esto sería posible mediante una selección cuidadosa de alimentos con una concentración de Ni relativamente baja para reducir la ingesta diaria total de Ni en la dieta. Esto es relevante en el caso de individuos sensibilizados al Ni que tienen el riesgo de activación endógena de células inmunocompetentes. Se ha comprobado, además, que esta dieta baja en Ni puede influir según algunos autores en el resultado de la dermatitis de contacto sistémica por Ni. Sin embargo, debe entenderse que la dermatitis no desaparecerá necesariamente por completo durante el período de dieta; sin embargo, es probable que provoque menos brotes y más leves. Al planificar una dieta baja en Ni, se deben considerar los hábitos dietéticos de los pacientes para fomentar la aceptabilidad de la dieta.

A la hora de diseñar una dieta baja en Ni, podemos encontrar diversas dificultades prácticas (Sharma, 2013):

1. La diferencia del contenido en Ni de los mismos alimentos, según su lugar de procedencia e incluso entre el mismo lote (Dara, 2006b).
2. La influencia de las estaciones en la concentración de Ni en los alimentos para humanos deri-

vados de plantas, ya que el tejido vegetal contiene más Ni en primavera y otoño, pero es bajo en pleno verano (Jeffrey, 1987).

3. Diferencias en la concentración de Ni de las diferentes partes de la misma planta: las hojas contienen más Ni que el tallo y la raíz, y las hojas viejas contienen más Ni que las hojas jóvenes (Boyd et al., 1999).

Así, los beneficios de esta dieta para los pacientes con dermatitis de contacto sistémica por Ni variarán según el lugar de residencia, la estación del año y el paciente.

La dieta baja en Ni debería evitar aquellos alimentos con un alto contenido en Ni (cacao, chocolate, legumbres) y los alimentos enlatados, por problemas de "migración". Se limitaría también el consumo de café y té, pescados grasos y verduras de hoja verde, en favor de carnes, aves, huevos y lácteos. Sería pues una dieta que difiere de la tradicional dieta mediterránea que tantos beneficios aportan a la salud en general. Por tanto, habría que analizar muy bien la relación coste/beneficio a la hora de recomendarla.

Otros consejos útiles serían reemplazar los utensilios niquelados y no cocinar los alimentos ácidos en utensilios de acero inoxidable, ya que los ácidos pueden provocar la disociación del Ni de los utensilios y aumentar el contenido de Ni de los alimentos. Por último, el flujo de agua inicial del grifo por la mañana no debe beberse ni utilizarse para cocinar, ya que el Ni puede salir del grifo durante la noche.

Conclusiones del Comité Científico

En general, se puede concluir que los alimentos con alto contenido de Ni son en su mayoría de origen vegetal como cereales (arroz), leguminosas, cacao, té y vegetales de hoja verde, en comparación con alimentos de origen animal como la carne, aves, huevos, lácteos y miel, que tienen concentraciones más bajas de Ni.

El Ni produce más casos de dermatitis alérgica por contacto que todos los demás metales juntos. Una vez sensibilizado, la sensibilización tiende a persistir durante toda la vida. Sin embargo, no se ha documentado la posibilidad de sensibilización a través de la dieta. Algunos pacientes, una vez sensibilizados, presentan síntomas sistémicos que se han asociado a la exposición oral al Ni en los alimentos. Así, reduciendo el suministro continuo de Ni, se consigue una mejoría en algunos pacientes. La selección cuidadosa de alimentos con una concentración de Ni relativamente baja puede resultar en la reducción de la ingesta diaria total de Ni en la dieta. Por lo tanto, un buen conocimiento de la presencia de Ni en los alimentos es útil para el tratamiento de la alergia al Ni.

De esta forma, a los profesionales que tratan pacientes que presentan hipersensibilidad al Ni con manifestación de dermatitis de contacto sistémica, se ofrece una propuesta de dieta baja en este metal, que incluye la selección de alimentos con niveles bajos de Ni. Además, se recomienda no consumir el agua de primer chorro en el grifo, porque tiene los valores más altos de elementos metálicos, y la reducción del consumo de chocolate negro de elevada pureza, así como de alimentos enlatados.

Debe tenerse en cuenta que la dieta baja en Ni difiere de la tradicional dieta mediterránea que

tantos beneficios aportan a la salud en general. Los profesionales deben considerar en cada caso el beneficio de recomendarla.

