



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTADES DE CIENCIAS QUÍMICAS, INGENIERÍA Y MEDICINA

**PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE POSGRADO EN
CIENCIAS AMBIENTALES**

**EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR LA
EXPOSICIÓN SIMULTÁNEA A FLÚOR Y ARSÉNICO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS AMBIENTALES**

PRESENTA:

Q.F.B. DIANA OLIVIA ROCHA AMADOR

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. JAQUELINE CALDERÓN HERNÁNDEZ

COMITÉ TUTELAR:

DR. FERNANDO DÍAZ-BARRIGA MARTÍNEZ

DR. ROBERTO BRIONES GALLARDO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTADES DE CIENCIAS QUÍMICAS, INGENIERÍA Y MEDICINA

**PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE POSGRADO EN
CIENCIAS AMBIENTALES**

**EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR LA
EXPOSICIÓN SIMULTÁNEA A FLÚOR Y ARSÉNICO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS AMBIENTALES**

PRESENTA:

Q.F.B. DIANA OLIVIA ROCHA AMADOR

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. JACQUELINE CALDERÓN HERNÁNDEZ

SINODALES:

PRESIDENTE:

DR. FERNANDO DÍAZ-BARRIGA MARTÍNEZ _____

SECRETARIO:

DR. ROBERTO BRIONES GALLARDO _____

VOCAL:

DRA. JACQUELINE CALDERÓN HERNÁNDEZ _____

PROYECTO REALIZADO EN:
**LABORATORIO DE TOXICOLÓGIA AMBIENTAL
DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

CON FINANCIAMIENTO DE:

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA (CONACYT)

A TRAVÉS DEL PROYECTO DENOMINADO:
**“EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO EN NIÑOS MEXICANOS
EXPUESTOS A CONTAMINANTES AMBIENTALES”**

J-37584-M

Y POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

C01-FRC-12-12.

BECA-TESIS (176772)

**LA MAESTRIA EN CIENCIAS AMBIENTALES RECIBE APOYO A TRAVÉS DEL
PROGRAMA DE FORTALECIMIENTO AL POSGRADO NACIONAL
(PIFOP- SEP).**

*“Nunca consideres el estudio como una obligación,
sino como la oportunidad de penetrar al
maravilloso mundo del saber”*

Albert Einstein

Gracias

En especial a la Dra. Jaqueline Calderón, por su paciencia y su tiempo, y por darme las herramientas para la elaboración de este trabajo ¡GRACIAS!.

A Lety Carrizales, por su apoyo incondicionable.

Al Dr. Fernando Díaz-Barriga, por brindarme su confianza.

Al Dr. Roberto Briones, por regalarme un poco de su valioso tiempo.

A la Dra. Ma. Elena, por su apoyo.

A todos mis maestros del Posgrado, gracias por sus enseñanzas.

*“El hombre encuentra a Dios
detrás de cada puerta que la ciencia logra abrir”*

Albert Einstein

Gracias

A Dios y a mi familia (Mamá, Papá, Paco, Caro, Paty, Sofía, Paco y Sebastián), por su amor y su apoyo incondicional. Gracias por su comprensión y por todas esas tardes de espera.

*“Felicidad no es hacer lo que uno quiere,
sino querer lo que uno hace”*

Jean Paul Sartre

Gracias

A todos los del Laboratorio de Toxicología y algunos anexos (Jesús, Lily, Lety Y., Ivan, Miros, Vita, Yola, Mary, Tere, Don Angel, Rebe, Chio, Arturo, Donají, Dania, Iza, Jair, Alfredo, Claudia, Norma, Blenda, Selene, Olga, Toño, Gaby, Nadia, Israel, Cesar y Luis), por su amistad y su apoyo.

A Raúl, por el trabajo en equipo y por enseñarme una parte del maravilloso mundo de la psicología.

A Gaby y Memo, por su amistad y por todos los momentos agradables que pasamos en este tiempo.

