



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

RELACIÓN ENTRE NIVELES DE MERCURIO ELEMENTAL, PROTEÍNA S100B Y LAS FUNCIONES NEUROCOGNITIVAS EN MINEROS ARTESANALES

Presenta:
Evelyn Van Brussel

Director de tesis:
M. en C. Mauricio Pierdant Pérez

Co-Director de tesis:
Dr. Rogelio Flores Ramírez

Asesores:
M. en C. Marco Martínez Martínez
M. en C. Amado Nieto Caraveo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Comité Tutelar:

Director: M. en C. Mauricio Pierdant Pérez

Co-Director: Dr. en C. Rogelio Flores Ramírez

Asesor: M. en C. Marco Martínez Martínez

Asesor: M. en C. Amado Nieto Caraveo

Sinodales:

Presidente: Dr. en C. Antonio A. Gordillo Moscoso

Secretario: M. en C. Francisco J. Valadez Castillo

Sinodal: Dr. Sergio Zarazúa Guzmán

Sinodal: Dr. José de J. Mejía Saavedra

M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Jefa de Investigación y Posgrado Clínico
Facultad de Medicina

Dr. en C. Antonio A. Gordillo Moscoso
Coordinador de la Maestría en
Ciencias en Investigación Clínica

Dr. Alejandro J. Zermeño Guerra
Director
Facultad de Medicina

CRÉDITOS INSTITUCIONALES

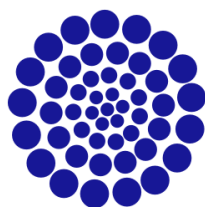
PROYECTO REALIZADO EN:

Facultad de Medicina, UASLP

**Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud,
CIACYT, Facultad de Medicina, UASLP**

FINANCIAMIENTO DE:

Proyecto: Red Temática de Salud Ambiental Infantil. Conacyt 251229



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

***A Fernando y Emilio,
los amores de mi vida.***

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer de todo corazón a los mineros de Camargo, sin ellos nada hubiera sido posible, en especial al “Tanque” y “Lupita”.

Fer, doy gracias a Dios y a la vida por habernos elegido; sin tu apoyo, comprensión y sabiduría no hubiera llegado hasta aquí.

Emilio, gracias y más gracias amorcito porque supiste entender mis ausencias.

Papá y mamá, Carlos y Emilce, son parte de todos mis logros.

A mi familia argentina que, desde la distancia, siempre estuvieron cerca.

Y a mi familia de acá que, a pesar de estar cerca, han entendido la distancia.

Gracias Mau, te la jugaste por mí, siempre creíste que podría y eso nunca se olvida.

A todo el EQUIPO de muestreo, mi más profundo agradecimiento y respeto.

A mis asesores, Rogelio, Marco y Mayo, por la infinita paciencia, gracias.

A todos los profesores de la Maestría, gracias por compartir sus conocimientos.

Marthita muchas gracias por tu compañerismo.

A mis “compas” de la maestría, Rogelio, Jesús, Miros, Luis y Daniel, gracias por su apoyo y por compartir un pedacito de sus vidas conmigo.

Gracias al Dr. Flavio Martínez Morales y a la Dra. Othir Galicia Cruz por su apoyo a lo largo de estos años.

Y, por último, estoy convencida de que,

“Mucha gente pequeña en lugares pequeños, haciendo cosas pequeñas pueden cambiar el mundo”

Eduardo Galeano

RESUMEN

Introducción:

La minería artesanal de mercurio, es una actividad que utiliza baja tecnología y representa alto riesgo para la salud debido a la alta exposición al metal. El escenario plantea entonces el posible daño al sistema nervioso central. Es por esto que estudiaremos un biomarcador de daño neurológico que podría ser útil desde las etapas tempranas de toxicidad.

Objetivo:

Evaluar la relación entre los niveles de mercurio elemental en orina, la concentración sérica de la proteína S100B y el puntaje de las escalas de función neurocognitiva en mineros artesanales.

Material y Métodos:

En este estudio participaron 80 mineros de entre 18 y 45 años de la comunidad de Camargo, Peñamiller, Querétaro. Se tomaron muestras de orina para medir los niveles de mercurio y muestras de sangre para cuantificar plomo y proteína S100B. La función motora se evaluó con la Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska (LNNB), Finger Tapping y Grooved Pegboard, y la evaluación cognitiva con Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). Se aplicó un cuestionario de exposición.

Resultados:

La mediana de la concentración de Hg^0 fue de 316.9 $\mu g/g$ Cr y de Pb 4.5 $\mu g/dL$. Los niveles de mercurio urinario correlacionaron con la edad $r: 0.25$, $p = 0.02$. El 85 % de los trabajadores presentaron afectación de la función motora medida con LNNB. Encontramos correlación significativa entre los niveles de Hg^0 con LNNB $r = 0.30$, $p = 0.009$, Grooved Pegboard mano dominante $r = 0.42$, $p = 0.001$ y mano no dominante $r = 0.31$, $p = 0.007$. No se encontró correlación del WASI con la exposición al mercurio, pero sí entre la prueba de Luria con Wasi tanto para la habilidad ejecutiva $r = -0.44$; $p = 0.0004$, la puntuación total $r = -0.39$ y $p = 0.002$, y la habilidad verbal $r = -0.27$; $p = 0.03$. Con respecto a S100B, ésta correlacionó con Hg^0 $r = 0.26$; $p = 0.02$, Pb $r = -0.21$; $p = 0.05$ y Finger Tapping mano dominante $r = -0.29$; $p = 0.01$.

Conclusión:

Los trabajadores de la mina de Camargo están expuestos a altas concentraciones de mercurio, esto sumado al riesgo por la presencia de plomo y la vulnerabilidad de la población, lleva a presentar daño neurológico evidenciado por las pruebas neurocognitivas y el aumento de los niveles séricos de la proteína S100B.

ABSTRACT

Introduction:

Artisanal mercury mining is an informal activity that uses low technology, employs a limited number of workers and represents a public health risk special for the central nervous system. Therefore, in this study a biomarker of neurological damage was assessed in the exposed miners. The biomarker could be useful at early stages of mercury exposure.

Objective:

To assess the relationship between urinary mercury, serum concentrations of S100B protein and scoring of neurocognitive function scales in artisanal miners.

Material and Methods:

In this study, urinary mercury, lead in blood, and serum S100B protein were studied in 80 miners aged 18 to 45 years, residents of Camargo, Peñamiller, Querétaro. The motor function was assessed with Luria-Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB), Finger Tapping and Grooved Pegboard, whereas cognitive evaluation was performed with the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). An exposure questionnaire was applied.

Results:

The median Hg^0 concentration was 316.9 $\mu g/g$ Cr and the median concentration for Pb was 4.5 $\mu g/dL$. Urinary mercury levels correlated with age $r: 0.25$, $p = 0.02$. Almost all the miners (85 %) showed motor function impairment measured with LNNB. A significant correlation between mercury levels was found with LNNB $r = 0.30$, $p = 0.009$, Grooved Pegboard dominant hand $r = 0.42$, $p = 0.001$ and non-dominant hand $r = 0.31$, $p = 0.007$. No correlation was observed for WASI and urinary mercury. However, Luria test correlated with Wasi for executive ability $r = -0.44$; $p = 0.0004$, total score $r = -0.39$ and $p = 0.002$, and verbal ability $r = -0.27$; $p = 0.03$. Interesting, S100B correlated with Hg^0 $r = 0.26$; $p = 0.02$, Pb $r = -0.21$; $p = 0.05$ and Finger Tapping dominant hand $r = -0.29$; $p = 0.01$.

Conclusion:

Miners in this artisanal mine of mercury are exposed to high concentrations of the metal. Neurological effects were evidenced in the studied population using neurocognitive tests and they were confirmed by the increase serum concentrations of the S100B protein. In addition, lead exposure and social vulnerability were found. Thus, an occupational health program is urgently needed. Our group is working with the Minamata Convention in Mexico with this objective.

ÍNDICE

CRÉDITOS INSTITUCIONALES.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
ÍNDICE	8
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	11
ABREVIATURAS EMPLEADAS	12
1. ANTECEDENTES	13
1.1. Minería Artesanal	13
1.2. Mercurio Elemental	13
1.3. Proteína S100B	15
1.3.1. Causas de elevación sérica de la proteína S100B.....	16
1.4. Funciones Neurocognitivas.....	17
1.5. Antecedentes del Sitio de Estudio	18
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. HIPOTESIS	20
5. OBJETIVOS	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
Objetivos secundarios	21
6. METODOLOGÍA.....	22
Diseño	22
Lugar de realización.....	22
Universo de estudio.....	22
Criterios de inclusión	22
Criterios de no inclusión	22
Técnica de muestreo	22

Definición operacional de las variables	23
Cuadro de variables	25
Modelos estadísticos	26
Cálculo del tamaño de la muestra	26
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
8. ÉTICA	27
9. PLAN DE TRABAJO	27
10. RESULTADOS	28
10.1. Exposición a Mercurio	29
10.2. Exposición a Plomo	31
10.3. Pruebas de Función Neurocognitiva	31
10.4. Correlaciones entre la exposición a mercurio y las pruebas de función motora.....	33
10.5. Resultados al aplicar la escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WASI).....	35
10.6. Correlaciones entre la proteína S100B, la exposición a metales y las pruebas de función neurocognitiva.....	36
10.7. Modelo de regresión	37
11. DISCUSIÓN.....	38
11.1. El Escenario.....	38
11.2. Exposición a Mercurio	38
11.3. Efectos en Salud.....	41
11.4. Carga de Enfermedad	44
11.5. Elementos de Intervención.....	45
12. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	47
13. BIBLIOGRAFÍA.....	48
Anexo 1	53
Anexo 2	54
Anexo 3	55
Anexo 4	58
Anexo 5	59
Anexo 6	61

Anexo 8 84
Anexo 9 87

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1:	Niveles de mercurio en muestra ambientales de Plazuelas.....	16
Tabla 2:	Mercurio urinario de habitantes de Plazuelas.....	17
Tabla 3:	Resultado de las Variables	26
Tabla 4:	Niveles de mercurio urinario	27
Tabla 5:	Distribución de los trabajadores de acuerdo a su nivel de Pb sanguíneo...	29
Tabla 6:	Prueba de LNNB porcentaje de afectación de la función motora.....	29
Tabla 7:	Prueba de Finger Tapping (número de palanqueos)	30
Tabla 8:	Prueba de Grooved Pegboard (segundos).....	30
Tabla 9:	Correlación del mercurio urinario y Finger Tapping.....	31
Tabla 10:	Correlación de la PS100B con las variables de estudio.....	34
Tabla 11:	Niveles de mercurio en residentes, mineros, molineros, fundidores y refinadores.....	37
Tabla 12:	Relación entre los niveles de mercurio urinario y efectos en salud.....	39
Tabla 13:	Comparación de valores de mercurio urinario.....	40
Figura 1:	Correlación entre mercurio urinario y edad	27
Figura 2:	Correlación entre mercurio urinario y frecuencia de quema.....	28
Figura 3:	Correlación entre mercurio urinario y la prueba de Luria.....	31
Figura 4:	Correlación entre mercurio urinario y la prueba de Grooved Pegboard mano dominante.....	32
Figura 5:	Correlación entre mercurio urinario y la prueba de Grooved Pegboard mano no dominante.....	32
Figura 6:	Distribución del CI de los mineros de acuerdo a la prueba de Wasi.....	33

BREVIATURAS EMPLEADAS

OIT	Oficina Internacional del Trabajo
Hg	Mercurio
Hg⁰	Mercurio elemental o metálico
BHE	Barrera hematoencefálica
SNC	Sistema Nervioso Central
S100B	Proteína S 100 B
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
LNNB	Luria-Nebraska neuropsychological battery
WAIS-IV	Wechsler adult intelligence scale
FIAS	Sistema de inyección en flujo
As	Arsénico
PAHs	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
1-OHP	1 hidroxipireno
Pb	Plomo
ELISA	Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
Cr	Creatinina
HNO₃	Ácido nítrico
HClO₄	Ácido perclórico
HCl	Ácido clorhídrico
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ATSDR	Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades

1. ANTECEDENTES

1.1. Minería Artesanal

La minería artesanal es una actividad informal que utiliza en cada Unidad Minera baja tecnología y emplea a un limitado número de trabajadores, muchos de los cuales pueden ser niños y mujeres ⁽¹⁾.

De acuerdo a la Oficina Internacional del Trabajo (OIT) y al Banco Mundial, cerca de 13 millones de personas en todo el mundo laboran en este tipo de minería y aproximadamente 100 millones dependen de ella para vivir ^(1,2) a diferencia de los únicamente 7 millones de personas que dependen de la gran minería ^(1,2). A nivel regional la minería artesanal puede llegar a ser la principal fuente de empleo, su producción es importante, por ejemplo; el 20% del oro del mundo es minado artesanalmente ⁽¹⁾.

En América Latina, la minería artesanal tiene una muy fuerte presencia, sobre todo en el minado del oro, por ejemplo, los casos de Colombia ⁽³⁾ y Perú ⁽⁴⁾. En México, la situación es muy particular, ya que es uno de los pocos países en el mundo que tiene minería informal de mercurio. Cientos de trabajadores informales en el centro del país trabajan artesanalmente en 314 minas de este metal ⁽⁵⁾.

1.2. Minería de Mercurio Elemental

Este tipo de minería representa una de las mayores fuentes de contaminación por Hg a nivel global, estimada en 1,400 toneladas anuales ⁽⁶⁾.

La minería de Hg extrae a partir del cinabrio, mercurio elemental (Hg^0), que es volátil a temperatura ambiente; en consecuencia, tanto los trabajadores como la población cercana a los sitios mineros, pueden exponerse con facilidad por vía inhalatoria. La absorción por vía oral y dérmica es muy limitada ⁽⁷⁾. Se distribuye en todo el organismo y atraviesa fácilmente la barrera placentaria y la hematoencefálica (BHE), acumulándose en sistema nervioso central (SNC) ⁽⁷⁾.

Henriksson et al., proponen otra vía de ingreso del Hg al organismo, mediante la cual este metal pasa a través de la mucosa y el tejido conectivo de la cavidad nasal directamente al cerebro por la vía olfatoria ⁽⁸⁾.

Una vez dentro del organismo, el Hg⁰ es oxidado a Hg inorgánico divalente (Hg⁺²) en los glóbulos rojos, pulmones, hígado, entre otros. Este catión divalente en el plasma se encuentra en equilibrio entre su forma libre y la asociada a proteínas como albúmina y globulinas ⁽⁷⁾. En el cerebro, el Hg⁰ al ser oxidado queda atrapado en el tejido, debido a que la especie oxidada de mercurio es incapaz de cruzar las membranas lipídicas ⁽⁷⁾. El Hg oxidado se une fuertemente a grupos sulfhidrilos, lo que incrementa la vida media del metal en los tejidos, entre ellos, el nervioso central ^(7,9). No obstante, lo anterior, es importante hacer notar que en la exposición crónica, los riñones son los principales órganos de depósito de este metal. Esto se debe a que los riñones contienen metalotioneína, una proteína que fija metales afines a los grupos sulfhidrilos y cuya síntesis es estimulada por la presencia de Hg⁰ ^(7,10) entre otros, como cadmio, plomo y zinc.

La distribución en los tejidos se caracteriza por ser dosis dependiente y bifásica: inicialmente rápida (2 a 4 días) y luego más lenta (15 a 30 días).

Las principales vías de eliminación del mercurio son orina y heces. La vida media biológica es aproximadamente de 30 a 60 días, mientras que la del cerebro se estima es de aproximadamente 20 años ^(7, 9,10).

La unión del mercurio a grupos sulfhidrilos, es uno de los principales mecanismos de toxicidad, debido a que puede alterar la estructura y función de diversas proteínas y enzimas. Provoca: incremento del estrés oxidativo, disrupción de la formación de microtúbulos, inhibición de la síntesis de proteínas, aumento de la permeabilidad de la BHE y alteración en la transmisión sináptica. Finalmente, el daño en el SNC se debe a la generación de radicales libre ⁽⁷⁾.

La inhalación de vapores de Hg elemental puede ocasionar toxicidad sistémica, en diferentes circunstancias de exposición, aguda o crónica ⁽⁷⁾.

La intoxicación aguda generalmente se presenta cuando ocurre exposición a altos niveles de Hg⁰ y se manifiesta por efectos a nivel respiratorio con tos, disnea, neumonitis intersticial e incluso la muerte debido a hipoxia. En el SNC la toxicidad aguda se manifiesta principalmente por temblor, parestesias, hiperexcitabilidad y eretismo. Estos efectos son habitualmente reversibles ⁽⁷⁾.

En cuanto a la exposición crónica, lo primero que destaca es que es más frecuente en el ambiente laboral y que sus manifestaciones se desarrollan de manera insidiosa a lo largo del tiempo. Los signos y síntomas clínicos más importantes pueden agruparse en los siguientes síndromes: a) Neuropsiquiátrico: temblor fino e intencional de dedos que puede progresar a movimientos coreiforme (signo precoz), ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, cambios de personalidad, timidez excesiva, insomnio, irritabilidad, fatiga, pérdida de la memoria, menor rendimiento en las pruebas de función cognitiva, b) Digestivo: gingivoestomatitis, cólicos, diarrea, pérdida de peso y c) Renal: daño tubular y síndrome nefrótico que se manifiesta principalmente con proteinuria ^(7,10).

En este tipo de exposición el biomarcador más utilizado es el mercurio urinario, mientras que el mercurio en sangre se usa principalmente en exposiciones agudas y a altas concentraciones ⁽⁷⁾.

Los antecedentes señalan que el SNC siempre se ve afectado por la exposición a los vapores de Hg⁰, independientemente de que esta exposición sea aguda o crónica. En consecuencia, la evaluación del riesgo en salud por mercurio elemental, en todos los escenarios, se vería beneficiada por el uso de marcadores de neurotoxicidad, como lo es la proteína S100B.

1.3. Proteína S100B

La familia de proteínas S100 fue descrita por primera vez por Moore en 1965 y pertenecen al grupo de proteínas que unen calcio ⁽¹¹⁾. S100 son proteínas de bajo peso molecular, ácidas y hasta el momento, en vertebrados han sido identificadas más de 21 isoformas ⁽¹²⁾. Cada vez existe más evidencia de que algunas proteínas de esta familia cumplen funciones intra y extracelulares, tales como: regulación enzimática, crecimiento y diferenciación celular, homeostasis del calcio, actividad proinflamatoria y apoptosis neuronal, entre otras ^(12,13).

En nuestro estudio, utilizaremos la proteína S100B como marcador de daño glial. Dentro de sus características generales se encuentran su peso molecular de 21 kDa, vida media biológica de aproximadamente 30 minutos y eliminación urinaria ⁽¹⁴⁾.

Esta proteína se encuentra principalmente en el citoplasma, pero también se le localiza en el núcleo ^(15,16). Una vez secretada, ejerce un efecto dual sobre las neuronas en función de su concentración, a concentraciones nanomolares, S100B tiene efectos neurotróficos para el crecimiento de las dendritas y axones; en cambio, a concentraciones micromolares presenta efectos neurotóxicos tales como muerte neuronal por apoptosis ^(12,16,17,18).