Referencias

- Abduljaleel, S.A., Shuhaimi-Othman, M. y Babji, A. (2012). Assessment of trace metals contents in chicken (*Gallus gallus domesticus*) and quail (*Coturnix coturnix japonica*) tissues from Selangor (Malaysia). *Journal of Environmental Science and Technology*, 5, pp: 441-451.
- Adolfo, F.R., do Nascimento, P.C., Leal, G.C., Bohrer, D., Viana, C., de Carvalho, L.M. y Colim, A.N. (2019). Simultaneous determination of iron and nickel as contaminants in multimineral and multivitamin supplements by solid sampling HR-CS GF AAS. *Talanta*, 195, pp: 745-751.
- AFSSA (2007). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Juin 2004-Avril 2007. Tome I, pp: 144.
- Ahmad, M.S. y Ashraf, M. (2011). Essential roles and hazardous effects of nickel in plants. *Review of Environmental Contamination and Toxicology*, 214, pp: 125-167.
- Anke, M., Trüpschuch, A., Dorn, W., Seifert, M., Pilz, K., Vormann, J. y Schäfer, U. (2000). Intake of nickel in Germany: Risk or normality? *Journal of Trace and Microprobe Techniques*, 18 (4), pp: 549-556.
- Amer, M.M., Sabry, B.A., Marrez, D.A., Hathout, A.S. y Fouzy, A.S.M. (2019). Exposure assessment of heavy metal residues in some Egyptian fruits. *Toxicology Reports*, 6, pp: 538-543.
- Amin, N.U., Hussain, A., Alamzeb, S. y Begum, S. (2013). Accumulation of heavy metals in edible parts of vegetables irrigated with waste water and their daily intake to adults and children, District Mardan, Pakistan. *Food Chemistry*, 136, pp: 1515-1523.
- ANSES (2016). Étude sur les expositions alimentaires aux substances chimiques des enfants de moins de trois ans.
- ANSES (2019). Avis Anses Saisine n° 2019-SA-0031. Autorisation d'emploi de nickel, en tant qu'auxiliaire technologique, comme catalyseur dans le procédé d'hydrogénation des huiles alimentaires.
- Antico, A. y Soana, R. (2015). Nickel sensitization and dietary nickel are a substantial cause of symptoms provocation in patients with chronic allergic-like dermatitis syndromes. *Allergy and Rhinology (Providence)*, 6 (1), pp: 56-63.
- Aslan, N., Sezikli, M. y Erdal, E. (2017). Nickel sensitivity in patients with gastroesophageal reflux disease. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 36 (4), pp: 347-350.
- ATSDR (1999). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile Information Sheet, Nickel. Barceloux D.G. Nickel. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37 (2), pp: 239-258.
- ATSDR (2005). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> [acceso: 8-10-21].
- Aung, N.N., Yoshinaga, J. y Takahashi, J.I. (2006). Dietary intake of toxic and essential trace elements by the children and parents living in Tokyo Metropolitan Area, Japan. *Food Additives and Contaminants*, 23, pp: 883-894.
- Babaahmadifooladi, M., Jacxsens, L., Van de Wiele, T. y Du Laing, G. (2020). Gap analysis of nickel bioaccessibility and bioavailability in different food matrices and its impact on the nickel exposure assessment. *Food Research International*, 129, pp: 108866.
- Babaahmadifooladi, M., Jacxsens, L., Van de Wiele, T., da Silva Junior, E.C. y Du Laing, G. (2021). Assessment of bioaccessible and dialyzable fractions of nickel in food products and their impact on the chronic exposure of Belgian population to nickel. *Food Chemistry*, 342, pp: 128210.
- Barceloux, D.G. (1999). Nickel. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37, pp: 239-258.
- Bocio, A., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2005). Human exposure to metals through the diet in Tarragona, Spain: Temporal tren. *Biological Trace Element Research*, 104 (3), pp: 193-201.