A Rogelio, por ser mi compañero y sobre todo mi mejor amigo, gracias por tu apoyo. TQM

INDICE GENERAL

Resumen	1
Introducción	3
Materiales y Métodos	10
Análisis Estadístico	15
Resultados	17
Discusión	23
Bibliografía	32

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Concentraciones promedio de Arsénico y fluoruros en agua de la llave por zona de estudio.	38
Tabla 2. Características sociodemográficas de los niños residentes en las cuatro zonas de estudio.	39
Tabla 3. Concentración promedio de saturación de transferrina y mediciones antropométricas en los niños residentes en las cuatro zonas de estudio.	40
Tabla 4. Concentraciones promedio de plomo en sangre en los niños residentes en las cuatro zonas de estudio.	41
Tabla 5. Proporción de consumo de agua de la llave y de garrafón por zona de estudio.	42
Tabla 6. Análisis de regresión lineal múltiple entre factores confusores significativos y el coeficiente intelectual total.	43
Tabla 7. Análisis de regresión lineal múltiple entre el coeficiente intelectual total y la concentración de arsénico en orina ajustando por escolaridad de la madre y plomo en sangre.	44
Tabla 8. Análisis de regresión lineal múltiple entre el coeficiente intelectual total y la concentración de fluoruros en orina ajustado por escolaridad de la madre y plomo en sangre.	45
Tabla 9. Análisis de regresión lineal múltiple entre el coeficientes intelectual total y la concentración de fluoruros en orina ajustado por escolaridad de la madre, plomo en sangre y arsénico en orina.	46
Tabla 10. Distribución del porcentaje del Coeficiente Intelectual total en niños según las concentración de fluoruros en orina y en agua.	47

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Gradiente de concentración de arsénico en orina ($\mu\text{gAs/gcreat}$) de las 4 zonas de estudio.	48
Figura 2.	Gradiente de concentración de fluoruros en orina (mgF/gcreat) de la 4 zonas de estudio.	49
Figura 3.	Distribución del CI de toda la población, por zonas de baja y alta exposición a arsénico y fluoruros y la distribución esperada para una población.	50
Figura 4.	Comparación de las puntuaciones de los coeficientes intelectuales obtenidos en la prueba WISC-RM por grupos de exposición a arsénico en orina ($\mu\text{gAs/gcreat}$).	51
Figura 5.	Comparación de las puntuaciones de los coeficientes intelectuales obtenidos en la prueba WISC-RM por grupos de exposición a fluoruros en orina (mgF/gcreat).	52
Figura 6.	Análisis de regresión lineal simple entre el coeficiente intelectual total y el logaritmo de la concentración de arsénico en orina.	53
Figura 7.	Análisis de regresión lineal simple entre el coeficiente intelectual total y el logaritmo de la concentración de fluoruros en orina.	54
Figura 8.	Estimados obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple entre las puntuaciones de los coeficientes intelectuales (total, verbal y de ejecución) obtenidas por la prueba WISC-RM y los niveles de arsénico y fluoruros en orina.	55
Figura 9.	Estimados obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple entre las puntuaciones de las categorías de Bannatyne (lenguaje, organización visoespacial, memoria y atención) obtenidas por la prueba WISC-RM y los niveles de arsénico y fluoruros en orina.	56

INDICE DE FIGURAS

- Figura 10. Estimados obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple entre las puntuaciones de la prueba Figura Compleja de Rey-Osterrieth (organización visoespacial y memoria a corto plazo) obtenidas por la prueba WISC-RM y los niveles de arsénico y fluoruros en orina. 57