En resumen, es expresada y secretada principalmente en los astrocitos en la sustancia gris, y en los oligodendrocitos en la sustancia blanca, para ejercer efectos de tipo autócrino y parácrino en la glia, neuronas y microglia ⁽¹⁴⁾. En nuestro proyecto, estudiaremos la relación que pueda tener la concentración sérica de la proteína S100B y la exposición a un neurotóxico como el mercurio elemental.

1.3.1. Causas de elevación sérica de la proteína S100B

1.3.1.1. Traumatismo Cerebral

Según una revisión sistemática y meta-análisis de Mercier, E. et al. ⁽¹⁹⁾, S100B detectable en suero correlaciona significativamente con un pronóstico desfavorable en pacientes con traumatismo cerebral moderado a severo, definido por mortalidad, puntuación de Glasgow ≤ 3 o muerte cerebral. Asimismo, se observó asociación entre las concentraciones séricas de esta proteína, y el pronóstico al momento del alta de cuidados intensivos y posteriormente al primero, tercero y sexto meses. Valores umbrales en suero que van desde 1.38 $\mu\text{g/L}$ a 10.50 $\mu\text{g/L}$ y de 2.16 $\mu\text{g/L}$ a 14.00 $\mu\text{g/L}$, se asociaron con el 100% de especificidad para mortalidad y puntuación de Glasgow ≤ 3 , respectivamente. Con un valor de corte de 0.10 $\mu\text{g/L}$ de S100B en suero, se ha reportado que esta proteína ayuda a identificar a un subgrupo de pacientes con lesiones relevantes por trauma craneal en la tomografía axial computarizada (TAC), con una sensibilidad del 99% y especificidad del 30% ⁽²⁰⁾. Sumar esta medición a la decisión clínica de realizar una TAC en pacientes con trauma leve de cráneo, podría permitir una reducción de hasta el 30 % de las mismas ⁽²⁰⁾.

1.3.1.2. Enfermedades Neurodegenerativas

La Enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido la más estudiada de las enfermedades neurodegenerativas con respecto a S100B. Comparando los niveles de S100B en pacientes con EA presenil, EA senil, demencia vascular, con controles sanos y de edad avanzada; se encontró que los pacientes con demencia vascular mostraron incremento de los niveles en comparación a los controles. Pacientes con EA senil expresaron más la proteína en comparación con EA presenil. Las concentraciones no se correlacionaron con la duración de la demencia o estado mental ⁽²¹⁾. Aunado a lo anterior, un estudio más reciente con pacientes con EA y demencia del lóbulo frontotemporal, encontró que los niveles de la proteína S100B fueron significativamente altos, 0.49 ± 0.28 vs. 0.22 ± 0.08 ng/ml, $P < 0.001$ ⁽²²⁾. En tanto, Schaf et al. ⁽²³⁾, reportaron que en la Enfermedad de Parkinson (EP) no hay una diferencia significativa en los niveles de S100B entre pacientes y controles, pero si se encontró correlación con la escala de Hoehn y Yahr, lo que sugiere que podría ser un buen marcador de severidad de la

enfermedad. Como excepción a estos antecedentes, en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), los niveles séricos de S100B están disminuidos y no es útil una medición para realizar diagnóstico, no obstante, varias mediciones podrían ayudar a evaluar la progresión de la enfermedad ⁽²²⁾.

1.3.1.3. Trastornos Psiquiátricos

Cada vez más investigaciones sostienen que la neurodegeneración es un factor patogénico implicado en el desarrollo de los principales trastornos psiquiátricos ⁽²¹⁾. Con respecto a los trastornos del estado de ánimo, que comprenden Trastorno depresivo mayor (TDM) y el Trastorno bipolar (TB), se concluye que la proteína S100B es un biomarcador útil. Las concentraciones de S100B son mayores en los pacientes que en los controles sanos, y a su vez mayor en los que presentan TDM que los que presentan TB. Asimismo, se demostró que pacientes bajo tratamiento con antidepresivo, los niveles séricos de la proteína disminuyen ⁽²⁴⁾.

1.3.1.4. Neurotóxicos

Es común que el SNC se vea afectado por la exposición a diferentes tóxicos. Como ya se describió anteriormente, el mercurio elemental es uno de ellos, con grandes efectos deletéreos. En un estudio realizado en niños intoxicados con Hg⁰, se observó un aumento sérico de S100B junto a otros marcadores de daño ⁽²⁵⁾. Asimismo, existen estudios realizados en animales expuestos a metil-mercurio (Me-Hg), en los que sugieren el uso de S100B como un marcador periférico de daño neurológico por Me-Hg ⁽²⁶⁾. El monóxido de carbono (CO) es otro neurotóxico de importancia. Ide et al. ⁽²⁷⁾, investigaron la utilidad de S100B en líquido cefalorraquídeo (LCR) en la fase temprana de intoxicación con CO y su correlación con el curso clínico. Concluyeron que la elevación de S100B en LCR podría ser un predictor de desarrollo de estado vegetativo persistente. Mientras que otros investigadores asociaron niveles séricos elevados con pérdida de la conciencia ⁽²⁸⁾.

1.4. Funciones Neurocognitivas

De acuerdo al Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM–V) las funciones neurocognitivas hacen referencia a categorías cognitivas específicas y el grado de dominio que un individuo tenga sobre ellas ⁽²⁹⁾. Por eso también se denominan dominios cognitivos y comprenden: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales motoras, y reconocimiento social. Desde hace más de medio siglo las pruebas neuroconductuales son usadas como indicadores fidedignos de la función neurológica en personas ocupacional o ambientalmente expuestas a sustancias tóxicas ^(30,31,32,33). Es en este sentido y con los antecedentes de neurotoxicidad descritos para el

mercurio es que, en el presente trabajo evaluaremos las alteraciones neurocognitivas en los trabajadores expuestos.

1.5. Antecedentes del Sitio de Estudio

El grupo del CIAAS de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí realizó una evaluación de riesgo en salud en la comunidad de Plazuela, ubicada en municipio de Peñamiller en el Estado de Querétaro (muy cerca de dónde se realizó este estudio). En dicha evaluación, además de la extracción de mercurio, otras dos amenazas ambientales fueron identificadas: i) uso de cerámica vidriada para cocinar, como fuente de plomo; y, ii) uso de la madera como combustible para cocinar, como fuente de hidrocarburos aromáticos policíclicos. Por lo tanto, los habitantes de la comunidad podrían estar expuestos a varias sustancias tóxicas, además del mercurio.

Como parte del estudio anteriormente citado, se recolectaron muestras ambientales de suelo y sedimento. Los resultados de la comunidad de Plazuela se muestran en la Tabla 1, y puede observarse que todos los valores están por encima de la normativa ⁽³⁴⁾.

Tabla 1: Niveles de mercurio en muestras ambientales de Plazuela (mg/kg)

Grupo	Suelo doméstico	Sedimentos	Área contaminada*
N	7	5	4
Promedio	790	9,004	5,231
Mínimo	28	107	3,979
Percentil 25	78	166	4,103
Mediana	256	1,239	4,541
Percentil 75	915	21,724	7,050
Máximo	3,493	33,589	7,864

*Área contaminada donde se usaba el horno rotatorio. Norma Oficial Mexicana (NOM-147-SEMARNAT/SSA1-2004) para suelos contaminados: 23.0 mg/kg.

Teniendo en cuenta los niveles de mercurio en las muestras ambientales, el grupo realizó un estudio preliminar en la comunidad. Así, se recolectaron muestras de orina de 16 voluntarios habitantes de Plazuela ⁽³⁵⁾. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Mercurio urinario de habitantes de Plazuela ($\mu\text{g/g Cr}$)

Grupo	Niños	Mujeres	Mineros
N	5	3	8
Mínimo	6.1	20.2	11.5
Percentil 25	13.8	20.2	17.8
Mediana	22.7	35.5	52.9
Percentil 75	31.1	63.4	70.3
Máximo	37.7	63.4	144.0
Nivel de acción*	5.0	5.0	25.0
Nivel de riesgo**	20.0	20.0	
Nivel de riesgo***			20.0

* Nivel de acción para niños y mujeres (36,37);

** Nivel de riesgo para niños y mujeres (36);

*** Nivel de riesgo para trabajadores (38).

Como puede observarse en todas las muestras de orina, el mercurio cuantificado está por encima de los niveles de acción y al menos el 50 % de la población estudiada presentó valores por encima de los niveles de riesgo ⁽³⁸⁾.

Tomando en consideración los datos anteriores, se concluye la necesidad de extender la vigilancia sanitaria en el grupo de mineros en toda la zona de minería artesanal de mercurio. Incluyendo no solamente la evaluación de la exposición sino también los posibles efectos en salud.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre los niveles urinarios de mercurio elemental, la concentración de proteína S100B en suero y las funciones neurocognitivas en mineros artesanales?

3. JUSTIFICACIÓN

La evaluación de riesgos en salud por la exposición ocupacional al mercurio en escenarios de minería artesanal, debe ser lo más detallada y objetiva posible. Es así que no bastan los indicadores clínicos. La evaluación tiene que tomar en cuenta, biomarcadores de exposición y biomarcadores de daño, en especial, de daño neurológico.

En cuanto a los biomarcadores de exposición, está aceptado que la concentración urinaria del mercurio es el indicador más confiable. Sin embargo, en lo referente a los biomarcadores de efecto o de daño, pueden utilizarse varios y esto se debe a que distintos niveles de exposición estarían ocasionando magnitudes diferentes de efecto. Es así que, en este proyecto, pretendemos explorar un marcador que podría ser utilizado desde las etapas más tempranas de toxicidad.

Debido a que miles de trabajadores informales trabajan artesanalmente este metal, ubicadas en Zacatecas, Chiapas, Querétaro y San Luis Potosí; la idea es emplear los resultados de nuestro trabajo para visibilizar la minería de mercurio mexicana ante el Convenio de Minamata.

4. HIPOTESIS

Existe una asociación entre la concentración urinaria de mercurio, sérica de la proteína S100B en suero y las funciones neurocognitivas en mineros artesanales.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la relación entre los niveles de mercurio elemental en orina, la concentración sérica de la proteína S100B y el puntaje de las escalas de función neurocognitiva en mineros artesanales.

Objetivos específicos

1. En los trabajadores mineros cuantificar:
 - Niveles séricos de la proteína S100B.
 - Niveles urinarios de mercurio.
2. Relacionar los niveles séricos de la proteína S100B con los niveles urinarios de mercurio.
3. Determinar grado de función neurocognitiva a través de pruebas psicométricas estandarizadas.
4. Relacionar los niveles séricos de la proteína S-100B con el grado de función neurocognitiva.

Objetivos secundarios

- 1.- En los trabajadores mineros cuantificar:
 - Niveles de arsénico urinario.
 - 1-hidroxi-pireno urinario metabolito de PAHs (hidrocarburos aromáticos policíclicos).
 - Niveles de plomo en sangre.
- 2.- Relacionar los niveles séricos de la proteína S100B con los niveles de arsénico, 1-hidroxi-pireno y plomo.
- 3.- Aplicar cuestionario de exposición.

6. METODOLOGÍA

Diseño

Estudio transversal analítico prolectivo.

Lugar de realización

Mina con 3 niveles de excavación “La tranca”, “La Laja” y “La Estrella” en la comunidad de Camargo, Peñamiller, Querétaro. En esta zona el mercurio se ha extraído desde los tiempos precoloniales, grupos indígenas como los aztecas trabajaban la región. Sin embargo, desde 1970 hasta 1980 funcionó un horno rotatorio que produjo cientos de toneladas de mercurio al año. Hoy en día el proceso de extracción sigue siendo rudimentario, después de que el material se obtiene de las minas, se tritura, tamiza y calienta en un horno; el mercurio se obtiene una vez que se enfrían los vapores generados en el horno. En Camargo la mina se localiza a 1 km aproximadamente de la comunidad.

Universo de estudio

Trabajadores de la mina que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Trabajadores de entre 18 y 45 años de edad.
- Haber trabajado entre 3 y 5 días continuos previos a la toma de las muestras.
- Trabajadores que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

- Enfermedad psiquiátrica y/o neurodegenerativa diagnosticada.
- Antecedentes de traumatismo de cráneo en los últimos 15 días.
- Trabajadores con diagnóstico de cáncer.
- Trabajadores con diagnóstico de insuficiencia renal.
- Trabajadores alcoholizados.

Técnica de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Definición operacional de las variables:

Proteína S100B:

La determinación cuantitativa de la proteína S100B en suero se llevará a cabo por inmunoensayo enzimático (ELISA, por sus siglas en inglés) tipo sándwich, con el kit Human S100B ELISA 96-Well Plate. Millipore®. (Anexo 1).

Mercurio urinario:

El mercurio urinario se cuantificará en muestras de orina por espectrometría de absorción atómica con sistema FIAS (Flow Injection Atomic Absorption Spectrometry), con un límite de detección de 0.5 µg/L. Una vez obtenidos estos resultados se ajustarán por creatinina. (Anexo 2).

Arsénico urinario:

Para la cuantificación de arsénico en orina se recolectará la primera orina de la mañana y se leerá en un espectrofotómetro de absorción atómica con generador de hidruros, con un límite de detección de 2 µg/L. Una vez obtenidos estos resultados se ajustarán por creatinina. (Anexo 3).

Hidrocarburos aromáticos Policíclicos (PAHs):

Cuantificaremos 1-OH pireno (metabolito del benzo (a) pireno compuesto representativo de los PAHs) en muestras de orina. Límite de detección 1 nmol/L. (Anexo 4).

Plomo:

Para la medición de plomo en sangre venosa se debe tomar una muestra en ayuno. Luego de procesarla se determina por espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, con un límite de detección de 1 µg/L. (Anexo 5).

Todas las muestras se procesarán y analizarán en el Laboratorio de Química Analítica Ambiental del Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud (CIAAS) de la Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, cabe señalar que todas las metodologías analíticas han sido estandarizadas y validadas de acuerdo a guías internacionales⁽³⁹⁾.

Con respecto a la función neurocognitiva, el componente motor se evaluó con la Batería Neuropsicológica de Luria-Nebraska (LNNB), Finger Tapping y Grooved Pegboard; y el componente cognitivo con la Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). (Anexo 6).

Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska (LNNB):

Es una batería de pruebas estandarizadas diseñadas para proporcionar información útil en el diagnóstico de daño o disfunción cerebral. Consta de 11 escalas que abarcan desde problemas motores hasta problemas de memoria e inteligencia ⁽⁴⁰⁾. El resultado se expresa en porcentaje de la función motora afectada, mayor al 10 % la afectación es significativa ^(41,42).

Para la evaluación de la motricidad fina se utilizaron dos pruebas:

Finger Tapping Test (FTT):

Es una medida de la tasa de oscilación máxima del dedo índice que indica si hay afectación o no de la función motora fina. La puntuación de cada mano es la media de cada conjunto de cinco ensayos. Puntuaciones que se ubican por debajo de los 50 puntos para la mano dominante y 44 para la mano no dominante, se considera afectación ⁽⁴³⁾.

Grooved Pegboard Test (GPT):

Se usa para conocer la destreza manual y los movimientos motores finos de las manos. La prueba se hace primero con la mano dominante y posteriormente, con la mano no dominante ⁽⁴³⁾.

Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI):

Esta prueba se considera el estándar de oro dentro de los test psicométricos para la evaluación cognitiva. La escala ofrece puntuaciones que reflejan el funcionamiento de cuatro áreas (comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) y una puntuación que representa el coeficiente intelectual total. Lo que refleja el funcionamiento global cognitivo de la persona ⁽⁴⁴⁾. El coeficiente intelectual es una medida continua y sensible a los efectos de los neurotóxicos.

El proceso de aplicación e interpretación de estas pruebas estará a cargo de psicólogos del Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud (CIAAS).

Cuadro de variables

Código	Nombre	Descripción	Escala de medición	Valores y unidades	
PS100B	Proteína S100B	Concentración sérica de proteína S100B	Continua	2.7 a 2000 µg/mL	
Hg_u	Mercurio urinario	Concentración de mercurio en orina ajustado por gramos de creatinina	Continua	µg/g Cr	
As_u	Arsénico urinario	Concentración de arsénico en orina ajustado por gramos de creatinina	Continua	µg/g Cr	
PAH_s	Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Concentración de 1 hidroxipireno (metabolito de los HAP _s) en orina ajustado por mol de creatinina	Continua	µmol/mol Cr	
Pb	Plomo	Concentración sanguínea de plomo	Continua	µg/dL	
FN	Función neurocognitiva	Nivel de ejecución en los distintos dominios que evalúan las pruebas	LNNB	Continua	% afectación
			FINGER TAPPING D Y ND	Continua	N° palanqueos
			GROOVED D Y ND	Continua	Segundos
			WASI	Continua	Puntos
AT	Antigüedad en el trabajo	Tiempo transcurrido desde el ingreso a la mina hasta el momento de la evaluación	Continua	Meses	
E	Edad	Edad de los trabajadores en años	Continua	Años	

Modelos estadísticos

$PS100B \sim Hg_u + As_u + PAH_s + Pb + AT + E$

$FN (LNNB) \sim PS100B + AT + E$

$FN (WASI) \sim PS100B + AT + E$

Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se basa en el modelo de regresión lineal múltiple de Peduzzi et al. ⁽⁴⁵⁾, el cual propone un mínimo de 10 a 20 repeticiones por cada grado de libertad de las variables explicativas. El modelo cuenta con 6 variables y 6 grados de libertad por lo que se requiere de 60 a 120 repeticiones.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización de las correlaciones se evaluó la normalidad de las variables con gráficas Q-Q plot, todas las variables presentaron distribución normal a excepción de la proteína S100 B, el mercurio y el plomo. Estos parámetros se normalizaron mediante transformación logarítmica y se evaluaron con el coeficiente de correlación Pearson (r).

Para la concordancia en la aplicación de la Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska, se llevaron a cabo pruebas con el análisis de varianza o ANOVA, coeficiente de correlación de Linn y la prueba de Bland & Altman entre el psicólogo capacitador y los psicólogos capacitados (ANEXO 7).

Se realizaron los modelos de regresión lineal de acuerdo a con la ecuación ya descripta.

Todo el análisis estadístico se realizó con el programa R Studio versión 0.99.903 – © 2009-2016 RStudio, Inc. para sistema operativo IOs.

Nota: para la descripción detallada de la metodología, consultar anexos.

8. ÉTICA

El presente protocolo de investigación se someterá a consideración por parte del Comité de Bioética de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro. Los procedimientos que se realizarán a los participantes se consideran de mínimo riesgo y cumplen con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, descritos en la Declaración de Helsinki ⁽⁴⁶⁾ y lo dictado por la Norma Oficial Mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos ⁽⁴⁷⁾. A todos los participantes se les proporcionará el consentimiento informado indicando los riesgos y beneficios del estudio, en caso de la persona no sepa leer o escribir se le leerá. Además, que se les informará la posibilidad de abandonar el estudio cuando así lo deseen. (ANEXO 8). La investigadora principal y las personas involucradas en el estudio declaramos no tener conflicto de intereses en relación a la realización de este estudio.