- Bommuraj, V., Chen, Y., Klein, H., Sperling, R., Barel, S. y Shimshoni, J.A. (2019). Pesticide and trace element residues in honey and beeswax combs from Israel in association with human risk assessment and honey adulteration. *Food Chemistry*, 299 (30), pp: 125123.
- Borg, H. (1987). Trace-metals and water chemistry of forest lakes in Northern Sweden. *Water Research*, 21, pp: 65-72.
- Borghini, R., De Amicis, N., Bella, A., Greco, N., Donato, G. y Picarelli, A. (2020). Beneficial Effects of a Low-Nickel Diet on Relapsing IBS-Like and Extraintestinal Symptoms of Celiac Patients during a Proper Gluten-Free Diet: Nickel Allergic Contact Mucositis in Suspected Non-Responsive Celiac Disease. *Nutrients*, 12 (8), pp: 2277.
- Bouchoucha, A., Terbouche, A., Zaouani, M., Derridj, F. y Djebbar, S. (2013). Iron and nickel complexes with heterocyclic ligands: Stability, synthesis, spectral characterization, antimicrobial activity, acute and subacute toxicity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27, pp: 191-202.
- Bouchoucha, M., Chekri, R., Leufroy, A., Jitaru, P., Millour, S., Marchond, N. y Guerin, T. (2019). Trace element contamination in fish impacted by bauxite red mud disposal in the Cassidaigne canyon (NW French Mediterranean). *Science of the Total Environment*, 690, pp: 16-26.
- Boyd, R.S., Jaffre, T. y Odom, J.W. (1999). Variation in nickel content in the hyperaccumulating nickel shrub *Psychotria douarrei* (Rubiaceae). *Nueva Caledonia: Biotropica*, 31, pp: 403-410.
- Bradney, L., Wijesekara, H., Palansooriya, K.N., Obadamudalige, N., Bolan, N.S., Ok, Y.S., Rinklebe, J., Kim, K.H. y Kirkham, M.B. (2019). Particulate plastics as a vector for toxic trace-element uptake by aquatic and terrestrial organisms and human health risk. *Environment International*, 131, pp: 104937.
- Braga, M., Quecchia, C., Perotta, C., Timpini, A., Maccarinelli, K., Di Tommaso, L. y Di Gioacchino, M. (2013). Systemic nickel allergy syndrome: nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26 (3), pp: 707-716.
- Cabrera, C., Lloris, F., Giménez, R., Olalla, M. y López, M.C. (2003). Mineral content in legumes and nuts: Contribution to the Spanish dietary intake. *Science of the Total Environment*, 308, pp: 1-14.
- Cabrera-Vique, C., Mesias, M. y Bouzas, P.R. (2011). Nickel levels in convenience and fast foods: *In vitro* study of the dialyzable fraction. *Science of the Total Environment*, 409 (8), pp: 1584-1588.
- Cempel, M. y Nickel, G. (2006). Nickel: A Review of Its Sources and Environmental Toxicology. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15, pp: 375-338.
- Cempel, M. y Janicka, K. (2002). Distribution of nickel, zinc, and copper in rat organs after oral administration of nickel (II) chloride. *Biological Trace Element Research*, 90 (1), pp: 215.
- Chen, C.Y., Wang, Y.F., Huang, W.R. y Huang, Y.T. (2003). Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 189, pp: 153-159.
- Costa, M., Salnikow, K., Sutherland, J.E., Broday, L., Peng, W., Zhang, Q. y Kluz, T. (2002). The role of oxidative stress in nickel and chromate genotoxicity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 234-235, pp: 265-275.
- Dara, S.S. (2006a). Soil Pollution. En libro: *A textbook of environmental chemistry and pollution control*. 8th revised ed. Dara SS, editor. New Delhi: S. Chand and Company Ltd, pp: 274-287.
- Dara, S.S. (2006b). Trace elements: Pollution and control. En libro: *A textbook of environmental chemistry and pollution control*. 8th revised ed. Dara SS, editor. New Delhi: S. Chand and Company Ltd, pp: 177-216.
- Das, K.K., Reddy, R.C., Bagoji, I.B., Das, S., Bagali, S., Mullur, L., Khodnapur, J.P. y Biradar, M.S. (2018). Primary concept of nickel toxicity - an overview. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30, pp: 141-152.
- Demirezen, D. y Uruç, K. (2006). Comparative study of trace elements in certain fish, meat and meat products. *Meat Science*, 74, pp: 255-260.
- Dhaneesh, K.V., Gopi, M., Ganeshamurthy, R., Kumar, T.T. y Balasubramanian, T. (2012). Bioaccumulation of metals on reef associated organisms of lakshadweep archipelago. *Food Chemistry*, 131, pp: 985-991.
- Domingo, J.L., Perelló, G. y Bordonaba, J.G. (2012). Dietary intake of metals by the population of Tarragona County (Catalonia, Spain): Results from a duplicate diet study. *Biological Trace Element Research*, 146, pp: 420-425.