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1.	Cuestionario de exposición a fluoruros y arsénico.	58
Anexo 2.	Prueba psicométrica de Inteligencia para niños Wechsler versión revisada y estandarizada para México (WISC-RM).	64
Anexo 3.	Evaluación del estado nutricional	73
Anexo 4.	Cuestionario para evaluar el nivel Socioeconómico	75
Anexo 5.	Prueba de la figura Compleja de Rey-Osterrieth	77
Anexo 6.	Cálculo de la Dosis de Referencia	82

RESUMEN

En México, se han identificado acuíferos contaminados por arsénico (As) y por fluoruros (F). Estudios recientes han sugerido que estos elementos tienen un efecto neurotóxico. Sin embargo, la interacción de estos dos elementos no se ha descrito. En consecuencia, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto sobre las funciones neuropsicológicas en niños expuestos crónicamente al As y a F a través de agua de beber, considerando aspectos sociales y nutricionales. Se diseñó un estudio transversal en el cual participaron 132 niños de 6 a 10 años residentes de cuatro comunidades con diferentes niveles de As y F en agua de consumo humano: 1) Soledad de Graciano Sánchez, San Luis Potosí, (SLP) (As $6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/L}$; F $0.7 \pm 0.3 \text{ mg/L}$); 2) Moctezuma, SLP (As $4.5 \pm 1.5 \mu\text{g/L}$; F $1.1 \pm 0.01 \text{ mg/L}$); 3) Salitral de Carrera, Villa de Ramos, SLP (As $169.5 \pm 16 \mu\text{g/L}$; F $5.3 \pm 0.18 \text{ mg/L}$ y 4) Colonia 5 de Febrero, Durango (Dgo) (As $200 \pm 84 \mu\text{g/L}$; F $9.4 \pm 1.1 \text{ mg/L}$). Se cuantificaron los niveles de As y F en orina, plomo en sangre (PbS) y se evaluó el nivel socioeconómico a través del índice de Bronffman. Para conocer el estado nutricional se obtuvieron parámetros antropométricos y se midieron los niveles de saturación de transferrina como un marcador de deficiencia de hierro. Los coeficientes intelectuales (CI's) verbal, de ejecución y total, fueron evaluados con la prueba psicométrica de Inteligencia para niños Wechsler versión revisada y estandarizada para México (WISC-RM). Así mismo se evaluaron las funciones cognitivas utilizando las categorías de Bannatyme (creadas a partir del WISC-RM) y la prueba neuropsicológica visomotora figura compleja de Rey-Osterrieth. Se crearon modelos de regresión lineal múltiple (RLM), entre las concentraciones de As y F en orina y las pruebas neuropsicológicas, ajustados por los factores confusores que resultaron significativos en el análisis bivariado. Se obtuvieron asociaciones inversas para las concentraciones de

As en orina y los puntajes en los CI's (verbal $B=-0.24^*$; ejecución $B=-0.22^*$; total $B=-0.24^*$ $*p<0.01$); como para las concentraciones de F en orina y los puntajes de los CI's (verbal $B=-0.43^*$; ejecución $B=-0.38^*$; total $B=-0.43^*$ $*p<0.0001$). Para evaluar el efecto simultáneo de la exposición al As y F en orina sobre las puntuaciones en los CI's, se obtuvieron modelos de regresión lineal múltiple (RLM) entre las concentraciones de F en orina y los CI's, en el cual además de ajustar por los factores confusores significativos se incluyeron las concentraciones de As en orina, encontrándose una asociación mayor (verbal $B=-0.52^*$; ejecución $B=-0.44^*$; total $B=-0.52^*$ $*p<0.0001$). Las principales funciones cognitivas afectadas por el As fueron el lenguaje y la organización visoespacial mientras que para el F fueron el lenguaje, la comprensión, la memoria a largo plazo y la organización visoespacial. Estos resultados sugieren que los niños expuestos a ambos contaminantes tienen un efecto negativo sobre las funciones del SNC mayor, que si estuvieran expuestos a un solo contaminante.