9. PLAN DE TRABAJO

1. Se obtuvo la autorización del Comité de Bioética de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro. N° de Registro Estatal: 824/Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, CIAT, UASLP/16-02-2016/Dra. Evelyn Van Brussel, Dr. Rogelio Flores Ramírez y Dr. Fernando Díaz Barriga Martínez.
2. Se llevó a cabo el proceso de capacitación a los psicólogos por parte del M. en C. David Hernández Bonilla del Instituto Nacional de Salud Pública.
3. En el mes de marzo del 2016 se llevó a cabo el muestro en campo. El primer día se convocó a los trabajadores a una reunión informativa sobre el estudio; a los que decidieron participar se les entregó el consentimiento informado para que lo firmen, en presencia de dos testigos. El segundo día se comenzó con la aplicación del cuestionario de exposición (Anexo 9) y la aplicación de las pruebas neuropsicológicas; éstas se aplicaron durante una semana debido a su duración y teniendo en cuenta el horario de trabajo de los participantes. El tercer día se recolectaron las muestras de orina y sangre. Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción venosa de la vena cubital. Ambas muestras se transportaron a 4°C hasta el laboratorio. Todo el procesamiento y análisis de las muestras se realizó en los laboratorios del CIAAS-CIACYT de la UASLP.
4. No se determinó arsénico en orina debido a que se estudió el mineral y no se encontró presencia del mismo, este resultado se corroboró con un estudio piloto en muestras de orina de mineros, con iguales resultados. Tampoco se realizó 1 hidroxipireno, metabolito de los hidrocarburos aromáticos policíclicos debido a los altos costos de los mismos.

10. RESULTADOS

En el estudio participaron 80 mineros, de sexo masculino, a quienes se les tomó muestra de sangre para medir la proteína S100B y plomo, y una muestra de orina para el mercurio. Sin embargo, por cuestiones de horario laboral, no fue posible aplicarles a todos las pruebas de función neuropsicológicas. Esto explica el que la *n* sea desigual de acuerdo a las variables de estudio, cuyo análisis descriptivo se resume en la Tabla 3. Es importante hacer el señalamiento, que a través de un análisis con imputaciones no se encontraron diferencias.

Tabla 3. Resultados de las Variables.

* Variables	<i>n</i>	Media	SD	Min	Max	Mediana	IQR
Edad (años)	80	28.8	7	18	44		
Antigüedad trabajo (meses)	80	51	41	1	240		
Mercurio ($\mu\text{g/g Cr}$) ^a	80			69.5	2599.2	316.9	376.6
Plomo ($\mu\text{g/dL}$) ^b	80			1.7	13.1	4.5	2.4
LNNB	78	22	12.4	3.8	59.6		
Finger Tapping D	77	38.2	7.8	21.4	51.4		
Finger Tapping ND	78	36.7	7.4	13.5	54		
Grooved Pegboard D	78	63.6	9.4	50	118.5		
Grooved Pegboard ND	78	71.9	11	56.5	127.5		
WASI	60	76.8	11.5	52	101		
WHV	60	77.7	12.5	55	120		
WHE	60	79.9	11.5	59	103		
PS100B ($\mu\text{g/mL}$)	79			1.0	272.3	24.9	17.5

* LNNB: Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska, Finger Tapping D: dominante, Finger Tapping ND: no dominante, Groove Pegboard D: dominante, Groove Pegboard ND: no dominante, WASI: Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (puntaje total), WHV: Habilidad Verbal, WHE: Habilidad Ejecutiva, PS100B: proteína S 100B. ^a Índice Biológico de Exposición: 35 $\mu\text{g/gr}$. de creatinina (ACGIH, NOM-047-SSA1-2011). ^b Índice Biológico de Exposición: 30 $\mu\text{g/dL}$. (ACGIH, NOM-047-SSA1-2011).

10.1. Exposición a Mercurio

Como puede observarse en la Tabla 4, la totalidad de los mineros estudiados presentan niveles de mercurio urinario por encima del índice biológico de exposición⁽³⁸⁾ y casi la mitad de ellos superan esta guía ocupacional en 15 veces.

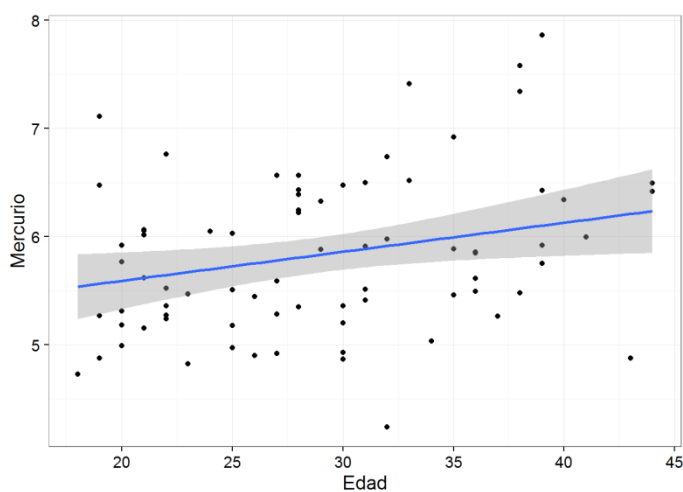
Tabla 4. Niveles de mercurio urinario ($\mu\text{g/g Cr}$).

Mínimo	69.5
P10	138.4
P50	316.8
P75	573.4
P90	845.3
Máximo	2599

^a Índice Biológico de Exposición: 20 $\mu\text{g/gr}$. de creatinina
n: 80

No se encontró correlación entre la antigüedad en el trabajo y el logaritmo de la concentración de mercurio urinario. Sin embargo, como se muestra en la Figura 1, la correlación positiva entre la edad y la concentración de mercurio en la orina fue significativa.

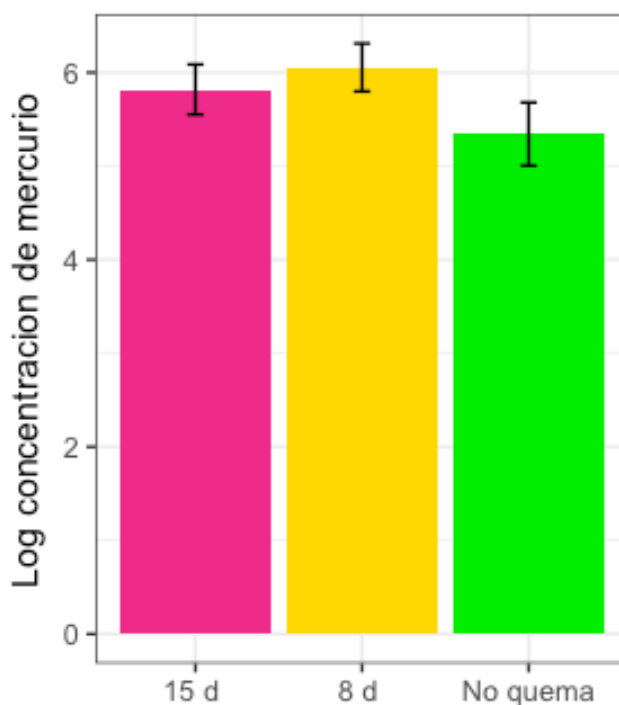
Figura 1. Correlación entre mercurio urinario ($\log \mu\text{g/g Cr}$) y edad.



n: 80; r: 0.25, p= 0.02.

Al analizar los resultados del cuestionario de exposición, uno de los objetivos secundarios del presente trabajo (Anexo 9), solamente se encontró diferencia significativa en la frecuencia de quema (cada cuanto tiempo queman su mineral en los hornos), los datos se presentan en la Figura 2.

Figura 2. Correlación entre mercurio urinario ($\log \mu\text{g/g Cr}$) y frecuencia de quema.



Mineros quemando cada 15 días (n=36), cada 8 días (n=30), nunca (n=14).
Solamente se encontró diferencia entre 8 días y el grupo que no quema $p=0.009$ (Tukey)

En cuanto a la posible diferencia entre la exposición ocupacional al mercurio y el tipo de máscara empleado por los mineros, se evaluaron tres grupos (con filtro, sin filtro y ninguna). Los datos presentaron homogeneidad de las varianzas con valor de $p= 0.312$; sin embargo, los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa entre el nivel de mercurio urinario y el tipo de máscara utilizada por los mineros.

Aunado a lo anterior, también se analizaron los diferentes tipos de trabajo que desempeñan los mineros (buscones, capataces, costaleros, horneros y perforistas). Los datos presentaron homogeneidad de las varianzas con valor de $p= 0.407$; pero el análisis demostró que la diferencia entre el nivel de mercurio urinario y los cinco distintos puestos de trabajo no fue significativa.

10.2. Exposición a Plomo

Aunque el índice biológico de exposición (IBE) para el plomo en los trabajadores es de 30 µg/dL, estudios recientes han demostrado que este metal puede ejercer neurotoxicidad a partir de 5.0 µg/dL ⁽⁴⁸⁾. En la Tabla 5 se presentan los resultados de los estudios de plomo sanguíneo en los mineros, puede advertirse que una tercera parte de los trabajadores estudiados están expuestos al metal por arriba de 5.0 µg/dL.

Tabla 5: Distribución de los trabajadores de acuerdo a su nivel de plomo sanguíneo.

Plomo (µg/dL)	%	(n)
0 a 4.9	69	(55)
5 a 9.9	27	(22)
> a 10	4	(3)

n: 80

10.3. Pruebas de Función Neurocognitiva

10.3.1. Batería Neuropsicológica de Luria-Nebraska (LNNB)

En la Tabla 6 se presenta la distribución de los trabajadores de acuerdo al porcentaje de afectación de las funciones motoras. El 85 % de los trabajadores presentaron una afectación motora superior al valor de referencia del 10 %; sin embargo, puede observarse que la mitad de los mineros estudiados presentaron una afectación doble de lo normal.

Tabla 6: Prueba de LNNB porcentaje de afectación de la función motora

Mínimo	3. 8
P50	19. 2
P90	37. 5
Máximo	59. 60

n: 78. Normal: hasta 10 % de afectación.

10.3.2. Finger Tapping

En esta prueba, puntuaciones para la mano dominante por debajo de los 50 palanqueos y 44 para la mano no dominante, se consideran deficiencias para la velocidad motriz y la precisión del movimiento (motricidad fina) ⁽⁴³⁾. En la Tabla 7 se muestra que prácticamente la totalidad de los trabajadores presentan afectación de la motricidad fina en la mano dominante, y la gran mayoría también presenta déficits en la mano no dominante.

Tabla 7: Prueba de Finger Tapping (números de palanqueos)

	FD	FND
Mínimo	21. 4	13. 5
P50	38. 5	37. 3
P90	48	45. 2
Máximo	51. 4	54. 0

FD: finger tapping mano dominante, FND: finger tapping mano no dominante. *n*: 78. Valor de referencia del número de palanqueos: FD: ≥ 50 y FND: ≥ 44 .

10.3.3. Grooved Pegboard

La Prueba de la tabla de pinzas y ranuras se usa para conocer la destreza manual y los movimientos motores finos de las manos. Los puntos de corte se obtienen según la edad, para nuestro estudio se tomó las medias de los rangos de entre 15 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49 y se realizó un promedio, quedando para la mano dominante un punto de corte de 64 segundos y para la mano no dominante 69 segundos. Cuanto más por encima se ubiquen las puntuaciones obtenidas, de los puntos de corte, se considera que presentan mayor deficiencia en la motricidad fina. Como puede verse en la Tabla 8, la mitad de los trabajadores presentan afectación de la motricidad fina.

Tabla 8: Prueba de Grooved Pegboard (segundos)

	GD	GND
Mínimo	50. 0	56. 5
P50	62. 5	70. 5
P90	72. 4	83. 0
Máximo	118. 5	127. 5

GD: grooved pegboard mano dominante, GND: grooved pegboard mano no dominante. *n*: 78. Valor de referencia GD: 64 segundos. Valor de referencia GND: 69 segundos.

10.4. Correlaciones entre la exposición a mercurio y las pruebas de función motora

En la Figura 3 se muestra la correlación positiva entre el porcentaje de afectación de la vía motora evaluada con la prueba de Luria (Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska) y la concentración urinaria de mercurio ($r=0.30$, $p=0.009$). En cambio, como puede observarse en la Tabla 9, la correlación negativa entre la exposición al mercurio y la prueba Finger Tapping fue no significativa, aunque con $p<0.10$. En las Figuras 4 y 5 se presentan respectivamente las correlaciones entre las pruebas de Grooved Pegboard de la mano dominante y de la mano no dominante con el logaritmo de la concentración urinaria de mercurio. En ambos casos, dichas correlaciones resultaron significativas.

Figura 3. Correlación entre mercurio urinario ($\log \mu\text{g/g Cr}$) y la prueba de Luria.

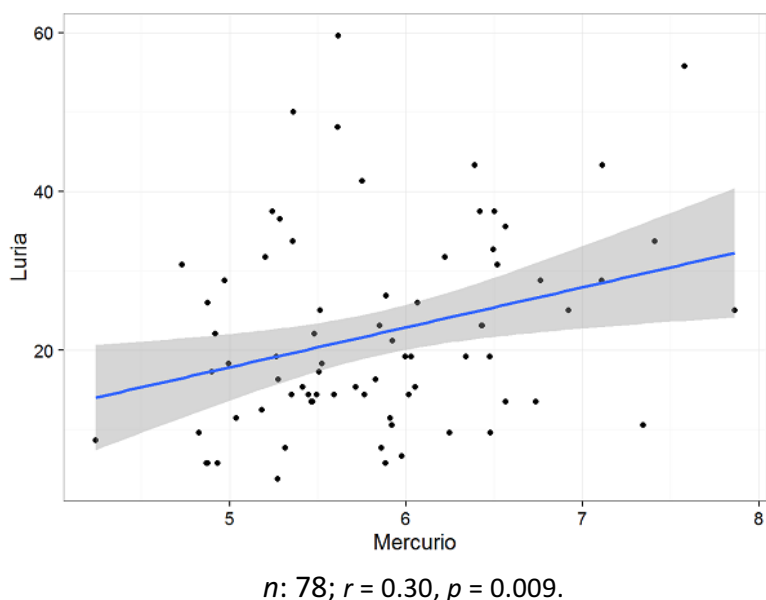
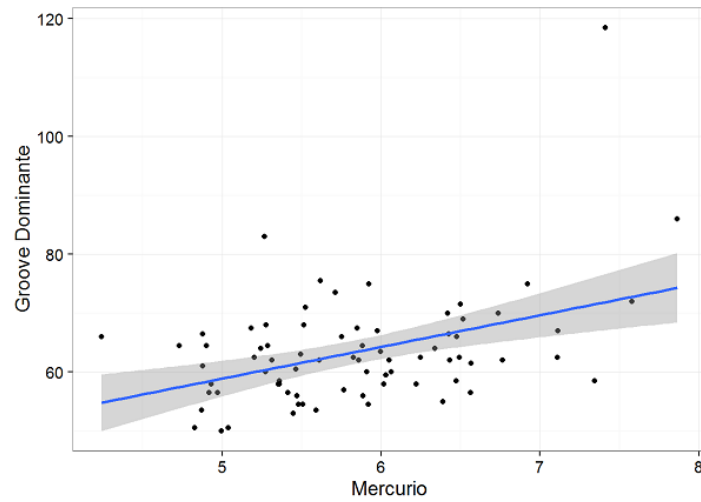


Tabla 9: Correlación del mercurio urinario y Finger Tapping

	<i>r</i>	valor de <i>p</i>
Finger Tapping D	-0.21	0.073
Finger Tapping ND	-0.20	0.086

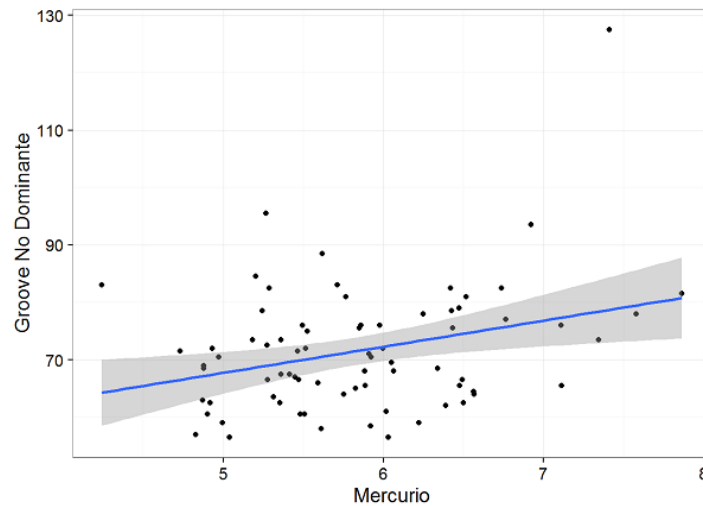
Finger Tapping D: mano dominante, Finger Tapping ND: mano no dominante.

Figura 4. Correlación entre mercurio urinario (log $\mu\text{g/g Cr}$) y la prueba de Groove Pegboard mano dominante.



$n: 78; r = 0.42, p = 0.001$

Figura 5. Correlación entre mercurio urinario (log $\mu\text{g/g Cr}$) y la prueba de Groove Pegboard mano no dominante.



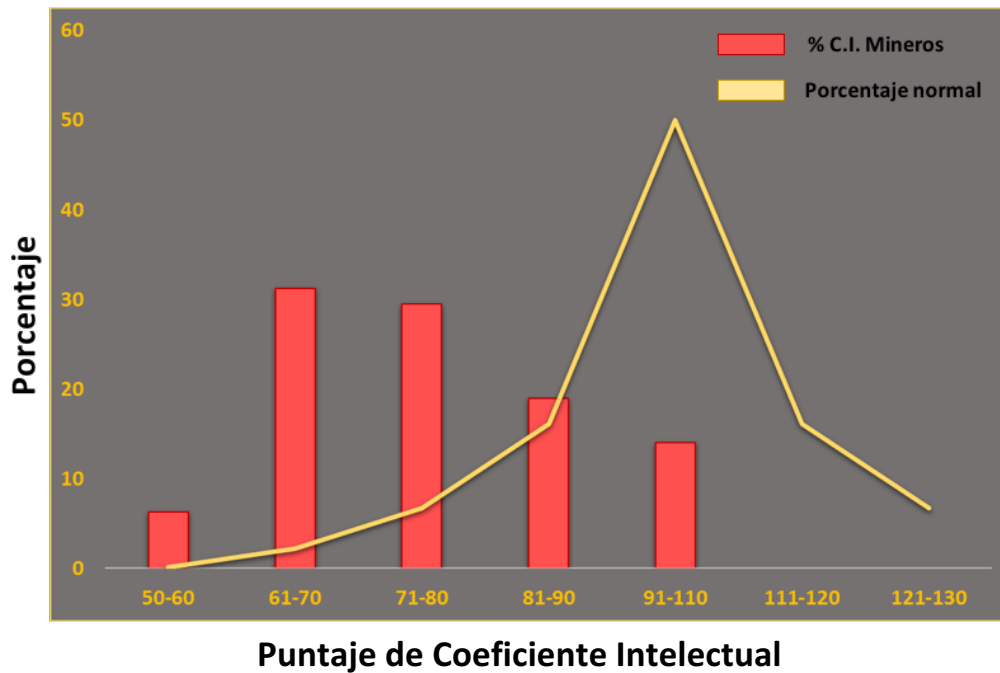
$n: 78; r = 0.31, p = 0.007$

Además de lo descrito, se evaluaron las correlaciones entre las distintas pruebas motoras. Se encontró significancia de la prueba de Luria con Finger Tapping mano dominante ($r = -0.4$; $p = 0.0002$) y Finger Tapping mano no dominante ($r = -0.39$; $p = 0.0004$). Significancia también entre Luria y Groove Pegboard para la mano dominante ($r = 0.23$; $p = 0.04$). Así como entre Finger Tapping y Groove dominante ($r = -0.26$; $p = 0.02$) y no dominante ($r = -0.27$; $p = 0.01$).