- Dutton, M.D., Thorn, R., Lau, W., Vasiluk, L. y Hale, B. (2021). Gastric bioaccessibility is a conservative measure of nickel bioavailability after oral exposure: Evidence from Ni-contaminated soil, pure Ni substances and Ni alloys. *Environmental Pollution*, 268 pp: 115830.
- ECB (2008). European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Reports on Nickel and Nickel Compounds. ECB. Disponible en: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/existing-hemicals/riskassessment/REPORT/nick-elreport311.pdf> [acceso: 8-10-21].
- EFSA (2005). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Nickel (Request N° EFSA-Q-2003-018) 25 January 2005. *EFSA Journal*, 146, pp: 1-21.
- EFSA (2010). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. *EFSA Journal*, 8 (3): 1557, pp: 1-96.
- EFSA (2015a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal*, 13 (2): 4002, pp: 1-202.
- EFSA (2015b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Informe de resultados del estudio prospectivo para la determinación de níquel Ni en chocolate (EP 05 18).
- EFSA (2020). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal*, 18 (11), pp: 6268-6369.
- Fernández, I., Mateos, C.J., Aguilar, M.V. y Martínez, M.C. (2007). Ingesta diaria de níquel entre jóvenes españoles. Valoración del riesgo toxicológico. *Revista de Toxicología*, 24, pp: 10-13.
- Frengstad, B., Lax, K., Tarvainen, T., Jaeger, Ø. y Wigum, B.J. (2010). The chemistry of bottled mineral and spring waters from Norway, Sweden, Finland and Iceland. *Journal of Geochemical Exploration*, 107, pp: 350-361.
- Findik, Ö. y Çiçek, E. (2011). Metal concentrations in two bioindicator fish species, *Merlangius merlangus* and *Mullus barbatus*, captured from the West Black sea coasts (Bartın) of Turkey. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 87, pp: 399-403.
- Gama, E.M., Nascentes, C.C., Matos, R.P., Rodrigues, G.C. y Rodrigues, G.D. (2017). A simple method for the multi-elemental analysis of beer using total reflection X-ray fluorescence. *Talanta*, 174, pp: 274-278.
- Gawkrodger, D.J., Cook, S.W., Fell, G.S. y Hunter, J.A. (1986). Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *British Journal of Dermatology*, 115 (1), pp: 33-38.
- Gedik, K. (2018). Bioaccessibility of Cd, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, and Zn in Mediterranean mussel (*Mytilus galloprovincialis* Lamarck, 1819) along the southeastern Black Sea coast. *Human & Ecological Risk Assessment*, 24, pp: 754-766.
- Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M.S. y Catalano, A. (2020). Nickel: human health and environmental toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, pp: 679.
- Ghimpeteanu, O.M. (2009). Researches concerning heavy metals in milk. *Scientific Works, C series*, 3, pp: 126-132.
- Gogoasa, I., Gergen, I., Rada, M., Parvu, D., Ciubanu, C., Bordean, D., Mărușoiu, C. y Moigrădean, D. (2006). AAS detection of heavy metal in sheep cheese (the Banat area, Romania). *Buletinul USAMV-CN*, 62, pp: 240-245.
- González, M.J., Messeguer, I. y Mateos, C.J. (2009). Elementos ultratrazas ¿Nutrientes o tóxicos? *Revista de Toxicología*, 26, pp: 93-103.
- González-Weller, D., Gutiérrez, Á.J., de la Torre, A., Armendáriz, C. y Armendariz, A. (2010). Dietary nickel intake in the Canary Islands (Spain): A total diet study. *Toxicology*, 278, pp: 377-377.
- Gu, Y.G., Ning, J.J., Ke, C.L. y Huang, H.H. (2018). Bioaccessibility and human health implications of heavy metals in different trophic level marine organisms: A case study of the South China Sea. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 163, pp: 551-557.
- Guérin, T., Chekri, R., Vastel, C., Sirot, V., Volatier, J.L., Leblanc, J.C. y Noël, L. (2011). Determination of 20 trace elements in fish and other seafood from the French market. *Food Chemistry*, 127 (3), pp: 934-942.
- Guo, H., Liu, H., Jian, Z., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., He, R. y Tang, H. (2020). Immunotoxicity of nickel: pathological and toxicological effects. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 203, pp: 111006.