INTRODUCCIÓN

El arsénico (As) y los fluoruros (F) han sido reconocidos como los contaminantes inorgánicos en agua de consumo humano más ampliamente distribuidos en el mundo (Smedley y col., 2002; OMS, 2004). En zonas donde los niveles de As y F son mayores a los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 10 µg/L para As y 1.5 mg/L para F, el agua representa la principal fuente de estos contaminantes para los humanos. Varios estudios realizados en zonas con hidroarsenicismo endémico han demostrado la asociación entre la exposición a este contaminante y cáncer de piel, hígado, riñón y vejiga, neuropatías periféricas y desórdenes vasculares (Yoshida T. y col., 2004). Mientras que en individuos residentes en zonas con hidrofluorosis endémica está bien documentada la asociación con fluorosis dental, fluorosis esquelética, efectos endócrinos y efectos reproductivos (CDC, 1991; OMS, 2004).

Además de los efectos mencionados anteriormente, estudios recientes sugieren que ambos contaminantes afectan el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC). Datos obtenidos en animales de experimentación, indican que ambos tóxicos atraviesan la barrera placentaria, la barrera hematoencefálica y se acumulan en el cerebro (Geeraerts, G. y col., 1986; Mullenix P.J. y col., 1995; Foulkes R. 1996; Ghafgazi T. y col., 1980, ATSDR, 2002). Estudios en animales encontraron que el As afecta la actividad locomotora y el aprendizaje, aunque estos efectos son dependientes de la dosis, duración de la exposición y no existen suficientes datos que atribuyan los cambios con alguna región particular en el cerebro (Rodríguez V.M. y col., 2001; Rodríguez V.M. y col., 2003). Los mecanismos de toxicidad propuestos para el As están asociados con la disminución en la producción de energía "ATP" (Hughes y col., 2002), la alteración del

metabolismo de monoaminas (Mejía y col. 1997) y la función de las enzimas del metabolismo de carbohidratos (Aposhian y col., 1989), así como la inhibición de los mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo (Thomas y col., 1993), lo cual puede provocar muerte celular "Apoptosis" (Larochette y col., 1999; Nesnow y col., 2002). Los estudios en animales referentes a F han observado un déficit cognoscitivo dependiente de la dosis y del sexo, siendo el hipocampo la principal región de acumulación (Mullenix P.J. y col., 1995). Shivarajashankara y colaboradores observaron cambios histológicos en el hipocampo, amígdala, corteza y cerebelo en ratas expuestas crónicamente a 100 mg/L de F en agua (Shivarajashankara Y.M. y col., 2002^a). Se ha observado que en animales de experimentación expuestos a 100 mg/L de F, los niveles de F en el plasma son similares a los niveles de F en plasma de individuos expuestos a concentraciones de 5 a 10 mg/L de F en agua (Mullenix, P. J., y col., 1995). Los mecanismos de toxicidad asociados con la exposición a F refieren que este contaminante puede causar estrés oxidativo (Shivarajashankara Y. M. y col., 2002^b), inhibir las enzimas involucradas en la producción de energía, en la transferencia de iones y en la neurotransmisión (Vanni y Reddy, 2000).

La integridad del SNC en los humanos se puede evaluar a través de distintas técnicas electrofisiológicas y de imagen. Sin embargo, estos procedimientos son costosos y en muchas ocasiones no es posible identificar ligeros déficits. En el caso de alteraciones asociadas con el comportamiento o el aprendizaje, las pruebas neuropsicológicas son herramientas que pueden darnos información sobre la función integral del SNC, lo que permite evaluar ligeros déficit en las funciones cognitivas como la atención, la memoria, el lenguaje y la organización visoespacial (Valciukas., 1991; Roselli M., 1997). Otra de las ventajas que ofrecen estas pruebas, es su bajo costo por lo que es posible utilizarlas