10.5. Resultados al aplicar la escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WASI)

Esta prueba refleja el funcionamiento global cognitivo de la persona. De acuerdo a la puntuación obtenida, los resultados pueden clasificarse en normal, bajo, inferior y muy bajo. En la Figura 6, puede observarse que la distribución del coeficiente intelectual (CI) de los mineros, está desplazada hacia la izquierda de la distribución normal de la población general. Se muestra también que el 50 % de la población tiene un CI catalogado como inferior o muy bajo y casi la tercera parte de los trabajadores estudiados presentan un CI menor a 70 puntos, que muchos autores refieren como discapacidad intelectual ⁽⁴⁹⁾.

Figura 6. Distribución de CI de los mineros de acuerdo a la prueba WASI



No se encontró correlación del WASI con la exposición al mercurio, pero sí entre la prueba de Luria con Wasi tanto para la habilidad ejecutiva ($r= -0.44$; $p=0.0004$), con la puntuación total ($r= -0.39$ y $p=0.002$), como para la habilidad verbal ($r= -0.27$; $p=0.03$).

10.6. Correlaciones entre la proteína S100B, la exposición a metales y las pruebas de función neurocognitiva.

En la Tabla 10 se muestra las correlaciones significativas de la PS100B con la exposición al mercurio, con la exposición al plomo y con la prueba de Finger Tapping con la mano dominante.

Tabla 10: Correlaciones de la PS100B con las variables del estudio

	<i>r</i>	valor de <i>p</i>
Mercurio (µg/g Cr)	0.26	0.021
Plomo (µg/dL)	-0.21	0.055
LNNB	0.01	0.917
WASI	0.09	0.462
WHV	-0.01	0.929
WHE	0.15	0.241
AT	0.07	0.511
Edad	0.05	0.606
Finger Tapping D	-0.29	0.011
Finger Tapping ND	-0.17	0.125
Groove Pegboard D	-0.02	0.860
Groove Pegboard ND	-0.01	0.883

PS100B: proteína S 100B, LNNB: Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska, WASI: Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (puntaje total), WHV: Habilidad Verbal, WHE: Habilidad Ejecutiva, AT: Antigüedad en el trabajo en meses, Finger Tapping D: dominante, Finger Tapping ND: no dominante, Groove Pegboard D: dominante, Groove Pegboard ND: no dominante.

10.7. Modelo de regresión

Se realizó un modelo estadístico para predecir los niveles séricos de proteína S100B basado en los niveles urinarios de mercurio, niveles séricos de plomo, antigüedad en el trabajo y edad de los mineros participantes:

$$\text{PS100B} \sim \text{Hg}_u + \text{Pb} + \text{AT} + \text{E}$$

Como se menciona en la sección de metodología, los valores de la proteína S100 B, el mercurio y el plomo se normalizaron con el logaritmo. Se evaluó la correlación entre las variables explicativas del modelo y su multicolinealidad, con la función **vif** del paquete **car** en RStudio®. Todas las variables fueron menores a 2 por lo que se incluyeron en el modelo; además se analizó la linealidad entre la variable de respuesta y las explicativas con el paquete **mgcv** y no fue necesario incluir transformaciones. Se eliminaron las variables no significativas, quedando como modelo final:

$$\text{PS100B} \sim \text{Hg}_u + \text{Pb}$$

R² ajustada: 11 % y valor de $p= 0.004$.

También se realizaron modelos estadísticos para predecir función neurocognitiva a través de las pruebas de LNNB y WASI basados en la proteína S100B, la antigüedad en el trabajo y la edad.

$$\text{FN (LNNB)} \sim \text{PS100B} + \text{AT} + \text{E}$$

$$\text{FN (WASI)} \sim \text{PS100B} + \text{AT} + \text{E}$$

No presentaron significancia para ninguna de las variables.

11. DISCUSIÓN

11.1. El Escenario

En este trabajo el escenario representa una exposición crónica principalmente a vapores de mercurio elemental o metálico.

La exposición crónica se refiere a que los mineros inhalan mercurio durante el trabajo, independientemente de la labor que desempeñan. La presencia de mercurio en el aire se debe bien a la quema del mineral en los hornos, o a la emisión del metal residual presente en los tubos de enfriamiento que se encuentran por doquier en la mina. Además, no puede descartarse la presencia de mercurio elemental en el suelo y aún en el residuo minero (material calcinado). Si bien, en suelo y en el mineral la mayor abundancia sería de mercurio inorgánico. Los mineros trabajan 8 horas al día de lunes a viernes y al menos de cuatro a seis horas los sábados.

11.2. Exposición a Mercurio

Debido a que los mineros están expuestos a mercurio elemental, en este trabajo se determinó mercurio en orina como biomarcador de exposición, ya que éste es el biomarcador recomendado por diversos organismos de salud ⁽³⁸⁾. Los resultados del presente trabajo documentados en la Tabla 4 nos indican la elevada exposición de los mineros de mercurio.

Para comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura para mineros artesanales, tuvimos que incluir el escenario de la minería artesanal del oro, ya que la mayoría de los datos publicados son de mineros que usan mercurio para el proceso de amalgamación de este metal precioso ⁽⁵⁰⁾. Así, por ejemplo, analizando una publicación de 26 estudios hechos en residentes, mineros, molineros, fundidores y refinadores de mercurio de diferentes áreas mineras de África, Asia y América Latina ⁽⁵¹⁾ Tabla 11, puede concluirse que la minería artesanal de mercurio (nuestro estudio) es de mayor riesgo que la minería artesanal del oro.

Tabla 11: Niveles de mercurio en residentes, mineros, molineros, fundidores y refinadores

Estudios	Residentes	Mineros	Molineros	Fundidores	Refinadores
Mediana µg/g creatinina					
Boese-O'Reilly et al. 2004 Zimbabwe	4.6 n: 21	16.8 n: 19		33.1 n: 121	
Bose-O'Reilly et al. 2010 Tanzania	0.4 n: 52		0.8 n: 34	3.6 n: 104	
Tomicic et al. 2011 Burkina Faso		12.4 n: 8	33.6 n: 33		180 n: 52
Drasch et al. 2001 Phillippines	4.0 n: 63		7.9 n: 102		
Bose-O'Reilly et al. 2010 Indonesia	2.8 n: 66		3.3 n: 30	5.3 n: 69	
Steckling et al. 2011 Mongolia	3.0 n: 92		7.2 n: 64		
Drake et al. 2001 Venezuela		45.3 n: 21			13.4 n: 4
Veiga et al. 2005 Venezuela		10.4 n: 33	105.3 n: 48		
Van Brussel et al. 2017 Qro, México					316

Como puede observarse en la Tabla 11, los niveles de mercurio varían según los estudios, países y el puesto de trabajo. Los mineros, molineros (que rompen el mineral y forman la amalgama de Hg-oro) y refinadores (que calientan el oro para extraer el mercurio residual) son los que tienen cifras de mercurio entre 5 y 9 veces por encima de los valores de referencia ⁽³⁸⁾. Sin embargo, estos valores son casi la mitad de los encontrados en nuestro estudio (último renglón en la Tabla 11).

Es sabido que la absorción del mercurio está influenciada por la edad ⁽⁷⁾, tal como demuestran nuestros resultados, hay una correlación positiva y significativa entre ambas variables. A diferencia de la edad, la concentración urinaria de mercurio no correlacionó con la antigüedad

en el trabajo y esto podría tener una explicación por el tipo de trabajo que realizan. Aunque hay jóvenes con mayor antigüedad, éstos están menos expuestos ya que principalmente trabajan de paleadores o costaleros sacando el mineral de la mina o bien, como perforistas dentro de la misma, a diferencia de los mayores que queman el mineral y por lo tanto están más expuestos a los vapores de mercurio.

Con respecto a los puestos de trabajo nosotros no encontramos diferencia en la concentración de Hg, esto probablemente debido a que, aunque por edades tengan trabajos que realizan con mayor frecuencia, como lo explicado anteriormente, a la mayoría de los trabajadores les pagan parte de su salario en mineral y lo queman. Tampoco encontramos diferencia en relación al tipo de máscara utilizada como protección contra los vapores de mercurio, ya que por mascarilla se refieren a un simple paliacate o pedazo de tela que se utiliza para cubrir boca y nariz. Protección que evidentemente es insuficiente.

Si bien los niveles urinarios de mercurio no son indicadores de la carga corporal total del metal en el individuo expuesto, si reflejan la exposición al metal ⁽⁷⁾. Debido a que el escenario implica exposición crónica, la concentración urinaria debe analizarse en el sentido de un balance entre la vida media del mercurio en el cuerpo humano que oscila entre 30 a 90 días con una media de 60, y la continua exposición al metal. En consecuencia, podemos utilizar como valor de referencia el sugerido por la ACGIH (del inglés American Conference of Governmental Industrial Hygienists) que es de 20 ug/g creatinina para exposición ocupacional crónica ⁽³⁸⁾.

¿Por qué 20 ug/g creatinina? Basados en diversos estudios epidemiológicos y toxicológicos, diferentes entidades internacionales como ACGIH ⁽³⁸⁾, la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) ⁽⁵²⁾ y la Agencia Federal de Medioambiente Alemana ⁽³⁶⁾, consideran que este valor representa la concentración por encima de la cual aumenta el riesgo de padecer efectos adversos a la salud humana, tales como los que muestran en la Tabla 12.

La ACGIH propone que a niveles urinarios de mercurio de 35 ug/g creatinina como los que dicta la Norma Oficial Mexicana 047 de la Secretaría de Salud ⁽⁵³⁾, hay efectos neurotóxicos irreversibles como pérdida de la memoria.

Tabla 12: Relación entre los niveles de mercurio urinario y efectos en salud

Relación entre la concentración de mercurio en orina y los efectos	
Concentración de mercurio en la orina (µg/L)	Signos y síntomas
< 20	. Ninguno
20 a 100	. Disminución de la reacción en las pruebas de conducción nerviosa, actividad de las ondas cerebrales y destrezas orales . Indicación temprana de temblor en las pruebas
100 a 500	. Irritabilidad, depresión, pérdida de memoria, pequeños temblores, otros trastornos del sistema nervioso . Signos tempranos de trastorno de la función renal
500 a 1000	. Inflamación renal . Hinchazón de las encías . Temblor y trastornos del sistema nervioso importantes

ATSDR ⁽⁵²⁾

Nuestros trabajadores están todos por arriba de 20 ug/g creatinina por lo que se infiere que ya tienen efectos neurológicos, razón por la que decidimos evaluarlos.

11.3. Efectos en Salud

Debido a los antecedentes, consideramos que el sistema nervioso central es el órgano blanco prioritario para el mercurio elemental, máxime si tomamos en cuenta que por vía nasal esta especie de mercurio es capaz de transportarse directamente al cerebro ⁽⁸⁾. Aunque, el tejido renal ocupa un muy cercano segundo lugar en importancia como tejido blanco.

En este contexto y tomando en cuenta los antecedentes, en el presente trabajo evaluamos la neurotoxicidad utilizando una batería de pruebas neuropsicológicas y profundizamos en el estudio de la integridad de la barrera hematoencefálica, a través del estudio de la proteína S100B.

Los resultados de nuestro trabajo reafirman la teoría de que el mercurio elemental afecta las funciones neurocognitivas, aún en ausencia de daño físico clínicamente evidente. Las pruebas aplicadas evalúan las funciones motoras más importantes Luria Nebraska (LNNB), velocidad motriz y destreza en la manipulación de objetos Finger Tapping Test (FTT) y la destreza manual y los movimientos motores finos de las manos Groove Pegboard Test (GPT).

Encontramos correlación positiva y significativa entre el mercurio urinario y el GPT dominante y No dominante y correlación negativa entre la proteína S100B y el FTT.

Durante este año (2017), Bose-O'Reilly S. et al. publicaron un estudio cuyo objetivo fue juntar y analizar datos de diferentes estudios para identificar los típicos signos y síntomas de la intoxicación crónica por mercurio ⁽⁵⁴⁾. En la Tabla 13 se comparan los valores de mercurio urinario. Se aplicaron pruebas neuropsicológicas que si bien, no son las mismas a las aplicadas en este estudio, evalúan los mismos aspectos.

Tabla 13: Comparación de valores de mercurio urinario

Variables	Grupos de estudio ¹ (n: 1252)				Camargo
	No expuestos	Exposición baja	Exposición media	Exposición alta	
Mercurio (µg/g Cr) Mediana	n: 208 0.20	n: 406 1.89 ***	n: 181 4.36 ***	n: 452 9.13 ***	n: 80 316.8

¹No expuestos o grupo control: personas que viven fuera de las áreas de minería, sin contacto con mercurio. Exposición baja: viven en áreas expuestas, pero no participan de las actividades mineras. Exposición media: trabajan con mercurio. Exposición alta: trabajan quemando la amalgama.

***: Expuestos vs. no expuestos p < 0.001.

Los datos obtenidos fueron analizados y se encontró diferencias significativas entre los grupos para la prueba de la caja de fósforos (matchbox test) y la prueba de golpeteo con lápiz (pencil tapping test). El grupo de alta exposición fue el que tuvo peor desempeño en las pruebas y con mayor diferencia significativa (p < 0.001).

Comparando estos resultados con los nuestros, podemos aportar evidencia de la afectación de las funciones psicológicas superiores tales como el lenguaje, el pensamiento y la memoria, entre otras, a causa de la exposición a mercurio. Estas funciones no están localizadas en una sola área del cerebro por lo que su afectación nos habla del compromiso de distintas regiones del sistema nervioso. Así como Luria evalúa la integridad de la vía motora, el GPT y el FTT evalúan la motricidad fina lo que incluye al cerebelo y los núcleos de la base. Los mineros de Camargo presentan alteraciones en todas las habilidades evaluadas con estas pruebas, lo que coincide con las conclusiones de Schutzmeier et al ⁽⁵⁰⁾.

Si bien, FTT y GPT sirven para determinar el grado de afectación de la motricidad fina, presentan algunas diferencias. El FTT sólo evalúa la habilidad motora de las extremidades superiores, mientras que el GPT tiene más asociación con la esfera cognitiva (memoria,

velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo y organización espacial) y velocidad de destreza motora fina ⁽⁵⁵⁾. Otra de las diferencias es la influencia de ciertas variables demográficas como edad, género y el nivel educativo, las cuales influyen significativamente en el FTT, pero no sobre el GPT, dónde solo influye la edad y el género. Teniendo en cuenta que el nivel educativo de los mineros es limitado, esto podría explicar por qué el porcentaje con baja puntuación en la prueba FTT fue tan alto (90 %), aunque no haya una asociación significativa con mercurio, es evidente que el grado de exposición produce afectación del sistema nervioso. Las variables género (todos hombres) y edad (18 a 45) fueron controladas.

Para puntos de cortes similares a los hallados en el FTT de los mineros de Camargo, la sensibilidad de la prueba para la mano dominante es de 57 %, lo que nos explica que hay un 47 % de trabajadores con exposición a mercurio y con la prueba normal ⁽⁵⁶⁾.

En conclusión, los resultados de este trabajo demuestran que el SNC siempre se ve afectado por la exposición a los vapores de mercurio. Para evidenciar el daño se pueden aplicar pruebas como las comentadas anteriormente, que ponen de manifiesto el compromiso del mismo, pero esto implica contar con personal especializado y capacitado en los servicios de salud cercanos a zonas mineras, lo cual no corresponde a la realidad.

Es por ello que creemos que en estos escenarios la evaluación del riesgo en salud se ve beneficiada por el uso de un marcador de neurotoxicidad, como la proteína S100B.

Antes de discutir los resultados acerca de la proteína es necesario comentar una limitante de este estudio que es el no tener población control. Esto debido a las características de las comunidades cercanas (todas mineras) y de las condiciones poco accesibles.

Como se observa en los resultados existe una correlación significativa entre la proteína S100B y el mercurio. Como parte de la calibración del método para cuantificar la proteína fue necesario contar con muestras de pacientes con patología del SNC y personas sanas, comparando los valores se ve un aumento gradual de la proteína donde las personas sanas presentan los valores más bajos, los mineros valores intermedios y los pacientes los más altos.

Esto apoya la teoría de que la proteína es un marcador de neurotoxicidad pero también de que al encontrarse en suero hay un aumento de la permeabilidad de la barrera hemoencefálica.

Con respecto a la relación de la proteína con el plomo, la proteína calmodulina es calcio dependiente e interactúa con el plomo produciéndole cambios en la conformación ya que el plomo tiene esferas de coordinación holodireccinales ⁽⁵⁷⁾. La proteína S100B también es calcio

dependiente y al tener contacto con el plomo cambia su conformación estructural por lo que los anticuerpos del kit de Elisa podrían no reconocerla, lo que explicaría la correlación negativa entre ambos.

Del modelo de regresión postulado, estas dos variables comentadas anteriormente, mercurio y plomo, son la que presentaron significancia con respecto al nivel de la proteína.

Sabemos que la afectación de la esfera cognitiva es multifactorial, los metales pesados representan sólo una parte de los riesgos ambientales. La desnutrición, la anemia crónica en etapas tempranas, el IQ de la madre, entre otros, son factores no evaluados en el presente estudio pero que han demostrado ser influyentes ⁽⁴⁸⁾.

Existe evidencia suficiente que demuestra que la exposición a plomo a bajas concentraciones (5 µg/dL) por largos períodos de tiempo, puede dañar el desempeño cognitivo en los adultos ⁽⁴⁸⁾, ejerciendo un efecto aditivo, aunque se contraponga a nuestros resultados. Esto podría deberse a que la exposición pudo haber sido en etapas muy tempranas de la vida, como la intrauterina o primera infancia. Y explicaría que una tercera parte de los mineros tengan un coeficiente intelectual bajo sin correlación con los metales analizados.

11.4. Carga de Enfermedad

La carga de enfermedad son estimaciones de morbilidad y mortalidad en las poblaciones. Permite saber de forma comparativa la pérdida del estado de salud para diferentes patologías y riesgos, según distintas variables (persona, tiempo, lugar) ⁽⁵⁸⁾.

Conocer la carga total de enfermedad atribuida a la exposición a vapores de mercurio es difícil debido a la gran informalidad que existe en la minería artesanal. Este año, Steckling et al. publicaron un estudio donde estimaron la prevalencia de intoxicación ocupacional por mercurio y los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) atribuibles a ello, entre los mineros artesanales de oro de diferentes países de los que se dispone de datos. El rango estimado a nivel mundial fue de 1.22 a 2.39 millones de DALYs ⁽⁵⁹⁾.

Para contextualizar este valor, hacemos notar que un estudio sobre la Carga Mundial de Enfermedad (Global Burden Disease) para 315 enfermedades, arrojó como resultados: 2.86 millones de DALYs para infecciones respiratorias superiores; 2.26 millones de DALYs para cefalea tipo tensional y 2.05 millones de DALYs para enfermedad de Parkinson, cifras comparables al valor máximo del rango para intoxicación crónica con mercurio. No obstante,

estas enfermedades reciben mayor atención por parte de los servicios de salud y mayor presupuesto para mitigarlas.