- Güler, Z. (2007). Levels of 24 minerals in local goat milk, its strained yoghurt and salted yoghurt (tuzluyogurt). *Small Ruminant Research*, 71, pp: 130-137.
- Haber, L.T., Diamond, G.L., Zhao, Q., Erdreich, L. y Dourson, M.L. (2000). Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31 (2-1), pp: 231-241.
- Heim, K.E., Danzeisen, R., Verougstraete, V., Gaidou, F., Brouwers, T. y Oller, A.R. (2020). Bioaccessibility of nickel and cobalt in synthetic gastric and lung fluids and its potential use in alloy classification. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 110, pp: 104549.
- Henderson, R.G., Cappellini, D., Seilkop, S.K., Bates, H.K. y Oller, A.R. (2012). Oral bioaccessibility testing and read-across hazard assessment of nickel compounds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 63, pp: 20-e28.
- Hindsén, M., Bruze, M. y Christensen, O.B. (2001). Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44 (4), pp: 616-623.
- Hou, Y.P., Gu, J.Y., Shao, Y.F., Song, Y.F., Jing, Y.H., Wu, W.S. y Pu, S. (2011). The characteristics of placental transfer and tissue concentrations of nickel in late gestational rats and fetuses. *Placenta*, 32, pp: 277-282.
- Hu, W., Feng, Z. y Tang, M.S. (2004). Nickel (II) enhances benzo[a]pyrene diol epoxide-induced mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair in human cells: a possible mechanism for nickel (II)-induced carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 25, pp: 455-462.
- Hussain, S. y Habib-Ur-Rehman, M. (2019). Health risk assessment of different heavy metals dissolved in drinking water. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (10).
- Hwang, I.M., Yang, J.S., Jung, J.H., Lee, H.W., Lee, H.M., Seo, H.Y. y Khan, N. (2019). Dietary intake assessment of macro, trace and toxic elements via consumption of kimchi in South Korea. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99, pp: 6474-6481.
- IARC (1990). International Agency for Research on Cancer IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chromium, nickel, and welding. World Health Organization: Lyon, pp: 257-445.
- Jeffrey, D.W. (1987). Portland Oregon, USA: Timber Press; 1987. Soil-Plant Relationships: An ecological approach. First published in the USA, pp: 19.
- Jensen, C.S., Menné, T. y Johansen, J.D. (2006). Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis*, 54 (2), pp: 79-86.
- Junli, H., Fuyong, W., Shengchun, W., Zhihong, C., Xiangui, L. y Ming, H.W. (2013). Bioaccessibility, dietary exposure and human risk assessment of heavy metals from market vegetables in Hong Kong revealed with an *in vitro* gastrointestinal model. *Chemosphere*, 91, pp: 455-461.
- Kalogeropoulos, N., Karavoltos, S., Sakellari, A., Avramidou, S., Dassenakis, M. y Scoullou, M. (2012). Heavy metals in raw, fried and grilled Mediterranean finfish and shellfish. *Food and Chemical Toxicology*, 50, pp: 3702-3708.
- Khan, U.A., Kujala, K., Nieminen, S.P., Raisanen, M.L. y Ronkanen, A.K. (2019). Arsenic, antimony, and nickel leaching from northern peatlands treating mining influenced water in cold climate. *Science of the Total Environment*, 657, pp: 1161-1172.
- Karim, Z. (2011). Risk assessment of dissolved trace metals in drinking water of Karachi, Pakistan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 86, pp: 676-678.
- Lam, C.M. y Lai, H.Y. (2018). Effect of inoculation with arbuscular mycorrhizal fungi and blanching on the bioaccessibility of heavy metals in water spinach (*Ipomoea aquatica* Forsk). *Ecotoxicology and Environment Safety*, 162, pp: 563-570.
- Lanjwani, M.F. y Channa, F.A. (2019). Minerals content in different types of local and branded honey in Sindh, Pakistan. *Heliyon*, 5 (7), pp: e02042.
- Larsen, E.H., Andersen, N.L., Møller, A., Petersen, A., Mortensen, G.K. y Petersen, J. (2002). Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark. *Food Additives and Contaminants*, 19, pp: 33-46.
- Lavres, J., Castro Franco, G. y de Sousa Câmara, G.M. (2016). Soybean seed treatment with nickel improves biological nitrogen fixation and urease activity. *Frontiers in Environmental Science*, 4 (37), pp: 1-11.