como herramientas para evaluar los riesgos en sitios contaminados con sustancias tóxicas (ATSDR, 1995). Una de las pruebas estandarizadas más utilizadas para evaluar los efectos sobre el SNC por la exposición a contaminantes ambientales es la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC-R por sus siglas en inglés) (Calderón y col. 2001^a; Wasserman 1997, 2003 y 2004). A través del WISC-R se obtienen puntuaciones de los coeficientes intelectuales (CI's) total, verbal y de ejecución, los cuales son indicadores globales de la función cognoscitiva. Sin embargo, categorizando las subescalas del WISC-R (categorías de Bannatyne) también es posible evaluar funciones cerebrales superiores que pudieran estar siendo afectadas por la exposición a agentes neurotóxicos como el lenguaje, la comprensión, la memoria a largo plazo, la organización visoespacial y la atención (Vance y Singer, 1979). Hay estudios reportados en los que se ha empleado este análisis de factores, como es el caso del plomo en niños expuestos a concentraciones menores de 10 ug/dL y se ha observado el efecto sobre la atención sin haber una disminución significativa en la puntuación total del CI (Wasserman G. y col., 1997, Calderon J. Y col., 2001^a). La figura compleja de Rey-Osterrieth, es otra prueba neuropsicológica que permite evaluar las habilidades ejecutivas, la memoria, la organización visoespacial y las habilidades motoras en niños. Esta prueba se ha empleado para evaluar la neurotoxicidad del F (Calderón y col., 2001^b) y está incluida como uno de los componentes de las baterías que se usan para evaluar los efectos sobre el SNC en niños tratados con drogas antineoplásicas (Waber y col., 2000).

En relación a los efectos neurotóxicos asociados a la exposición crónica al As en población infantil hay cuatro estudios. El primero estudio se realizó en México en niños residentes en una área minero-metalúrgica, encontrando una asociación inversa entre

los niveles de As en orina ($\bar{x} = 62.9 \mu\text{gAs/gcreat}$) y los puntajes en el CI verbal (Calderón J. y col., 2001^a). Otro de los estudios se realizó en Taiwán en adolescentes expuestos al As a través del agua (concentraciones de 184 a 225 $\mu\text{g/L}$), donde reportaron un impacto negativo entre la exposición al As y la memoria y la atención (Tsai S.Y., y col. 2003). Uno de los estudios mas reciente se realizó en Bangladesh, los investigadores reportaron una asociación inversa entre la concentración de As en agua ($\bar{x} = 117.8 \pm 45.2 \mu\text{g/L}$) y las puntuaciones en los CI's de ejecución y total. Esta asociación se encontró en niños expuestos a concentraciones mayores de 50 $\mu\text{g/L}$ de As en agua (Wasserman G. y col., 2004). Finalmente en Mongolia China, se llevó a cabo un estudio en adultos para evaluar la salud mental a través de un cuestionario y relacionarlo con la exposición al As. Se compararon las puntuaciones entre individuos residentes en áreas con concentraciones de As en agua de $\bar{x} = 5.3 \pm 5.2 \mu\text{g/L}$ vs $\bar{x} = 158.3 \pm 24.7 \mu\text{g/L}$, observando un riesgo 2.5 veces mayor de presentar problemas de salud mental en los individuos de mayor exposición comparados con los no expuestos (Fujino Y. y col., 2004).

Con respecto a los F, desde la década de los 80's hay reportes donde se ha demostrado su potencial neurotóxico. Existen 5 estudios realizados en niños, de los cuales cuatro de ellos se realizaron en China, en el primero la exposición al F fue a través del carbón, el cual se utilizó como combustible doméstico para cocinar; se compararon los puntajes de el CI total de 907 niños de 8 a 13 años residentes de áreas categorizadas según la prevalencia de fluorosis dental, encontrando que los puntajes en el CI total de los niños que residían en las áreas con fluorosis dental de media a moderada fueron menores (existió una diferencia de 10 puntos) con respecto a los niños residentes de las áreas donde no había presencia de fluorosis o esta fue muy ligera (Li X.L. y col 1995). En 1996, se publicó otro estudio en el cual se compararon los puntajes del CI total en niños