11.5. Elementos de Intervención

Por ocupación precaria entendemos al conjunto de trabajadores que laboran en condiciones de informalidad y a los que en el sector formal ganan menos de dos salarios mínimos. Bajo este concepto, la ocupación precaria en México representa al 71% de la población económicamente activa. En este grupo de trabajadores precarios, abundan los menos calificados y por supuesto, los que se encuentran en el sector de mayor pobreza en nuestro país. Por lo tanto, no resulta extraño el que el 83% de los trabajadores precarios carezcan de acceso a los servicios de salud. Es más, la mayoría del restante 17% que, si tiene acceso a los servicios de salud, lo tienen a través del seguro popular, el cual carece de un área de servicios en materia de salud ocupacional.

Estas cifras son alarmantes; pero más grave aún, es la poca visibilidad que tiene la precariedad laboral como factor de riesgo para la exposición a sustancias químicas de alta toxicidad; en rellenos sanitarios (pepenadores), en los campos agrícolas, como pintores, en el sector minero, en el sector industrial (por ejemplo, en las estaciones y confinamientos de residuos peligrosos), en las ladrilleras, en las gasolineras, e inclusive en el trabajo doméstico (exposición a humo de leña).

Puede concluirse entonces, que la mayoría de los mexicanos no cuentan con un trabajo decente de acuerdo a la definición de la Organización Internacional del Trabajo (OIT); no por el salario, pero tampoco por la seguridad en el ambiente laboral. En consecuencia, una urgencia en materia de salud pública es el establecer un programa de salud ocupacional para el trabajador en condiciones de precariedad. De aquí la justificación de crear el programa de Salud en el Trabajo para Ocupaciones Precarias (STOP).

STOP plantea cinco fases de estudio bajo el esquema ASIST: i) Análisis del Área de Trabajo. ii) Salud del Trabajador. iii) Instalación de Programas para Reducir el Riesgo Ocupacional. iv) Soluciones y Alternativas. v) Trabajo Decente.

i) La evaluación ambiental del área de trabajo, implica definir los niveles de los contaminantes críticos en las principales rutas de exposición. No nos limitamos al área laboral. Por ejemplo, en una zona ladrillera, los trabajadores estaban expuestos a los humos del horno ladrillero, pero también al arsénico y al flúor presentes de manera natural en el acuífero fuente de su

agua potable. Por consiguiente, bajo STOP, monitorearemos aire, agua, suelo, polvo y otros medios, en ambientes ocupacionales y ambientales de las zonas mineras.

ii) La salud del trabajador en nuestro esquema implica la evaluación en toxicología clínica, el análisis detallado de signos y síntomas; pero, además, con el apoyo de nuestros laboratorios, efectuamos estudios para cuantificar biomarcadores de exposición y de efectos biológicos tempranos. Los estudios nos demostraron la urgencia de realizar estudios sobre daño renal.

iii) Con los resultados de estas dos fases, se diseñan las propuestas de intervención, que pueden contar con medidas para controlar las fuentes contaminantes, pero también medidas de capacitación, de higiene y de protección laborales. Esta fase requiere de la intervención de las autoridades de salud y de trabajo, que a través del Comité Minamata de México ya fueron notificadas. Estamos en espera de su respuesta.

iv) En cuanto a la cuarta etapa, queda clara la necesidad de buscar alternativas laborales para la región. Por un lado, por la evidente toxicidad que implica el actual esquema de explotación de las minas de mercurio; y por el otro, que ante la entrada en vigor del Convenio de Minamata el próximo mes de agosto, México deberá clausurar las minas de mercurio.

v) Finalmente, la quinta fase de STOP es buscar el trabajo decente con todas las definiciones que la OIT le da. Iremos desde la vigilancia epidemiológica para los expuestos a mercurio, buscando instalar brigadas de vigilancia y contingencia, que estén conectadas por vía telefónica y esperamos en un futuro, por internet, con el Centro de Información y Atención Toxicológica, que ya operamos dentro de las instalaciones del Hospital Central de San Luis Potosí. Hasta la capacitación y el seguimiento de los trabajadores o ex-mineros para que alcancen nuevos beneficios en sus siguientes oportunidades laborales. Al respecto, en colaboración con la UAQ estamos diseñando esquemas educativos para la región, e inclusive ya se logró el apoyo para la creación de un nuevo campus de esta Universidad en la región, con dos sedes: Pinal de Amoles y Peñamiller.

Este trabajo ha servido, sobre todo, para visualizar la miseria ambiental en la que trabajan los mineros precarios en las minas de mercurio. Lo seguiremos haciendo hasta lograr la transformación y una mejor salud para todos.

12. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Las limitaciones ya fueron discutidas para cada fase del estudio a lo largo del documento y en cuanto a las perspectivas, nuestro grupo iniciará el programa STOP en las comunidades mineras de mercurio.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. The World Bank. Artisanal and small-scale mining [en línea]. Washington, DC: World Bank; 2013 [Consulta 08 Mar 2015] Disponible en: <http://www.worldbank.org/en/topic/extractiveindustries/brief/artisanal-and-small-scale-mining>.
2. International Labour Office (ILO). Facts on small-scale mining [en línea]. Ginebra, Suiza: International Labour Office; 2003 [Consulta 08 Mar 2015]. Disponible en: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/dcomm/documents/publication/wcms_067582.pdf.
3. Cordy P, Veiga MM, Salih I, Al-Saadi S, Console S, García O, et al. Mercury contamination from artisanal gold mining in Antioquia, Colombia: The world's highest per capita mercury pollution. *Sci Total Environ*. 2011 Dec 1;410-411:154-60.
4. UNEP. Analysis of formalization approaches in the artisanal and small-scale gold mining sector based on experiences in Ecuador, Mongolia, Peru, Tanzania and Uganda: Peru Case Study [en línea]. Ginebra, Suiza: United Nations Environment Programme; 2012 [Consulta 01 abr 2015] Disponible en: http://web.unep.org/chemicalsandwaste/Portals/9/Mercury/Documents/ASGM/Formalization_ARM/Formalization%20Document%20Final%20June%202012.pdf.
5. Castro Díaz J. Evaluación de los suministros de mercurio primario y secundario en México [en línea]. Comisión para la Cooperación Ambiental; 2013 [Consulta 01 Abr 2015]. Disponible en: <http://www3.cec.org/islandora/es/item/11208-assessment-primary-and-secondary-mercury-supplies-in-mexico-es.pdf>.
6. UNEP. Minamata Convention on Mercury [en línea]. Ginebra, Suiza: United Nations Environment Programme; 2015 [Consulta 03 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.mercuryconvention.org/>.
7. ATSDR. Toxicological Profile for Mercury [en línea]. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Public Health Service; March 1999 [Consulta 08 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=115&tid=24>.
8. Henriksson J, Tjälve H. Uptake of Inorganic Mercury in the Olfactory Bulbs via Olfactory Pathways in Rats. *Environ Res*. 1998 May;77(2):130-40.
9. Park JD, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *J Prev Med Public Health*. 2012 Nov;45(6):344-52.
10. HSDB. Poisindex. 1999 [Consulta 23 Abr 2015]. Disponible en: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
11. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965 Jun 9;19(6):739-44.

12. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003 Apr 15;60(6):540-51.
13. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001 Feb;33(2):131-42.
14. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008 Oct-Dic;12(4):198-204.
15. Steiner J, Bernstein HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci.* 2007 Jan 2;8:2.
16. Gonçalves CA, Leite MC, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem.* 2008 Jul;41(10-11): 755-63.
17. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Oct 1;322(4):1111-22.
18. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 May 1;88(9):3554-8.
19. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard JF, Zarychanski R, et al. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Apr 4;346:f1757.
20. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock.* 2006 May;25(5):446-53.
21. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003 Apr 15; 60 (6): 614-32.
22. Yardan T, Erenler AK, Baydin A, Aydin K, Cokluk C. Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *J Pak Med Assoc.* 2011 Mar;61(3):276-81.
23. Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, et al. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Jan;11(1):39-43.
24. Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P, Mueller K. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr Drug Targets.* 2013 Oct;14(11):1237-48.
25. Yılmaz FM, Yılmaz H, Tutkun E, Uysal S, Carman KB, Dilber C, et al. Serum biochemical markers of central nerve system damage in children with acute elemental mercury intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Jan;52(1):32-8.

26. Vicente E, Boer M, Leite M, Silva M, Tramontina F, Porciúncula L, et al. Cerebrospinal fluid S100B increases reversibly in neonates of methyl mercury-intoxicated pregnant rats. *Neurotoxicology*. 2004 Sep;25(5):771-7.
27. Ide T, Kamijo Y, Ide A, Yoshimura K, Nishikawa T, Soma K, et al. Elevated S100B level in cerebrospinal fluid could predict poor outcome of carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*. 2012 Jan;30(1):222-5.
28. Yardan T, Cevik Y, Donderici O, Kavalci C, Yilmaz FM, Yilmaz G, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*. 2009 Sep;27(7):838-42.
29. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders: DSM-V*. 5^a ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013. 996 p.
30. Anger WK. Neurobehavioural tests and systems to assess neurotoxic exposures in the workplace and community. *Occup Environ Med*. 2003 Jul; 60(7):531-538.
31. Amler RW, Anger, WK, Sizemore OJ. *Adult environmental neurobehavioral test battery*. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), US Department of Health and Human Services; 1995. 360 p.
32. Young T, Myers JE, Thompson ML. The nervous system effects of occupational exposure to manganese – measured as respirable dust – in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology*. 2005 Dic;26(6):993-1000.
33. Myers JE, WaterNaude J, Fourie M, Abie Zogoe HB, Naik I, Theodorou P, et al. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology*. 2003 Ago;24(4-5):649-56.
34. Norma Oficial Mexicana NOM-147-SEMARNAT/SSA1-2004. Que establece criterios para determinar las concentraciones de remediación de suelos contaminados por arsénico, bario, berilio, cadmio, cromo hexavalente, mercurio, níquel, plata, plomo, selenio, talio y/o vanadio. *Diario Oficial de la Federación*. 2007 Mar 2.
35. Camacho A, Van Brussel E, Carrizales L, Flores-Ramírez R, Verduzco B, Huerta SR, et al. Mercury Mining in Mexico: I. Community Engagement to Improve Health Outcomes from Artisanal Mining. *Ann Glob Health*. 2016 Jan-Feb;82(1):149-55.
36. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2007 May;210(3-4):373–382.
37. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Health Assessment and Consultation. *Mercury Exposure Investigation Using Serial Urine Testing and Medical Records Review* [en línea]. Atlanta, Georgia: New Jersey Department of Health and Senior Services;

2007. [Consulta: 08 Ago 2015]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/hac/pha/kiddiekollege/kiddiekollegehc061307.pdf>
38. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Mercury, Elemental [en línea]; 2013 [Consulta 08 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.acgih.org/>
 39. Alder L, Hill A, Holland PT, Lantos J, Lee SM, MacNeil JD, et al. Guidelines for single-laboratory validation of analytical methods for trace-level concentrations of organic chemicals. En: Fajgelj A, Ambrus A. Principles and practices of method validation. Cambridge, UK: Ed: Royal Society of Chemistry; 2000. 305 p.
 40. Golden CJ. Luria–Nebraska Neuropsychological Battery. Los Ángeles: Western Psychological Services; 1980.
 41. Golden JC, Hammeke TA, y Purisch AD. Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: forms I and II. Los Angeles: Western Psychological Services; 1986.
 42. Christensen AL. El diagnóstico neuropsicológico de Luria. Madrid. Visor; 1988.
 43. Deutsch Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. Neuropsychological Assessment. 5ª ed. New York: Oxford University Press; 2013. 2006 p.
 44. Wechsler D. WAIS-IV Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación. 3ª ed. México: Manual Moderno; 2014.
 45. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 1996 Dec;49(12):1373–9.
 46. AMM. Asamblea Médica Mundial [en línea]. Ferney-Voltaire, Francia: Asociación Médica Mundial; 2015 [Consulta 29 Ago 2015]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/>
 47. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación. 2013 ene 04.
 48. Liu J, Lewis G. Environmental Toxicity and Poor Cognitive Outcomes in Children and Adults. J Environ Health. 2014 Jan-Feb;76(6):130–138.
 49. Herrnstein R, Murray C. The Bell Curve. Intelligence and Class Structure in American Life. New York: The Free Press; 1994. 845 p.
 50. Schutzmeier P, Berger U, Bose-O'Reilly S. Gold Mining in Ecuador: A Cross-Sectional Assessment of Mercury in Urine and Medical Symptoms in Miners from Portovelo/Zaruma. Int J Environ Res Public Health. 2016 Dec 30;14(1). pii: E34.

51. Kristensen AK, Thomsen JF, Mikkelsen S. A review of mercury exposure among artisanal small-scale gold miners in developing countries. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014 Aug;87(6):579-90.
52. ATSDR. Evaluación de la exposición al mercurio: información para profesionales sanitarios [en línea] 2009 [Consulta 26 Jun 2017]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/mercury/docs/physician_hg_flier_es.pdf
53. Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011. Salud ambiental-índice biológico de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas. *Diario Oficial de la Federación*. 2012 Jun 6.
54. Bose-O'Reilly S, Bernaudat L, Siebert U, Roeder G, Nowak D, Drasch G. Signs and Symptoms of Mercury-Exposed Gold Miners. *Int J Occup Med Environ Health*. 2017;30(2):249–269.
55. Ashendorf L, Vanderslice-Barr JL, McCaffrey RJ. Motor tests and cognition in healthy older adults. *Appl Neuropsychol*. 2009 Jul;16(3):171-6.
56. Arnold G, Boone KB, Lu P, Dean A, Wen J, Nitch S, et al. Sensitivity and specificity of finger tapping test scores for the detection of suspect effort. *Clin Neuropsychol*. 2005 Feb;19(1):105-20.
57. Lewit-Bentley A, Réty S. EF-hand calcium-binding proteins. *Curr Opin Struct Biol*. 2000 Dec;10(6):637–643.
58. Institute for Health Metrics and Evaluation [en línea]. Seattle, US: University of Washington; 2017 [Consulta 28 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/>
59. Steckling N, Tobollik M, Plass D, Hornberg C, Ericson B, Fuller R, et. al. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining. *Ann Glob Health*. 2017 Mar - Apr;83(2):234-247.

Anexo 1

Descripción de la técnica de medición de la proteína S100B con Human S100B ELISA KIT 96-Well Plate. Abnova®.

Uso previsto:

S100B es una proteína que se une al calcio, producida principalmente por los astrocitos del sistema nervioso central. Aunque el mecanismo de secreción es desconocido, parece estar afectado por estrés oxidativo. Los altos niveles de S100B se consideran un biomarcador que podría indicar daño o disfunción del sistema nervioso central.

Este kit es sólo para fines de investigación.

Este kit requiere 50 µL de volumen de muestra.

Principios del ensayo:

Este ensayo es un sándwich ELISA basado, secuencialmente, en: 1) captura de moléculas de S100B de las muestras a los pocillos de una placa de microtitulación recubierta por una cantidad de anticuerpo monoclonal anti-S100B, 2) lavado de los materiales no unidos de las muestras, 3) unión de un anticuerpo policlonal biotinilado anti-S100B a las moléculas capturadas, 4) lavado de los materiales no unidos de las muestras, 5) conjugación de peroxidasa con los anticuerpos biotinilados inmovilizados, 6) lavado de conjugados de enzima libre, 7) cuantificación de los conjugados anticuerpo-enzima inmovilizada mediante el control de la actividad de peroxidasa en presencia de sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina. La actividad enzimática se mide por espectrofotometría por el incremento de la absorbancia a 450 nm, corregida de la absorbancia a 590 nm, después de la acidificación de los productos formados. Dado que el aumento en la absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de S100B capturada en la muestra desconocida, esta última se puede derivar por interpolación a partir de una curva de referencia generada en el mismo ensayo con los patrones de referencia de concentraciones conocidas de S100B.

Interpretación:

El rango aproximado de detección de este ensayo es de 2.7 pg/mL a 2000 pg/mL de S100B en 50 µL de muestra. Cualquier resultado superior a 2000 pg/mL en 50 µL de muestra debe diluirse y repetirse.

El par de anticuerpos utilizados en este ensayo mide S100B humano y no tiene reactividad cruzada con S100A1, S100A6 y S100A13.

Anexo 2

Descripción de la técnica de medición de mercurio en orina.

Para el análisis de Hg, se recogerá como muestra la primera de orina de la mañana, aproximadamente 100 ml en frascos de polietileno y se almacenarán a 4 °C hasta su análisis. A continuación, se digieren 5 ml de la muestra con 3 ml de ácido nítrico concentrado en un horno microondas (MARS 6), posteriormente las muestras se oxidan con permanganato de potasio 5%. El Hg total se medirá por espectrometría de absorción atómica por técnica de vapor frío (Perkin Elmer AAnalyst 100 Espectrómetro de Absorción Atómica). El límite de cuantificación para el análisis de Hg total es de 0,5 µg/L. Como control de calidad interno el procedimiento de digestión para el análisis de Hg total en orina se verificará utilizando el material de referencia, control de orina ClinCheck, D-80992 Munich Alemania. El porcentaje de recuperación es del 98%. Por último, los niveles de Hg la orina se ajustará por creatinina.

Anexo 3

Descripción de la técnica de medición de arsénico en orina.

Digestión ácida en placas de calentamiento:

Para este análisis es necesario recolectar la primera orina de la mañana en un recipiente de polipropileno lavado previamente con ácido nítrico (HNO_3) al 10% y enjuagado con agua desionizada.

La muestra debe recibir un tratamiento para eliminar la materia orgánica presente, esto se realiza adicionando a 5 mL de orina contenida en un vaso de precipitado, 3 mL de HNO_3 concentrado y 0.5 mL de ácido perclórico (HClO_4), se cubre con un vidrio de reloj (previamente etiquetado) y se coloca sobre una placa de calentamiento a temperatura baja durante 15 minutos y después se aumenta la temperatura hasta alcanzar los 80°C dejando a reflujo la muestra. Al término de la digestión se retira el vidrio de reloj, llevando la muestra a sequedad. El precipitado contenido en el vaso se resuspende en un volumen de 10 mL de ácido clorhídrico (HCl) 3%, según el método de Cox (1); todo el procedimiento se realiza por duplicado.

Curva de calibración:

Concentración del estándar (ppb)	Vol. del stock As (1 ppm) (μL)	Digestión en placa de calentamiento	Volumen Resuspendido (mL)	Alícuota para reducción (mL)	Solución Reductora (mL)	Volumen de HCl (mL)	Calentar a 80°C 5 min	Vol. final cbp 10 mL.(Agua)	Leer en AA
0.0	0		10	1	2	1		6	
0.5	50		10	1	2	1		6	
1.0	100		10	1	2	1		6	
5.0	500		10	1	2	1		6	
10.0	1000		10	1	2	1		6	
20.0	2000		10	1	2	1		6	

Los estándares se someten al mismo proceso de digestión que se realiza para la muestra.

Determinación de arsénico por generación de hidruros:

Para la determinación de la concentración de arsénico en orina después de la digestión en parrilla u horno microondas (respectivamente) de ambas matrices se lleva a cabo un reducción de As^{+5} a As^{+3} . La cuantificación se realizará en un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer AAnalyst 100.