- Leblanc, J.C., Guérin, T., Noël, L., Calamassi-Tran, G., Volatier, J.L. y Verger, P. (2005). Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French total diet study. *Food Additives and Contaminants*, 22, pp: 624-641.
- Lei, Y.X., Chen, J.K. y Wu, Z.L. (2001). Detection of DNA strand breaks, DNA-protein crosslinks, and telomerase activity in nickel-transformed BALB/c-3T3 cells. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21, pp: 463-471.
- Lemos, V.A., Dos Passos, A.S., Dos Santos Novaes, G., De Andrade Santana, D., De Carvalho, A.L. y Da Silva, D.G. (2007). Determination of cobalt, copper and nickel in food samples after pre-concentration on a new pyrocatechol-functionalized polyurethane foam sorbent. *Reactive Functional Polymers*, 67, pp: 573-581.
- Li, Q., Chen, Y., Fu, H., Cui, Z., Shi, L., Wang, L. y Liu, Z. (2012). Health risk of heavy metals in food crops grown on reclaimed tidal flat soil in the Pearl River Estuary, China. *Journal of Hazardous Materials*, 227-228, pp: 148-154.
- Li, H.B., Wang, J.Y., Chen, X.Q., Li, Y.P., Fan, J., Ren, J.H., Luo, X.S., Juhasz, A.L. y Ma, L.Q. (2020). Geogenic nickel exposure from food consumption and soil ingestion: A bioavailability based assessment. *Environmental Pollution*, 265, pp: 114873.
- Lodyga-Chruścińska, E., Sykuła-Zając, A. y Olejnik, D. (2012). Determination of nickel in Polish brands of margarines. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 5, pp: 25-254.
- Lombardi, F., Fiasca, F., Minelli, M., Maio, D., Mattei, A., Vergallo, I., Cifone, M.G. y Cinque, B. (2020). The Effects of Low-Nickel Diet Combined with Oral Administration of Selected Probiotics on Patients with Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS) and Gut Dysbiosis. *Nutrients*, 12 (4), pp: 1040.
- Liu, B., Ai, S., Zhang, W., Huang, D. y Zhang, Y. (2017). Assessment of the bioavailability, bioaccessibility and transfer of heavy metals in the soil-grain-human systems near a mining and smelting area in NW China. *Science of the Total Environment*, 609, pp: 822-829.
- Lukáčová, A., Massányi, P., Greň, A. y Golian, J. (2012). Concentration of selected elements in raw and Ultra-heat treated cow milk. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2, pp: 795-802.
- Maceda-Veiga, A., Monroy, M. y De Sostoa, A. (2012). Metal bioaccumulation in the Mediterranean barbel (*Barbus meridionalis*) in a Mediterranean river receiving effluents from urban and industrial wastewater treatment plants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 76, pp: 93-101.
- Madejczyk, M. y Baralkiewicz, D. (2008). Characterization of Polish rape and honeydew honey according to their mineral contents using ICP-MS and F-AAS/AES. *Analytica Chimica Acta*, 617, pp: 11-17.
- Mannio, J., Jarvinen, O., Tuominen, R. y Verta, M. (1995). Survey of trace-elements in lake waters of Finnish Lapland using the ICP-MS technique. *Science of the Total Environment*, 160-161, pp: 433-439.
- Marzec, Z. (2004). Alimentary chromium, nickel, and selenium intake of adults in Poland estimated by analysis and calculations using the duplicate portion technique. *Nahrung*, 48 (1), pp: 47-52.
- Moreno-Rojas, R., Sánchez-Segarra, P.J., Cámara-Martos, F. y Amaro-López, M.A. (2010). Heavy metal levels in Spanish cheeses: Influence of manufacturing conditions. *Food Additives and Contaminants, Part B*, 3, pp: 90-100.
- Muñoz, A. y Costa, M. (2012). Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake: A review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity. *Toxicology Applied and Pharmacology*, 260, pp: 1-6.
- Mutlu, C., Türkmen, M., Türkmen, A. y Tepe, Y. (2011). Comparison of metal concentrations in tissues of blue crab, *Callinectes sapidus* from Mediterranean lagoons. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 87, pp: 282-286.
- Nakaona, L., Maseka, K.K., Hamilton, E.M. y Watts, M.J. (2019). Using human hair and nails as biomarkers to assess exposure of potentially harmful elements to populations living near mine waste dumps. *Environmental Geochemistry and Health*, 42, pp: 1197-1209.
- Nasreddine, L., Nashalian, O., Naja, F., Itani, L., Parent, D., Nabhani, M. y Hwalla, N. (2010). Dietary exposure to essential and toxic trace elements from a total diet study in an adult Lebanese urban population. *Food and Chemical Toxicology*, 48, pp: 1262-1269.