de 7 a 14 años residentes en dos poblaciones expuestas a diferentes concentraciones de F en agua; los niños de la población con más alto contenido de F en agua ($\bar{x} = 4.12$ mg/L), tuvieron puntajes en el CI total ($\bar{x} = 97.69$ puntos) significativamente menores ($p < 0.02$), que los niños residentes en la población con menor concentración de F ($\bar{x} = 0.91$ mg/L; $\bar{x} = 105.21$ puntos) (Zhao L.B. y col. 1996). En un tercer estudio se compararon los puntajes en el CI total de niños residentes de dos poblaciones, una de alta exposición a F en agua ($\bar{x} = 3.15 \pm 0.61$ mg/L) y otra de baja exposición a F en agua ($\bar{x} = 0.37 \pm 0.04$ mg/L), encontrando que los niños residentes de la zona con más alto contenido de F presentaban puntajes en CI total ($\bar{x} = 92.27 \pm 20.4$) significativamente menores ($p < 0.005$) que los niños residentes en el área de menor exposición a F ($\bar{x} = 103.05 \pm 13.8$), en este estudio se midieron las concentración de F en orina en los niños de ambas poblaciones encontrando una asociación negativa entre las concentraciones urinarias y los puntajes en el CI ($r = -0.32$ $p < 0.01$) (Lu Y. y col., 2000). En el último estudio publicado en 2003, se compararon las puntuaciones del CI total entre niños expuestos a 2.5 ± 0.8 mg/L de F en agua, con otro grupo expuesto a 0.36 ± 0.15 mg/L, observando una diferencia de 10 puntos entre ambas poblaciones ($\bar{x} = 92.02 \pm 13.0$ vs 100.4 ± 13.2), de igual manera que el trabajo de Lu, midieron las concentraciones de F en orina encontrando una asociación negativa entre la concentración de F en orina y los puntaje en el CI ($r = -0.65$ $p < 0.001$) (Xiang y col., 2003). En estos estudios mencionaban que el nivel socioeconómico era similar en las zonas estudiadas.

En México, se evaluaron niños residentes en un área con concentraciones de F en agua de consumo humano de 1.5 a 3 mg/L, los niveles de F en orina fueron de $\bar{x} = 4.6 \pm 1.46$ mgF/gcreat, se encontró una asociación positiva entre el tiempo de reacción (evaluando

la atención) y los niveles de F en orina ($r=0.28$, $p=0.04$) y una asociación negativa entre la organización visoespacial y los niveles de F en orina ($r=-0.27$, $p=0.05$) (Calderón y col., 2001^b).

El papel de la nutrición en el desarrollo y organización funcional del SNC es bien conocido y se sabe que la desnutrición afecta su maduración. Estudios neuroanatómicos revelan que las estructuras más susceptibles a la desnutrición son el hipocampo y el cerebelo (Strupp y Levitski, 1995). La desnutrición crónica produce cambios irreversibles en regiones corticales en el cerebro en desarrollo alterando el comportamiento y la función cognoscitiva (Kolb y col., 1989), en estudios donde se ha empleado la prueba WISC-R se ha encontrado que niños que sufrieron de desnutrición en los primeros años de vida tuvieron puntuaciones en el CI mas bajas, rendimiento escolar bajo y alteración de las funciones cognitivas comparados con niños bien nutridos (Grantham-McGregor y col., 1995; Strupp y Levitski, 1995). Deficiencias de micronutrientes como el hierro, también se han asociado con alteraciones cognitivas y de el comportamiento en niños (Lozoff y col., 1991; Pollit y col., 1993). La desnutrición y los factores socioculturales adversos parecen actuar sinérgicamente para deprimir el desarrollo y la organización del cerebro. En México, es común encontrar áreas con altos niveles de contaminantes ambientales en poblaciones con deficiencias nutricionales. Por ejemplo, en zonas impactadas por la contaminación por metales, se ha reportado una prevalencia del 30% de deficiencia de hierro en niños menores de 9 años (Calderón J. y col., 2001^a) y en zonas expuestas al DDT la proporción de niños con deficiencias en el crecimiento fue del 14% (Navarro M.E., 2001).