Condiciones:

Longitud de onda (nm)	193.7
Slit	0.7
Lámpara	EDL
Energía de la lámpara (mA)	380
Gases	Argón
Modo de señal	Altura de pico

Reactivos:

Solución Reductora: yoduro de potasio 10% y ácido ascórbico al 5%.

Borohidruro de sodio 0.5% en hidróxido de sodio 0.5%.

Ácido clorhídrico 10%.

Procedimiento para la reducción de As^{+5} a As^{+3} :

1.- Tomar 1 mL del digerido resuspendido, adicionar 2 mL de la solución reductora (yoduro de potasio-ácido ascórbico) y 1 mL de HCL concentrado.

2.- Calentar a 80°C durante 5 minutos en baño seco.

3.- Enfriar, adicionar 6 mL de agua desionizada.

Agitar y colocar los tubos en el FIAS 100 el cual consta de una bomba que toma y mezcla la muestra, borohidruro y ácido clorhídrico en la cámara de reacción produciéndose la arsina.

4.- Leer en el Espectrofotómetro de Absorción Atómica Fias AAnalyst 100.

5.- Se interpolan las absorbancias de las muestras de orina en la curva de calibración y se obtiene la concentración de arsénico, se corrige el volumen de orina digerida y se elimina el factor de dilución para reportarse los resultados. La concentración de As en orina se debe corregir por creatinina.

6.- Reportar como:

Arsénico en orina: $\mu\text{g/g Cr}$.

El límite de cuantificación para el análisis de As es de 2 $\mu\text{g/L}$.

Control de calidad:

ClinCheck Urine Control, D-80992 Munich Germany.

Bibliografía:

1.- Cox DH. Arsine Evolution-Electrothermal Atomic Absorption Method for the Determination of Nanogram Levels of Total Arsenic in Urine and Water. 1980. Journal of Analytical Toxicology, 4, 207-211.

Anexo 4

Descripción de la técnica de medición de 1-OHP en orina.

1-OHP se cuantificará siguiendo el método descrito por Jongeneelen et al (1) y Kuusimaki et al (2). Cada muestra (10 mL) se mezcla con tampón de acetato sódico (10 mL, 0,2 mol/L, pH 5,0), se agrega 30 µL de enzima γ -glucuronidasa/arilsulfatasa y la muestra se incuba a 37° C durante 12 h. El analito se extrae por fase sólida con cartuchos C-18 diluido con metanol (1%) en ácido acético. El material es luego concentrado con nitrógeno en 1 mL. El material concentrado es filtrado a través de un filtro de polivinil floruro (13 mm, 0.45 µm, Millex Durapore, Millipore, Bedford, Mass., USA), y una alícuota se transfiere a viales silanizados. Luego, se realizan los análisis por HPLC (HP1100, Agilent Technologies) usando un detector de fluorescencia (G1321A). La primera columna es Zorbax SB-C18, y la columna un Zorbax Eclipse XDB-C18. Se ajusta la temperatura de la columna a 40° C, Xow se ajustó a 1 mL/min y el volumen de inyección es de 20 µL. El eluyente es 88:12 de metanol: agua y 1% de ácido ascórbico. Los datos recogidos son procesados con el software HP ChemStation. Las concentraciones de 1-OHP urinaria se ajustan por creatinina urinaria. La creatinina urinaria se determina por el método colorimétrico de JaVe, Bonsnes (3). Bajo nuestras condiciones, los límites de detección y cuantificación del método son de 1.0 y 3,6 nmol/L, respectivamente. El control de calidad se realiza con estándares certificados: IRIS Clin Cal (Múnich, Alemania) 50013, 8867 y 50014 (9,1 y 15,6 32,5 nmol/L 1-OHP), de acuerdo al método la recuperación es del 99%.

Bibliografía:

- 1.- Jongeneelen FJ, Anzion RB, Henderson PT. Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. 1987. *Journal of Chromatography* 413, 227–232.
- 2.- Kuusimaki L, Peltonen Y, Mutanen P, Peltonen K, Savela K. Urinary hydroxy-metabolites of naphthalene, phenanthrene and pyrene as markers of exposure to diesel exhaust. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77 (1): 23-30.
- 3.- Bonsnes, R.W. and Taussky H.H. On colorimetric determination of creatinine by Jaffe reaction. 1945. *T. Biol. Chem.*, 158: 581.

Anexo 5

Descripción de la técnica de medición de plomo en sangre.

Cuantificación de plomo en sangre en horno de grafito:

Método

descrito por Subramanian (1).

Muestras de Sangre:

Se tomará la muestra de sangre, en condiciones de ayuno por punción venosa. Las muestras de sangre se colectan en tubos vacutainer libres de plomo, con EDTA como anticoagulante, se mantendrán a 4º C hasta su análisis. El plomo en sangre se determina por espectrofotometría de absorción atómica en el equipo Perkin Elmer modelo PinAAcle™ 900T con horno de grafito.

Reactivos:

Solución tritón-modificador

Tritón-X 100 0.5%

Fosfato de amonio 0.5%

0.2%

HNO₃

Procedimiento:

Se agita en vortex la sangre completa. Luego diluirla (1/5), esto se realiza tomando 100 µl de la sangre y se coloca en una cubita y se adicionan 400 µL tritón-modificador, colocar en el automuestreador el cual toma 20 µL de esta solución, los coloca en el tubo de grafito y se lleva a cabo el programa para la lectura de la absorbancia.

Programa del Horno de Grafito:

Paso Num.	Temperatura (°C)	Tiempo (seg) Rampa	Tiempo (seg) Hold
1	110	1	30
2	130	15	30
3	850	10	20
4	1600	0	5
5	2450	1	3

Condiciones:

Longitud de onda (nm)	283.3
Slit (nm)	0.7
Lámpara	Cátodo hueco
Energía (mA)	56.0
Gas utilizado	Argón
Modo de señal	Altura de pico
Tubo de grafito	Pirocubierto con plataforma integrada

Curva de Calibración:

La curva se realizó de la siguiente manera:

Concentración del estándar (ppb)	Vol. del stock de 1 ppm de Pb (μ L)	Vol. solución tritón-modificador (mL)	Volumen final (mL)
0	0	10	10
10	100	9.9	10
20	200	9.8	10
40	400	9.6	10
80	800	9.2	10

El límite de detección es de 0.1 μ g/dL.

Control de Calidad:

ClinChek, Whole Blood Control lyophilised (Germany).

Bibliografía:

1.- Subramanian KS. Determination of lead in blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry. A critique. Science of The Total Environment 1989; 89: 237-250.

Anexo 6

Pruebas para la evaluación de las funciones neurocognitivas.

Batería Neuropsicológica de Luria-Nebraska (LNNB): Esta prueba evalúa las funciones motoras más importantes. Dentro de las ventajas que presenta, es una prueba completa, económica, breve, lleva alrededor de una hora la aplicación y se puede aplicar independientemente del nivel de escolaridad. Según Golden et al. es un instrumento adecuadamente validado para población preadolescente, adolescente y adulta. Sin embargo, existen desventajas como la necesidad de capacitación para su aplicación e interpretación. Los resultados se presentan por porcentaje de afectación, es decir, qué tanto porcentaje de cada función específica, y en general está afectada. Las funciones específicas son:

Motricidad Fina: Coordinación de movimientos precisos y finos.

Cinestesia Del Movimiento: Percepción del propio cuerpo, de sus movimientos, sensaciones y equilibrio.

Organización Viso Espacial del movimiento: Planificación, visualización y organización de los movimientos.

Espacio Corporal: Orientar y dirigir los movimientos del cuerpo en el espacio.

Organización Dinámica del acto motor: Organización de los movimientos de acuerdo a una secuencia y coordinación de los mismos.

Praxis Ideo Motora: Evocar movimientos de acuerdo a los conocimientos que se tienen sobre cómo se realizan.

Praxis Oral: Realizar movimientos de acuerdo a indicaciones realizadas solamente de manera oral.

Praxis Constructiva gráfica (orden): Realizar una actividad motriz (en este caso el dibujo de una figura geométrica) de acuerdo a unas indicaciones específicas.

Praxis Constructiva gráfica (copia): Realizar una actividad motriz (en este caso el dibujo de una figura geométrica) a partir de otra figura ya establecida, es decir, copiarla.

Regulación Verbal del movimiento: Coordinación de movimientos de acuerdo a indicaciones precisas y siguiendo las secuencias implícitas y explícitas.

Tiempo De Respuesta: En algunas de las actividades se tomó en cuenta el tiempo de realización, entre menor tiempo de realización mejor puntuación.

Total: Resultado global que se obtiene a partir de los porcentajes de cada una de las funciones específicas.

Bibliografía:

1.- Golden C J, Hammeke TA, y Purisch AD. Manual for the Luria–Nebraska Neuropsychological Battery. Los Ángeles: Western Psychological Services; 1980.

Escala de Funciones Motoras

Luria Test.

(Traducción: Npsic. David Hdz)

Nombre: _____ Fecha de examen _____
Día Mes Año

Sexo: _____ Raza: _____ Grado: _____ Fecha de nacimiento _____
Día Mes Año

Escuela: _____ Edad: _____

Profesor: _____ Examinador: _____

Información Referencial

Pregunta Referencial: _____

Problemas actuales / síntomas: _____

Observaciones conductuales: _____


Características de la Evaluación.

<i>Rapport</i>	<i>Cooperación</i>	<i>Esfuerzo en el examen</i>
_____ Excelente	_____ Excelente	_____ Excelente
_____ Bien	_____ Adecuado	_____ Adecuado
_____ Regular	_____ Resistente	_____ Regular
_____ Mal	_____ Desobediente	_____ Mal

Notas Adicionales: _____

Reactivo	Descripción	Puntaje	Puntuación.		
1	Toque secuencial pulgar-dedos; No. de toques con la mano derecha en 10 seg. _____	0 = > 6 1 = 5-6 2 = < 5	0	1	2
2	Toque secuencial pulgar-dedos; No. de toques con la mano izquierda en 10 seg. _____	0 = > 8 1 = 5-8 2 = < 5	0	1	2
3	Juntar y separar alternadamente los dedos extendidos; No. de veces con mano la mano derecha en 10 seg. _____	0 = > 12 1 = 7-12 2 = < 7	0	1	2
4	Juntar y separar alternadamente los dedos extendidos; No. de veces con mano izquierda en 10 seg. _____	0 = > 15 1 = 8-15 2 = < 8	0	1	2
Para algunos de los próximos ítems, voy a vendarte los ojos y a colocar tu mano de una determinada forma. Cuando yo termine, quiero que pongas de nuevo tu mano en esa misma posición.					
5	Tocar el pulgar derecho con el dedo meñique durante 2 seg., luego separar	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
6	Tocar el pulgar izquierdo con el dedo meñique durante 2 seg., luego separar	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
Una vez más voy a colocar tu mano de una determinada forma. Sin embargo, deberás reproducir esta posición con tu otra mano. (Mano contralateral)					
7	Tocar el pulgar derecho con el dedo medio durante 2 seg.	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
8	Tocar el pulgar izquierdo con el dedo medio durante 2 seg.	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
[Quitar la venda] Voy a mostrarte algunos movimientos con mis manos. Quiero que los hagas exactamente igual que yo, utilizando la misma mano que yo.					
(En caso de fracaso: esa no es la mano correcta, utiliza la misma que yo).					
9	Mostrar: puño derecho bajo la barbilla	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
10	Mostrar: puño izquierdo bajo la barbilla	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
11	Mostrar: mano derecha vertical extendida, palma hacia la izquierda bajo la barbilla	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
12	Mostrar: mano izquierda vertical extendida, palma hacia la derecha bajo la barbilla	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2
13	Mostrar: mano derecha horizontal (palma abajo) tocando la palma de la mano izquierda vertical	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0		2

14	<i>Mostrar:</i> mano izquierda horizontal (palma abajo) tocando palma de la mano derecha vertical	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
15	<i>Mostrar:</i> levantar la mano derecha, palma afuera a la altura de la cabeza	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
16	<i>Mostrar:</i> levantar mano izquierda, palma afuera a la altura de la cabeza	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
17	<i>Mostrar:</i> mano derecha apuntando al ojo izquierdo	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
18	<i>Mostrar:</i> mano izquierda apuntando al ojo derecho	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
19	Con tu mano derecha, señala tu ojo derecho	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
20	Con la mano izquierda, toca tu oreja derecha	0 = Correcto 2 = Incorrecto	0	2
	Quiero que hagas lo que yo hago y que cambies la posición de tus dos manos como yo.			
21	Primero forme un puño con la mano derecha y al mismo tiempo extienda los dedos de la mano izquierda. A continuación, quiero que inviertas la posición de tus dos manos. Alterna la posición de una mano y otra, en flexibilidad, [Ejemplifique con sus manos frente al sujeto y permita que el sujeto practique]. Hazlo lo más rápido posible. # de secuencias en 10 seg. _____	0 = > 8 1 = 6-8 2 = < 6	0	1 2
	Golpea 2 veces con la mano derecha y una vez con la mano izquierda alternando una mano y otra ininterrumpidamente.			
22	[Ejemplifique con sus manos frente al sujeto y permita que el sujeto practique]. Hágalo lo más rápidamente posible, hasta que te diga que te detengas # de secuencias en 10 seg. _____	0 = > 8 1 = 7-8 2 = < 7	0	1 2
	Ahora golpea 2 veces con la mano izquierda y una vez con la mano derecha alternando una mano y otra ininterrumpidamente.			
23	[Ejemplifique con sus manos frente al sujeto y permita que el sujeto practique]. Hágalo lo más rápidamente posible, hasta que te diga que te detengas # de secuencias en 10 seg. _____	0 = > 10 1 = 5-10 2 = < 5	0	1 2
	Puño-palma-lado.			
24	[Ejemplifique con sus manos frente al sujeto y permita que el sujeto practique]. Hágalo lo más rápidamente posible, hasta que te diga que te detengas. # de secuencias en 10 seg. _____	0 = > 10 1 = 5-10 2 = < 5	0	1 2

25	<p>Quiero que dibujes esta figura lo más rápidamente posible y sin despegar tu lápiz del papel.</p>  <p>[Presente D1. Dé un plazo de 20 segundos. Permita un segundo ensayo si el sujeto levanta el lápiz en el primer ensayo].</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
26	<p>Imagina que tienes una cafetera en la mano y una taza está disponible. Muéstrame cómo te servirías y prepararías un café.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
27	<p>Muéstrame cómo pasar un hilo en una aguja.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
28	<p>Muéstrame cómo utilizas las tijeras.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
29	<p>Infla las mejillas</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
30	<p>Saca tu lengua lo más que puedas y déjala afuera hasta que yo te diga que la metas.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
31	<p>Saca tu lengua y vuévela hacia arriba.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
32	<p>Coloca tu lengua entre los dientes de arriba y tu labio superior.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
33	<p>Voy a pedirles que hagan tres movimientos consecutivos con tu boca.</p> <p>Voy a mostrarte estos movimientos, después de que los yo los haga quiero que tu los repitas. Comienza por mostrarme tus dientes, a continuación saca tu lengua y finalmente coloca tu lengua entre los dientes de abajo y el labio inferior (demostrar). Ahora, has estos movimientos tú.</p> <p>Acuérdese de mostrar los dientes, sacar la lengua y luego colocar la lengua entre los dientes de abajo y el labio inferior.</p> <p>Ahora has estos mismos tres movimientos rápidamente en varias ocasiones hasta que yo te diga que te detengas.</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
34	<p>Acuérdese de repetir la orden: muéstrame los dientes, saca la lengua y luego coloca la lengua entre los dientes de abajo y el labio inferior.</p> <p>[Tiempo de práctica] # en 10 seg _____</p>	<p>0 = > 3 1 = 2-3 2 = < 2</p>	0	1 2
35	<p>Muéstrame como caminas</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2
36	<p>Muéstrame como silvas (si el paciente utiliza sus dedos: "existe alguna otra forma sin utilizar los dedos)</p>	<p>0 = Correcto 2 = Incorrecto</p>	0	2

Proporcione hojas blancas y lápiz.

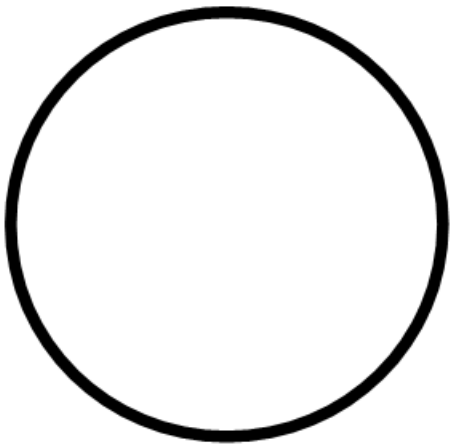
37	Sin levantar el lápiz del papel, quiero que dibujes un círculo tan perfecta y rápidamente como te sea posible. [Dibujo 15 se. Cronometre la respuesta.]	Ver el manual	0	1	2
38	Tiempo requerido para realizar el ítem 37 _____	0 = 1-3 1 = 4-5 2 = 6-16 seg	0	1	2
39	Sin levantar el lápiz del papel, quiero que dibujes un cuadrado tan perfecta y rápidamente como te sea posible. [Dibujo 15 se. Cronometre la respuesta.]	Ver el manual	0	1	2
40	Tiempo requerido para realizar el ítem 39 _____	0 = 1-3 1 = 4-5 2 = 6-16 seg	0	1	2
41	Sin levantar el lápiz del papel, quiero que dibujes un triángulo tan perfecta y rápidamente como te sea posible. Trata de que los tres lados de este triángulo sean iguales [Dibujo 15 se. Cronometre la respuesta.]	Ver el manual	0	1	2
42	Tiempo requerido para realizar el ítem 41 _____	0 = 1-3 1 = 4-5 2 = 6-16 seg	0	1	2
43	Sin levantar el lápiz del papel, quiero que copies esta figura (D2) tan perfecta y rápidamente como te sea posible. [Presente D2. Ver los criterios utilizados para el ítem 36. Cronometre la respuesta].	Ver el manual	0	1	2
44	Tiempo requerido para realizar el ítem 43 _____	0 = 1-3 1 = 4-5 2 = 6-16 seg	0	1	2
45	Sin levantar el lápiz del papel, quiero que copies esta figura (D3) tan perfecta y rápidamente como te sea posible. [Presente D3. Ver los criterios utilizados para el ítem 36. Cronometre la respuesta].	Ver el manual	0	1	2
46	Tiempo requerido para realizar el ítem 45 _____	0 = 1-3 1 = 4-5 2 = 6-16 seg	0	1	2
47	Sin levantar el lápiz del papel, quiero que copies esta figura (D4) tan perfecta y rápidamente como te sea posible. [Presente D4. Ver los criterios utilizados para el ítem 36. Cronometre la respuesta].	Ver el manual	0	1	2
48	Tiempo requerido para realizar el ítem 47 _____	0 = 1-3 1 = 4-5 2 = 6-16 seg	0	1	2