- Nielsen, G.D., Soderberg, U., Jorgensen, P.J., Templeton, D.M., Rasmussen, S.N., Andersen, K.E. y Grandjean, P. (1999). Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 154, pp: 67-75.
- Nisianakis, P., Giannenas, I., Gavriil, A., Kontopidis, G. y Kyriazakis, I. (2009). Variation in trace element contents among chicken, Turkey, duck, goose, and pigeon eggs analyzed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Biological Trace Element Research*, 128, pp: 62-71.
- Noël, L., Chekri, R., Millour, S., Vastel, C., Kadar, A., Sirot, V., Leblanc, J.C. y Guérin, T. (2012). Li, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Se and Mo levels in foodstuffs from the second French TDS. *Food Chemistry*, 132, pp: 1502-1513.
- Nowak, L., Dziezyc, H. y Piotrowski, M. (2011). Content of bioelements and toxic metals in honey of various botanical origin from lower Silesia. *Journal of Elementology*, pp: 437-444.
- Olivares, V., Valverde, L., Quiros, V., García, R., Muñoz, N., Navarro, M. y Cabrera, C. (2015). Níquel en alimentos y factores influyentes en sus niveles, ingesta, biodisponibilidad y toxicidad: una revisión. *CyTA - Journal of Food*, 13 (1), pp: 87-101.
- OMS/IPCS (1991). Organización Mundial de la Salud/International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria no. 108: nickel. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.htm> [acceso: 8-10-21].
- OMS (1996). Organización Mundial de la Salud. Nickel in: Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva.
- OMS (2000). Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre la calidad del aire para Europa, 2ª edición. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/who-air-quality-guidelines-for-europe> [acceso: 8-10-21].
- OMS (2005). Organización Mundial de la Salud. Nickel in Drinking-water WHO/SDE/WSH/05.08/55. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/rnickel/en/ [acceso: 8-10-21].
- OMS (2008). Organización Mundial de la Salud. Incertidumbre y calidad de los datos en la evaluación de la exposición. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44017> [acceso: 8-10-21].
- Padhan, B., Biswas, M., Dhal, N.K. y Panda, D. (2018). Evaluation of mineral bioavailability and heavy metal content in indigenous food plant wild yams. *Journal of Food Science and Technology*, 55 (11), 4681-4686.
- Pandelova, M., Lopez, W.L., Michalke, B. y Schramm, K.W. (2012). Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Se, and Zn contents in baby foods from the EU market: Comparison of assessed infant intakes with the present safety limits for minerals and trace elements. *Journal of Food Composition and Analysis*, 27, pp: 120-127.
- Patriarca, M., Lyon, T.D. y Fell, G.S. (1997). Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66, pp: 616-621.
- Pechová, A., Pavlata, I., Dvořák, R. y Lokajová, E. (2008). Contents of Zn, Cu, Mn and Se in milk in relation to their concentrations in blood, milk yield and stage of lactation in dairy cattle. *Acta Veterinaria Brno*, 77, pp: 523-531.
- Picarelli, A., Di Tola, M., Vallecoccia, A., Libanori, V., Magrelli, M., Carlesimo, M. y Rossi, A. (2011). Oral mucosa patch test: a new tool to recognize and study the adverse effects of dietary nickel exposure. *Biological Trace Element Research*, 139 (2), pp: 151-159.
- Rahman, M.S., Biswas, P.K., Al Hasan, S.M., Rahman, M.M., Lee, S.H., Kim, K.H., Rahman, S.M. e Islam, M.R. (2018). The occurrences of heavy metals in farmland soils and their propagation into paddy plants. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190, pp: 201.
- Reilly, C. (2002). Metal contamination of food: its significance for food quality and human health. Blackwell, Oxford. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9780470995105> [acceso: 8-10-21].
- Rey-Crespo, F., Miranda, M. y López-Alonso, M. (2013). Essential trace and toxic element concentrations in organic and conventional milk in NW Spain. *Food and Chemical Toxicology*, 55, pp: 513-518.
- Ricciardi, L., Arena, A., Arena, E., Zambito, M., Ingrassia, A., Valenti, G., Loschiavo, G., D'Angelo, A. y Saitta, S. (2014). Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 27 (1), pp: 131-136.

- Rizzi, A., Nucera, E., Laterza, L., Gaetani, E., Valenza, V., Corbo, G.M., Inchingolo, R., Buonomo, A., Schiavino, D. y Gasbarrini, A. (2017). Irritable Bowel Syndrome and Nickel Allergy: What Is the Role of the Low Nickel Diet? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 23 (1), pp: 101-108.
- Rose, M., Baxter, M., Brereton, N. y Baskaran, C. (2010). Dietary exposure to metals and other elements in the 2006 UK total diet study and some trends over the last 30 years. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 27, pp: 1380-1404.
- Sadeghi, O., Tavassoli, N., Amini, M.M., Ebrahimzadeh, H. y Daei, N. (2011). Pyridine-functionalized mesoporous silica as an adsorbent material for the determination of nickel and lead in vegetables grown in close proximity by electrothermal atomic adsorption spectroscopy. *Food Chemistry*, 127, pp: 364-368.
- Saribal, D. (2019). ICP-MS analysis of trace element concentrations in Cow's milk samples from supermarkets in Istanbul, Turkey. *Biological Trace Element Research*, 193, pp: 166-173.
- Sarkar, B. (1984). Nickel metabolism. *IARC Scientific Publications*, pp: 367-384.
- Ščančar, J., Zuliani, T., Žigon, D. y Milačič, R. (2013). Ni speciation in tea infusions by monolithic chromatography-ICP-MS and Q-TOFMS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, pp: 2041-2051.
- Schaumlöffel, D. (2012). Nickel species: Analysis and toxic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, pp: 1-6.
- Schwalfenberg, G., Rodushkin, I. y Genuis, S.J. (2018). Heavy metal contamination of prenatal vitamins. *Toxicology Reports*, 5, pp: 390-395.
- Sharma, A.D. (2013). Low nickel diet in dermatology. *Indian Journal of Dermatology*, 58 (3), pp: 240.
- SLI (2000). An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, OH, for Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC (Study No. 3472.2).
- Skibniewska, K.A., Guziurb, J., Marecc, Z., Zarębac, S., Grybowski, M. y Szarek, J. (2009). Nickel in the muscle tissues of freshwater fish from north eastern Poland should not cause human health concerns. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 91, pp: 773-778.
- Sommella, A., Deacon, C., Norton, G., Pigna, M., Violante, A. y Meharg, A.A. (2013). Total arsenic, inorganic arsenic, and other elements concentrations in Italian rice grain varies with origin and type. *Environmental Pollution*, 181, pp: 38-43.
- Stanghellini, V., Tosetti, C., Benedetto, E., Condoluci, M., De Bastiani, R., Cogliandro, R., Mastronuzzi, T., De Polo, M., Di Mita, F., Napoli, L. y cols. (2016). Nickel sensitization in patients with gastro-esophageal reflux disease. *United European Gastroenterology Journal*, 4 (2), pp: 184-190.
- Sunderman, F.W.Jr., Aitio, A., Morgan, L.G. y Norseth, T. (1986). Biological monitoring of nickel. *Toxicology & Industrial Health*, 2, pp: 17-78.
- Sunderman, F.W.Jr. (1989). Mechanisms of nickel carcinogenesis. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 15, pp: 1-12.
- Sunderman, F.W.Jr., Hopfer, S.M., Sweeney, K.R., Marcus, A.H., Most, B.M. y Creason, J. (1989). Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *The Society for Experimental Biology and Medicine*, 191, pp: 5-11.
- Turconi, G., Minoia, C., Ronchi, A. y Roggi, C. (2009). Dietary exposure estimates of twenty-one trace elements from a total diet study carried out in Pavia, Northern Italy. *British Journal of Nutrition*, 101, pp: 1200-1208.
- Tuzen, M., Soylak, M., Citak, D., Ferreira, H.S., Korn, M.G. y Bezerra, M.A. (2009). A preconcentration system for determination of copper and nickel in water and food samples employing flame atomic absorption spectrometry. *Journal of Hazardous Materials*, 162, pp: 1041-1045.
- UE (1998). Directiva 98/83/CE del Consejo, de 3 de noviembre de 1998, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. DO L 330 de 5 de diciembre de 1998, pp: 32-54.
- UE (2003). Directiva 2003/40/CE de la Comisión, de 16 de mayo de 2003, por la que se fija la lista, los límites de concentración y las indicaciones de etiquetado para los componentes de las aguas minerales naturales, así como las condiciones de utilización del aire enriquecido con ozono para el tratamiento de las aguas minerales naturales y de las aguas de manantial. DO L 126 de 22 de mayo de 2003, pp: 34-39.