49	<p>Ahora voy a golpear sobre la mesa. Si yo golpeo una vez quiero que tu golpees la mesa dos veces y al revés, si yo golpeo dos veces, quiero que tu golpes la mesa una vez.</p> <p>[1:_____ 2:_____ 1:_____ 2:_____]</p>	<p># de errores</p> <p>0 = ninguno 1 = 1 2 = 2-4</p>	0	1	2
50	<p>Quiero que tomes mi mano.</p> <p>Cuando yo diga <i>rojo</i> quiero que mantengas apretada mi mano y si digo <i>verde</i> no hagas nada.</p> <p>[R:_____ V:_____ V:_____ R:_____]</p>	<p># de errores</p> <p>0 = ninguno 1 = 1 2 = 2-4</p>	0	1	2
51	<p>Si yo golpeo la mesa una vez, quiero que levantes la mano derecha. Si yo golpeo dos veces, quiero que levantes la mano izquierda.</p> <p>[1:_____ 2:_____ 1:_____ 2:_____]</p>	<p># de errores</p> <p>0 = 0-1 1 = 2 2 = 3-4</p>	0	1	2
52	<p>Si yo golpeo fuertemente, tu deberás golpear ligeramente (despacio), si yo golpeo ligeramente tu deberás golpear fuertemente.</p> <p>[L:_____ F:_____ F:_____ L:_____]</p>	<p># de errores</p> <p>0 = ninguno 1 = 1-2 2 = 3-4</p>	0	1	2
<i>Puntuación final</i> _____					

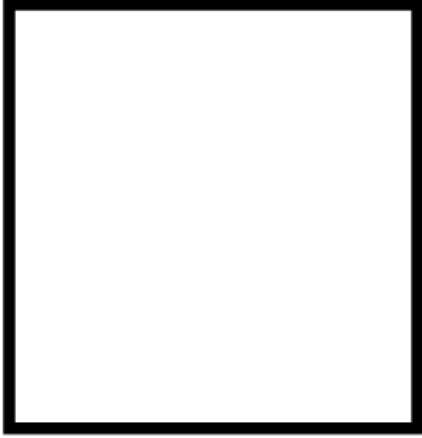
D1



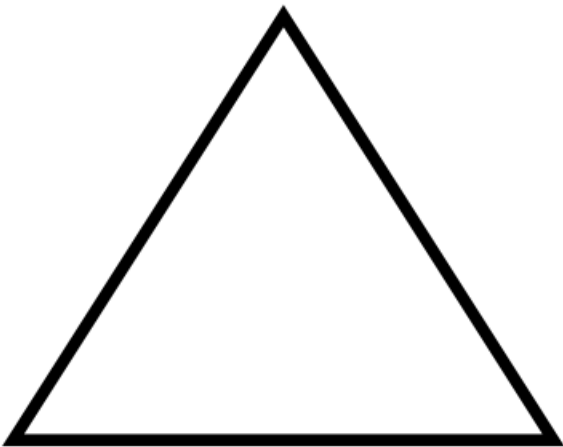
D2



D3



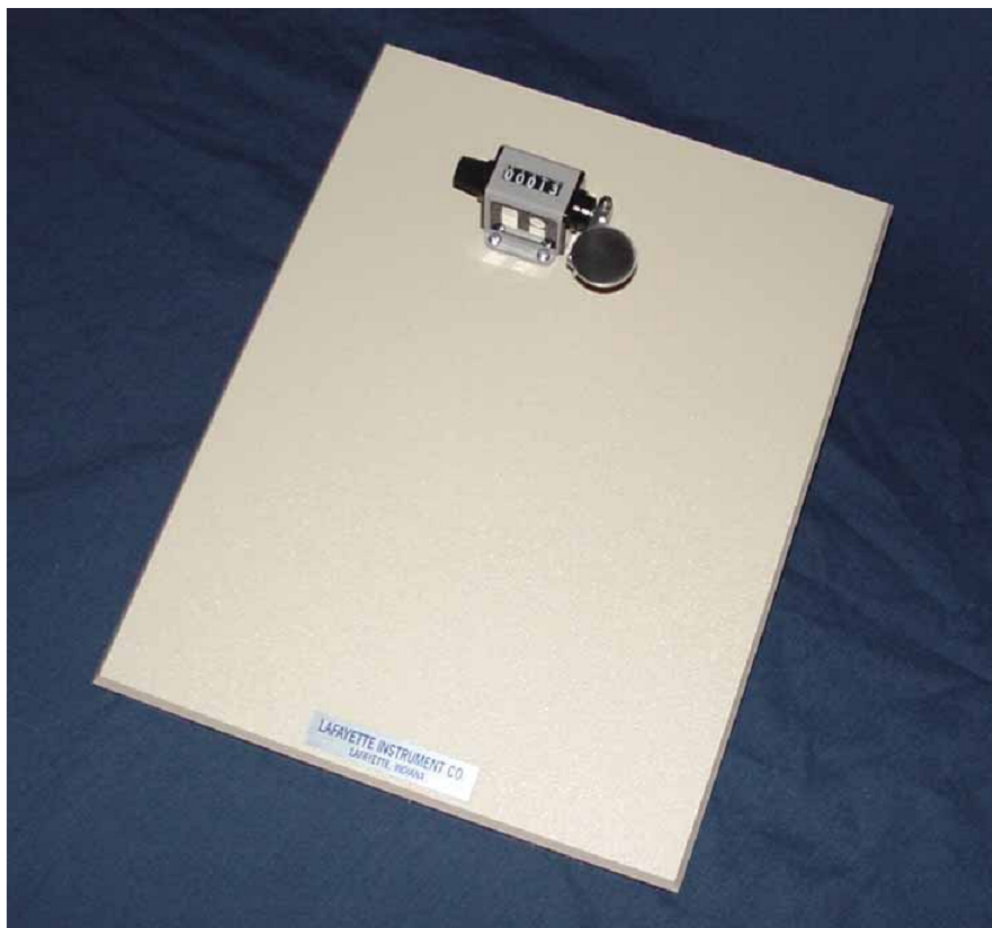
D4



Finger Tapping (Lafayette Instrument Company®):

Consiste en una llave de golpeo con un dispositivo para registrar el número de palanqueos. Cada mano hace cinco ensayos de 10 segundos con breves períodos de descanso entre los ensayos. La puntuación de cada mano es la media de cada conjunto de cinco ensayos. Con esta prueba se puede evaluar de velocidad motriz y destreza en la manipulación de objetos. Es una medida de la tasa de oscilación máxima del dedo índice. Se realiza con la mano dominante y luego con la no dominante.

Puntuaciones que se ubican por debajo de los 50 puntos para la mano dominante y 44 para la mano no dominante, se considera afectación de la función motora fina.



Finger Tapper Record Form

Examinee Name _____ Date _____

Gender: **M** **F** Handedness: **R** **L** Examiner _____

History of Peripheral Injury _____

Trial	Dominant Hand	Nondominant Hand
PRACTICE		
1.		
2.		

REST

3.		
4.		
5.		

REST

6.		
7.		
8.		

REST

9.		
10.		

Total*		
Mean*		

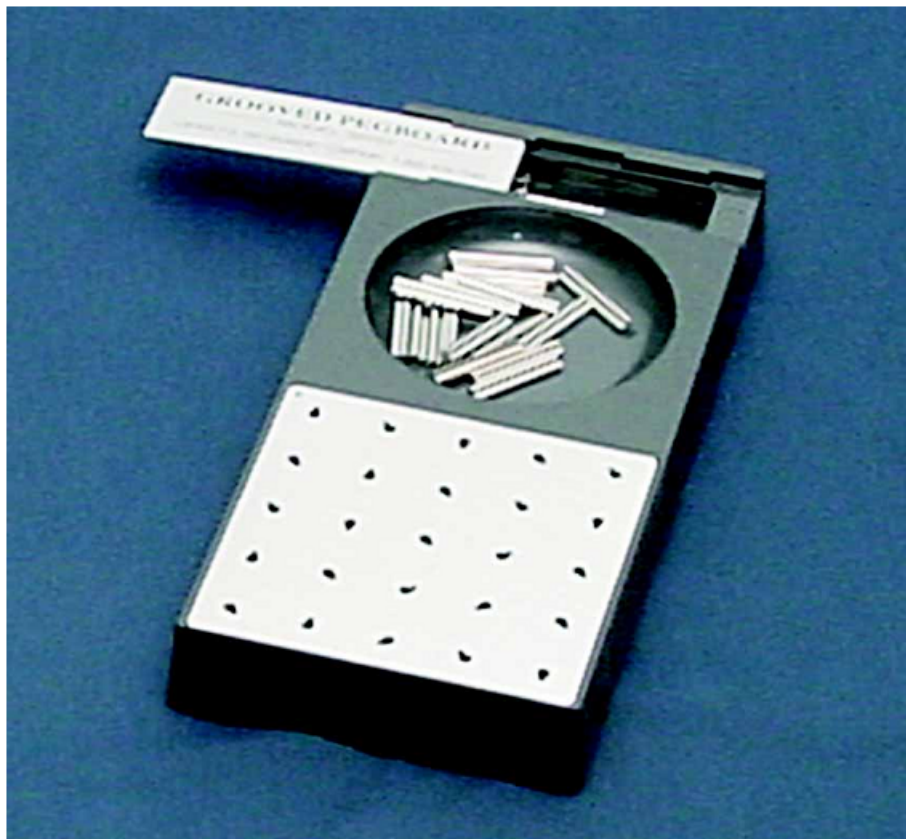
*If five consecutive trials yielded scores within a five-tap range, compute the mean of those five scores. If all 10 trials were administered because the five-tap criterion was not attained, compute the mean of the 10 trials.

PAR Psychological Assessment Resources, Inc.
16204 N. Florida Ave. • Lutz, FL 33549 • 1.800.331.TEST (8378) • www.parinc.com

Copyright © 1992 by Psychological Assessment Resources, Inc. All rights reserved. May not be reproduced in whole or in part in any form or by any means without written permission of Psychological Assessment Resources, Inc.
 9 8 7 6 5 4 3 2 Reorder #RO-2261 Printed in the U.S.A.

Grooved Pegboard (Lafayette Instrument Company®):

La Prueba de la tabla de pinzas y ranuras se usa para conocer la destreza manual y los movimientos motores finos de las manos. La persona debe colocar 25 clavijas en los agujeros, lo más rápidamente posible. Las clavijas están diseñadas de formas particulares, y deben ser giradas para calzarlas en los agujeros. La prueba se hace primero con la mano dominante y posteriormente, con la mano no dominante. Se anota el tiempo requerido por el participante para completar esta prueba. Los puntos de corte se obtienen según la edad, para nuestro estudio se tomó las medias de los rangos de entre 15 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49 y se realizó un promedio, quedando para la mano dominante un punto de corte de 64 segundos y para la mano no dominante 69 segundos. Cuanto más por encima se ubiquen las puntuaciones obtenidas, de los puntos de corte, se considera que presentan mayor deficiencia en la motricidad fina.



Tablero con clavijas y ranuras - Formulario de registro

Código:

Fecha:

Hora:

Mano dominante = Derecha _____
Izquierda _____

Mano dominante

Mano no dominante

Intento 1: _____ segundos

Intento 1: _____ segundos

Intento 2: _____ segundos

Intento 2: _____ segundos


Promedio: _____ segundos

Promedio: _____ segundos

Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-IV):

La Escala abreviada de inteligencia de Wechsler (WASI) fue desarrollada para satisfacer las demandas de una medida corta y confiable de inteligencia en la clínica, la psicoeducación y la investigación. Este instrumento está diseñado para ser aplicado a individuos de 16 a 89 años de cualquier etnia, nivel cultural, socioeconómico y grado de escolaridad. La prueba evalúa tres aspectos: Habilidad verbal, Habilidad ejecutiva y Coeficiente intelectual total. De acuerdo a la puntuación obtenida los resultados pueden clasificarse en:

- Medio (90 – 110 puntos)
- Bajo (80 – 89 puntos)
- Inferior (70 – 79 puntos)
- Muy Bajo (69 o menos puntos)



ESCALA ABREVIADA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER

FORMA DE REGISTRO






	AÑO	MES	DÍA
NOMBRE _____	FECHA DE PRUEBA		
FOLIO _____	FECHA DE NACIMIENTO		
ESCUELA _____	EDAD		
ESCOLARIDAD _____			
EXAMINADOR _____			



PUNTAJE		
SUBTEST	PUNTAJE	PUNTAJE T
VOCABULARIO		
DISERIO CON CUBOS		
SEMEJANZAS		
RAZONAMIENTO DE MATRIZ		
	Verbal	EJECUTIVO
SUMA DE PUNTAJE T	4 - ESCALAS	2 - ESCALAS
	ESCALA TOTAL	

	PUNTAJE CI WASI		INTERVALOS DE PREDICCIÓN				
	SUMA DEL PUNTAJE T	IQ	PUNTAJE	CI	WISC-III	WAIS-III	
				90%	68%	90%	68%
VERBAL							
EJECUTIVO							
TOTAL 4							
TOTAL 2							

	PERFIL DE PUNTAJE				PERFILES PUNTAJE CI		
	Verbal		EJECUCION		VIQ	PIQ	FSIQ
	V	S	BD	MR			
160							
155							
150							
145							
140							
135							
130							
125							
120							
115							
110							
105							
100							
95							
90							
85							
80							
75							
70							
65							
60							
55							
50							

1. VOCABULARIO

				
PUNTO DE INICIO EIDADES 6-8: Item 5 EIDADES 9-39: Item 9	REGLA DE REVERSA TODAS LAS EIDADES: APLICAR EL ITEM DE LA 1-4 EN SECUENCIA PROGRESIVA SI EL PUNTAJE ES DE 0 O 1 EN EL ITEM 5 O 6 EIDADES DE 9-39: APLICAR LOS ITEMS DEL 5-8 EN SECUENCIA REGRESIVA SI EL PUNTAJE ES DE 0 O 1 EN EL ITEM 9 O 10	REGLA DE DISCONTINUIDAD DESPUES DE 5 CEROS CONSECUTIVOS	PUNTO TERMINAL EIDADES 6-8: despues Item 30 EIDADES 9-11: despues Item 34 EIDADES 12-16: despues Item 38 EIDADES 17-39: NO HAY ITEM PARA TERMINAR	REGLA DE PUNTUACION Items 1-4: 0 o 1 Items 5-42: 0, 1, o 2

CONCEPTO	RESPUESTAS	PUNTUACION
1. PEZ		(0 or 1)
2. PALA		
3. MAPA		
4. CONCHA		
 5. CAMISA		(0, 1, 2)
6. ZAPATO		
7. LINTERNA		
8. CARRO		
 9. PAJARO		
10. CALENDARIO		
11. NUMERO		
12. CAMPANA		
13. ALMUERZO		
14. POLICIA		
15. VACACIONES		
16. MASCOTA		
17. GLOBO		
18. TRANSFORMAR		
19. CAIMAN		







1. VOCABULARIO (continuación)































CONCEPTO		RESPUESTAS	PUNTUACION (0, 1, 2)
	20.	CARRETA	
	21.	CULPA	
	22.	BAILAR	
	23.	PROPOSITO	
	24.	ENTRETENER	
	25.	FAMOSO	
	26.	REVELAR	
	27.	DECADA	
	28.	TRADICION	
	29.	REGOCIJO	
6-8	30.	ENTUSIASTA	
	31.	IMPROVISAR	
	32.	IMPULSAR	
	33.	PRECIPITACION	
9-11	34.	TENDENCIA	
	35.	INTERMITENTE	
	36.	DEVOTO	
	37.	IMPERTINENTE	
12-16	38.	NICHO	
	39.	PRESUNTUOSO	
	40.	FORMIDABLE	
	41.	RUMIAR	
	42.	PANACEA	

Maximum Raw Score
 EDADES 6-8: 56
 EDADES 9-11: 64
 EDADES 12-16: 72
 EDADES 17-89: 80

Total

2. DISEÑO DE CUBOS

			
INICIO EIDADES 6-8: DISEÑO 1 EIDADES 9-89: DISEÑO 3	REGLA DE REVERSA EIDADES DE 9-89: APLICAR ITEMS 1-2 EN SECUENCIA REGRESIVA SI EL PUNTAJE	REGLAS DE DESCONTINUAR DESPUES DE 3 CEROS CONSECUTIVOS	REGLA DE PUNTUACION Items 1-4: 2 PARA UN DISEÑO CORRECTO EN EL ENSAYO 1 1 PARA UN DISEÑO CORRECTO EN EL ENSAYO 2 0 PARA UN DISEÑO INCORRECTO EN EL ENSAYO 1 Y 2 Items 5-13: 0-7

DISEÑO	TIEMPO LIMITE	DISEÑO INCORRECTO	TIEMPO TERMINO	DISEÑO CORRECTO	PUNTUACION (ENCIERRE LA PUNTUACION APROPIADA PARA CADA DISEÑO)
1. 	30'	Trial 1  Trial 2 		Y N	0 1 2
2. 	60'	Trial 1  Trial 2 		Y N	0 1 2
3. 	60'	Trial 1  Trial 2 		Y N	0 1 2
4. 	60'	Trial 1  Trial 2 		Y N	0 1 2
5. 	60'			Y N	0 21'-60' 16'-20' 11'-15' 1'-10' 4 5 6 7
6. 	60'			Y N	0 21'-60' 16'-20' 11'-15' 1'-10' 4 5 6 7
7. 	60'			Y N	0 21'-60' 16'-20' 11'-15' 1'-10' 4 5 6 7
8. 	60'			Y N	0 21'-60' 16'-20' 11'-15' 1'-10' 4 5 6 7
9. 	60'			Y N	0 21'-60' 16'-20' 11'-15' 1'-10' 4 5 6 7
10. 	120'			Y N	0 66'-120' 46'-65' 31'-45' 1'-30' 4 5 6 7
11. 	120'			Y N	0 76'-120' 56'-75' 41'-55' 1'-40' 4 5 6 7
12. 	120'			Y N	0 76'-120' 56'-75' 41'-55' 1'-40' 4 5 6 7
13. 	120'			Y N	0 76'-120' 56'-75' 41'-55' 1'-40' 4 5 6 7

EXAMINADOR






PUNTUACION MAXIMA





TCOAS EDADES

71

Total

3. SEMEJANZAS

				
INICIO EIDADES 6-8: Ítem 1 EIDADES 9-11: Ítem 5 EIDADES 12-89: Ítem 7	REGLA DE REVERSA EIDADES DE 9 A 89: APLICAR ÍTEMS 1-4 EN SECUENCIA PROGRESIVA SI EL PUNTAJE ES DE 0 O EN LOS ÍTEMS 5 O 6 EIDADES DE 12 A 89: APLICAR ÍTEMS 5 Y 6 EN SECUENCIA REGRESIVA SI EL PUNTAJE ES DE 0 O 1 EN EL ÍTEM 7 U 8	REGLA DE DISCONTINUIDAD DESPUES DE 4 CEROS CONSECUTIVOS	PUNTO TERMINAL EIDADES 6-8: despues ítem 20 EIDADES 9-11: despues ítem 24 EIDADES 12-89: NO HAY ITEM PARA TERMINAR	REGLA DE PUNTUACION Ítems 1-4: 0 o 1 Ítems 5-26: 0, 1, o 2

	CONCEPTO	RESPUESTAS				PUNTUACION (0 or 1)
	1. 4 LLANTAS	BARCO	AUTOBUS	BICICLETA	TREN	
	2. UTENCILIOS DE COMIDA	CUCHARA	SARTEN	TAZON	ABRELATAS	
	3. ROPA	CUERDA	PELOTA	ZAPATO	CRAYOLA	
	4. FRUTAS	PLATANO	FRIJOL	CALABAZA	PAPA	
	5. ROJO-AZUL					(0, 1, 2)
	6. CIRCULO- CUADRADO					
	7. UVAS-FRESAS					
	8. VACA-OSO					
	9. AVION-AUTOBUS					
	10. CAMISA-SACO					
	11. PLUMA-LAPIZ					
	12. TAZON-PLATO					
	13. AMOR-ODIO					
	14. TELEVISION-PERIODICO					
	15. SUAVE-RUGOSO					
	16. HOMBRO-TOBILLO					
	17. SENTAR-CORRER					
	18. NIÑO-ADULTO					
	19. VAPOR NUBE					
	20. PAJARO-FLORES					
	21. MAS-MENOS					
	22. FOTOGRAFIA-CANCION					

 CONTINUA

3. SEMEJANZAS

INICIO	RESPUESTA	PUNTAJACION
		(0, 1, 2)
23. PAZ-GUERRA		
24. CAPITALISMO-SOCIALISMO		
25. TRADICION-HABITO		
26. LIBERTAD-LEY		

9-11

PUNTAJE MAXIMO

EDADES 6-8:	36	Total	
EDADES 9-11:	44		
EDADES 12-89:	48		

4. RAZONAMIENTO CON MATRICES

INICIO
APLICAR PRIMERO LA MUESTRA DEL ITEM A Y B

EDADES 6-8: Item 1
EDADES 9-11: Item 5
EDADES 12-44: Item 7
EDADES 45-79: Item 5
EDADES 80-89: Item 1

REGLAS DE REVERSA
EDADES DE 9 - 11 Y DE 45 - 79: APLICAR ITEMS 1 - 4 EN SECUENCIA REGRESIVA SI EL PUNTAJE ES DE 0 EN LOS ITEMS 5 O 6

EDADES DE LA 12 - 44: APLICAR ITEMS 1 - 6 EN SECUENCIA REGRESIVA SI EL PUNTAJE ES DE 0 EN LOS ITEM 7 U 8

REGLAS DE DESCONTINUAR
DESPUES DE CUATRO CEROS CONSECUTIVOS O DESPUES DE CUATRO PUNTAJES DE 0 EN 5 ITEMS CONSECUTIVOS

PUNTO TERMINAL
EDADES 6-8: despues Item 28
EDADES 9-11: despues Item 32
EDADES 12-44: NO HAY ITEM PARA TERMINAR
EDADES 45-79: despues Item 32
EDADES 80-89: despues Item 28

REGLAS DE PUNTAJACION
Items 1-35: 0 o 1

Item	OPCION DE RESPUESTAS (ENCIERRE UNO)	PUNTAJACION (0 or 1)
A.	1 2 3 4 5 DK	
B.	1 2 3 4 5 DK	
1.	1 2 3 4 5 DK	
2.	1 2 3 4 5 DK	
3.	1 2 3 4 5 DK	
4.	1 2 3 4 5 DK	
5.	1 2 3 4 5 DK	
6.	1 2 3 4 5 DK	
7.	1 2 3 4 5 DK	
8.	1 2 3 4 5 DK	
9.	1 2 3 4 5 DK	
10.	1 2 3 4 5 DK	
11.	1 2 3 4 5 DK	
12.	1 2 3 4 5 DK	
13.	1 2 3 4 5 DK	
14.	1 2 3 4 5 DK	
15.	1 2 3 4 5 DK	
16.	1 2 3 4 5 DK	
17.	1 2 3 4 5 DK	

6-8 80-89

9-11 45-79

12-44

Item	OPCION DE RESPUESTAS (ENCIERRE UNO)	PUNTAJACION (0 or 1)
18.	1 2 3 4 5 DK	
19.	1 2 3 4 5 DK	
20.	1 2 3 4 5 DK	
21.	1 2 3 4 5 DK	
22.	1 2 3 4 5 DK	
23.	1 2 3 4 5 DK	
24.	1 2 3 4 5 DK	
25.	1 2 3 4 5 DK	
26.	1 2 3 4 5 DK	
27.	1 2 3 4 5 DK	
28.	1 2 3 4 5 DK	
29.	1 2 3 4 5 DK	
30.	1 2 3 4 5 DK	
31.	1 2 3 4 5 DK	
32.	1 2 3 4 5 DK	
33.	1 2 3 4 5 DK	
34.	1 2 3 4 5 DK	
35.	1 2 3 4 5 DK	

6-8 80-89

9-11 45-79

PUNTAJACION MAXIMA

EDADES 6-8:	28	Total	
EDADES 9-11:	32		
EDADES 12-44:	35		
EDADES 45-79:	32		
EDADES 80-89:	28		

Bibliografía:

- 1.- Wechsler D. WAIS-IV Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación. 3ª ed. México: Manual Moderno; 2014.

Anexo 7

Concordancias para la aplicación de la Batería Neuropsicológica Luria-Nebraska:

Para la concordancia de la aplicación de la Prueba de Luria se llevó a cabo el proceso de capacitación a los psicólogos (LRL y APR) por parte del M. en C. David Hernández Bonilla del Instituto Nacional de Salud Pública. Como parte del mismo proceso el psicólogo capacitador (DHB) aplicó 20 pruebas a personas voluntarias (10 con problemas motores y 10 sanos) lo cual se registró mediante filmación.

Los videos obtenidos se les pasaron en orden aleatorio y cegado a los psicólogos capacitados. Los datos fueron contrastados con el puntaje obtenido por DHB.

M. en C. David Hernández Bonilla (DHB): 1

M. en P. Laura Ramírez Landeros (LRL): 2

M. en P. Andrés Palacios Ramírez (APR): 3

Análisis interobservador

Coefficiente de repetibilidad entre psicólogo 1 y 2: 7.2

Coefficiente de repetibilidad entre psicólogo 1 y 3: 7.2

Coefficiente de repetibilidad entre psicólogo 2 y 3: 9.3

Aplicación prueba de Luria entre los psicólogos 1 y 2

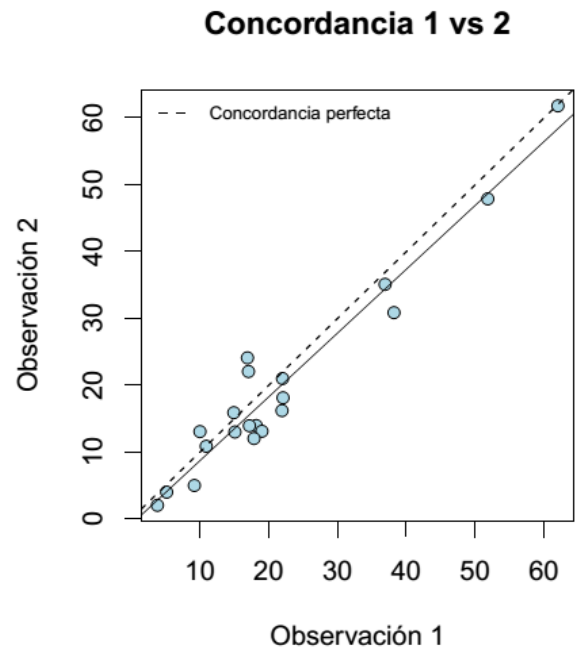
Se contrastaron los puntajes obtenidos por el psicólogo 1 contra el psicólogo 2, los resultados se presentan en la tabla 1.

Coefficiente correlación intraclass: 0.98 (0.96 – 0.99), $p < 0.001$

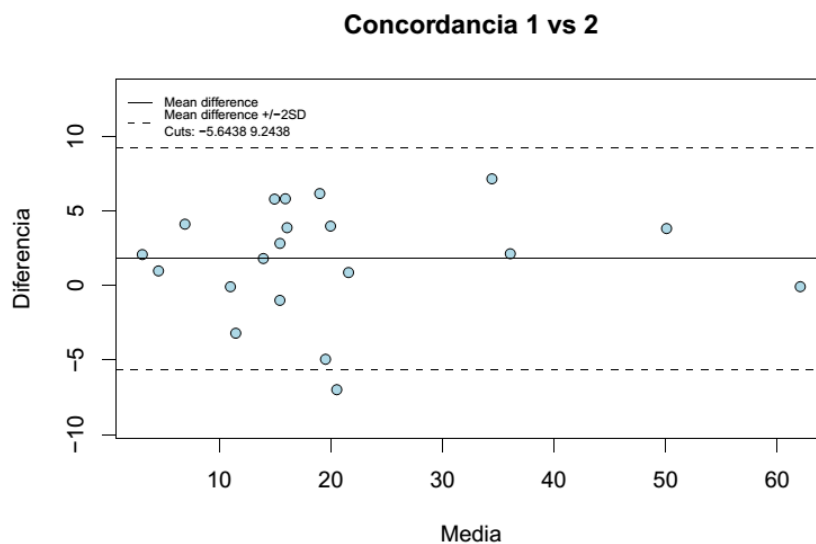
Coefficiente de correlación de Linn: 0.96 (0.90 -0.98)

Tabla 1: Concordancia psicólogos 1 y 2

Voluntarios	Psicólogo 1	Psicólogo 2
1	11	11
2	15	16
3	17	22
4	18	14
5	22	18
6	22	21
7	19	13
8	10	13
9	5	4
10	15	13
11	4	2
12	37	35
13	17	14
14	38	31
15	22	16
16	9	5
17	18	12
18	17	24
19	52	48
20	62	62



Análisis de Bland & Altman:



Aplicación prueba de Luria entre los psicólogos 1 y 3

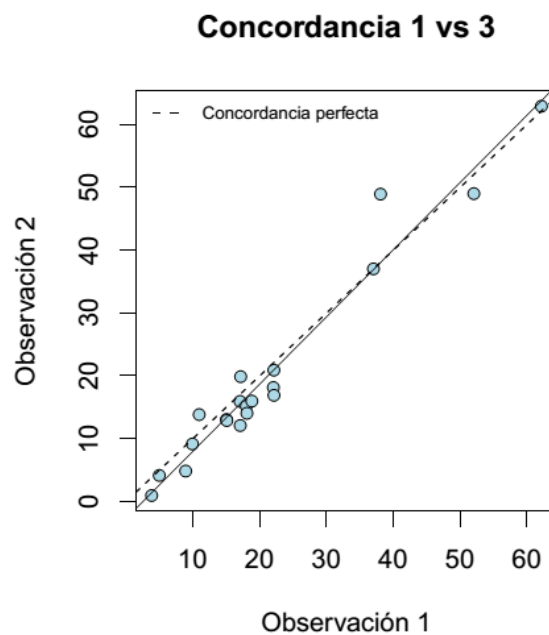
Se contrastaron los puntajes obtenidos por el psicólogo 1 contra el psicólogo 3, los resultados se presentan en la tabla 2.

Coefficiente correlación intraclase: 0.99 (0.96 – 0.99), $p < 0.001$

Coefficiente de correlación de Linn: 0.96 (0.90 -0.98)

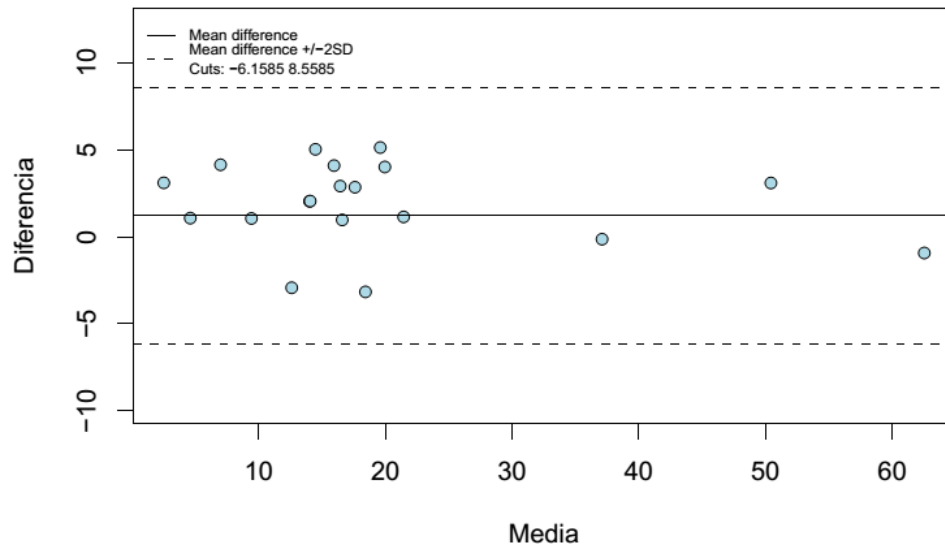
Tabla 2: Concordancia psicólogos 1 y 3

Voluntarios	Psicólogo 1	Psicólogo 3
1	11	14
2	15	13
3	17	16
4	18	15
5	22	18
6	22	21
7	19	16
8	10	9
9	5	4
10	15	13
11	4	1
12	37	37
13	17	12
14	38	49
15	22	17
16	9	5
17	18	14
18	17	20
19	52	49
20	62	63



Análisis de Bland & Altman:

Concordancia 1 vs 3



Anexo 8

Consentimiento informado:



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

San Luis Potosí S.L.P., a _____ de _____ del 20 _____ Folio: _____

Por medio de la presente se me invita a participar en el proyecto de investigación titulado **“Relación entre niveles de mercurio elemental, proteína S100B y las funciones neurocognitivas en mineros artesanales”**, cuyo objetivo es establecer una relación entre los niveles de mercurio elemental en orina y la concentración en suero de la proteína S100B en trabajadores mineros, con la finalidad de ver si el incremento de la proteína se puede utilizar como un indicador de daño en el cerebro.

Este proyecto será realizado por investigadores y médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, previa revisión y aprobación por el Comité de Ética de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro. La responsabilidad del mismo está a cargo del **Dr. Fernando Díaz Barriga y la Dra Evelyn Van Brussel**.

Para la realización del estudio será necesario:

- 1.- Tomar muestra de sangre.
- 2.- Tomar muestra de orina.
- 3.- Realizar pruebas para ver la función neurológica.

Los riesgos de salud son mínimos, la toma de muestra de sangre probablemente causará un hematoma en el sitio de punción (moretón), esto no implica que no pueda trabajar ni daño a mi salud; el moretón durará aproximadamente entre 3 a 4 días.

El beneficio de participar en el estudio es conocer su estado general de salud, saber cuánto mercurio elimina por la orina y una revisión médica por parte de un neurólogo. En caso de

encontrar alguna situación de alarma para su salud, se canalizará a la instancia de salud al cual este adscrito (IMSS, ISSSTE, Seguro popular).

Reconozco que el Dr. Fernando Díaz Barriga y la Dra. Evelyn Van Brussel se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar mis dudas sobre los procedimientos que se llevarán a cabo o sobre cualquier asunto relacionado con la investigación, a entregarme los resultados por escrito y explicarme los valores; asimismo se han comprometido a guardar confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos, así como a proporcionarme la información que se obtenga durante el mismo.

Se me ha informado que las muestras de sangre y orina serán manejadas y procesadas por personal capacitado del Laboratorio de Química Analítica Ambiental del Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud (CIAAS) de la Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. En todo momento se empleará material nuevo y esterilizado.

Entiendo que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.

Los resultados obtenidos se darán a conocer en eventos académicos y científicos a nivel nacional e internacional, además de publicar los mismos en revistas científicas, comprometiéndose los investigadores a **NO** dar a conocer mi nombre.

He sido informado de los riesgos asociados y me explicaron que el estudio en ningún momento me generará un costo económico ya que estos han sido absorbidos por el financiamiento del proyecto.

Yo _____ acepto participar en el estudio.

Con dirección y teléfono: _____

Firma: _____

Nombre y firma
Testigo 1

Nombre y firma
Testigo 2

Dr. Fernando Díaz Barriga

Dra. Evelyn Van Brussel

Avenida Venustiano Carranza 2395, CP: 78290, Zona Universitaria, San Luis Potosí, SLP, México. Teléfono: (52-444) 1686161. Celular: (52-444) 8298354.

Anexo 9

Cuestionario de exposición:



Relación entre niveles de mercurio elemental, proteína S100b y las funciones neurocognitivas en mineros artesanales.

CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN

Fecha: ____/____/____

Folio: _____

Apellidos y nombres: _____

Domicilio: _____

Localidad: _____

Teléfonos: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

Ocupación: _____

1.- ¿En qué mina trabaja? _____

2.- Nivel de la mina (nombre): _____

3.- ¿Cuánto tiempo hace que trabaja? _____

Años: _____ Meses: _____

4.- A Ud. cada cuanto lo cambian de puesto (mina, transporte y horno)

5.- ¿De los 7 días de la semana cuántos trabaja en la mina? _____

6.- ¿Cuántas horas al día trabaja en la mina? _____

7.- ¿De los 7 días de la semana cuántos trabaja en el transporte? _____

8.- ¿Cuántas horas al día trabaja en el transporte? _____

9.- ¿De los 7 días de la semana cuántos trabaja en los hornos? _____

10.- ¿Cuántas horas al día trabaja en los hornos? _____

11.- ¿Se protege Ud. con algo cuando va a la mina? Sí _____ No _____

a) Máscara sin filtro

b) Máscara con filtro, ¿de qué tipo? _____

c) Guantes

d) Zapatos de seguridad

e) Ropa especial

f) Casco

g) Anteojos

h) Protección de oídos

12.- ¿Se protege Ud. con algo cuando va a los hornos? Sí _____ No _____

a) Máscara sin filtro

b) Máscara con filtro, ¿de qué tipo? _____

c) Guantes

d) Zapatos de seguridad

e) Ropa especial

f) Casco

g) Anteojos

h) Protección de oídos

13.- ¿La ropa que usa en el trabajo la lleva a su casa? Sí _____ No _____

14.- ¿Cree Ud. que alguna vez se enfermó por trabajar en la mina o en el horno? Sí ___ NO ___

Especificar _____

¿Recibió atención por un médico y tratamiento o medicinas?

15.- ¿De dónde saca el agua que se toma en su casa? _____

16.- ¿Qué se le hace al agua que se toma en su casa?

- a) La hierven
- b) Le ponen cloro
- c) La filtran
- e) Es de garrafón
- d) Es de rellenadora
- d) No le hace nada

17.- ¿De dónde saca el agua para preparar la comida? _____

18.- ¿En su casa se usa barro vidriado para cocinar? Sí _____ No _____

19.- ¿En el último mes, se ha golpeado la cabeza? Sí _____ No _____

20.- ¿A Ud. algún médico le dijo que tenía alguna de las siguientes enfermedades?

- a) Alzheimer
- b) Parkinson
- c) Guillan Barre
- d) Esclerosis múltiple

En caso afirmativo, ¿toma algún medicamento o medicina?

Especificar _____

21.- ¿A Ud. algún médico le dijo que tenía alguna de las siguientes enfermedades mentales?

- a) Ansiedad
- b) Depresión
- c) Trastorno bipolar
- d) Trastornos de pánico
- e) Esquizofrenia
- f) Demencia
- g) Fobias
- h) Dependencia al alcohol

En caso afirmativo, ¿toma algún medicamento o medicinas?

Especificar _____

22.- ¿A Ud. algún médico le dijo que tenía cáncer? Sí _____ No _____

¿De qué? _____

23.- Ud. fuma tabaco? Sí _____ No _____

¿Cuántos cigarrillos al día? _____

¿Cuanto tiempo hace que fuma? _____

SI: 1

NO:0

NO SABE/NO CONTESTA: 9