- UE (2006). Reglamento (CE) N° 1881/2006 de la Comisión, de 19 de diciembre de 2006, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios. DO L 364 de 20 de diciembre de 2006, pp: 5-24.
- Uluozlu, O.D., Tuzen, M., Mendil, D. y Soylak, M. (2009). Assessment of trace element contents of chicken products from Turkey. *Journal of Hazardous Materials*, 163, pp: 982-987.
- Vahčić, N., Hruškar, M., Marković, K., Banović, M. y Colić Barić, I. (2010). Essential minerals in milk and their daily intake through milk consumption. *Mljekarstvo*, 60, pp: 77-85.
- Vella, C. y Attard, E. (2019). Consumption of minerals, toxic metals and hydroxymethylfurfural: Analysis of infant and formulae. *Toxics*, 7 (2), pp: 33.
- Wei, Y., Shohag, M.J.I. y Yang, X. (2012). Biofortification and bioavailability of rice grain zinc as affected by different forms of foliar zinc fertilization. *PLoS ONE*, 7 (9), pp: e45428.
- Wittsiepe, J., Schnell, K., Hilbig, A., Schrey, P., Kersting, M. y Wilhelm, M. (2009). Dietary intake of nickel and zinc by young children-Results from food duplicate portion measurements in comparison to data calculated from dietary records and available data on levels in food groups. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23, pp: 183-194.
- Wozniak, K. y Blasiak, J. (2004). Nickel impairs the repair of UV- and MNNG-damaged DNA. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 9, pp: 83-94.
- Ysart, G., Miller, P., Crews, H., Robb, P., Baxter, M., De L'Argy, C., Lofthouse, S., Sargent, C. y Harrison, N. (1999). Dietary exposure estimates of 30 elements from the UK Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*, 16 (9), pp: 391-403.
- Zhang, N., Chen, M., Li, J., Deng, Y., Li, S.L., Guo, Y.X., Li, N., Lin, Y., Yu, P., Liu, Z. y Zhu, J. (2019). Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring: a case-control study in China. *Medicine (Baltimore)*, 98, pp: e15352.
- Zhu, F., Fan, W., Wang, X., Qu, L.I. y Yao, S. (2011). Health risk assessment of eight heavy metals in nine varieties of edible vegetable oils consumed in China. *Food and Chemical Toxicology*, 49, pp: 3081-3085.
- Ziarati, P., Shirkhan, P., Mostafidi, M. y Tamaskani Zahedi, M. (2018). An overview of the heavy metal contamination in milk and dairy products. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 2 (7), pp: 8-21.