En algunas zonas donde hay niveles de As superiores a los límites permitidos también hay concentraciones altas de F en el agua. En México, en la zona centro-norte del país varias comunidades en seis estados se abastecen de agua proveniente de acuíferos contaminados con ambos tóxicos (Del Razo L.M. y col., 1993; Wyatt J. y col., 1998). Se ha estimado que aproximadamente 6 millones de personas están expuestas simultáneamente al As y a F, de los cuales aproximadamente el 35% representa a la población infantil (Alarcón, M.A., y col., 1997; Díaz-Barriga, M. F. y col., 2000; Méndez M. & Armienta M.A., 2003; Smedley P.L. & Kinniburgh D.G., 2002; INEGI, 2004).

Debido a que no hay reportes sobre los efectos en el SNC asociados con la exposición simultánea al As y a F en población infantil, se diseñó un estudio transversal para evaluar las posibles asociaciones entre la exposición simultánea al As y a F y el funcionamiento intelectual en niños de 6 a 10 años de edad residentes en zonas con diferentes concentraciones de As y F en agua de consumo humano, considerando aspectos sociales, nutricionales y la presencia de otros agentes neurotóxicos en el ambiente como el Pb. La evaluación neuropsicológica se realizó a través de la prueba de Inteligencia Wechsler para niños esta versión se encuentra revisada y estandarizada para niños mexicanos (WISC-RM por sus siglas en inglés) (Gómez y col. 1983), y la prueba figura Compleja de Rey-Osterrieth (Galindo y Villa, 1995).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio. Se realizó un estudio transversal en niños residentes de cuatro comunidades rurales de la Republica Mexicana expuestas a diferentes concentraciones de As y F en agua de consumo humano. Tres comunidades pertenecientes al estado de San Luis Potosí (SLP) y una al estado de Durango (Dgo): 1) Soledad de Graciano Sánchez, SLP (As $6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/L}$; F $0.7 \pm 0.3 \text{ mg/L}$); 2) Moctezuma, SLP (As $4.5 \pm 1.5 \mu\text{g/L}$; F $1.1 \pm 0.01 \text{ mg/L}$); 3) Salitral de Carrera, Villa de Ramos, SLP (As $169.5 \pm 16 \mu\text{g/L}$; F $5.3 \pm 0.18 \text{ mg/L}$ y 4) y Colonia 5 de Febrero, Dgo (As $200 \pm 84 \mu\text{g/L}$; F $9.4 \pm 1.1 \text{ mg/L}$). Se aplicó un cuestionario para obtener información general de cada uno de los niños que potencialmente podrían participar en el estudio (tiempo de residencia, edad, escolaridad de los padres, nivel socioeconómico, etc.) (Anexo 1). Participaron 132 niños de 6 a 10 años de edad, residentes en las zonas de estudio desde su nacimiento y sin antecedentes de problemas neurológicos reportados por la madre, además de que tuvieran la autorización de sus padres para participar en el estudio.

Monitoreo ambiental y biológico. Como biomarcadores de exposición se utilizaron las concentraciones de As y F en orina, además se cuantificaron las concentraciones de As y F en agua, por lo que se pidió a cada uno de los niños participantes muestras de agua de grifo y garrafón de sus hogares y la primera orina de la mañana. Las muestras de agua y orina fueron recolectadas en recipientes de plástico lavados previamente con HNO_3 al 10%. Se determinaron las concentraciones de Pb en sangre, por lo que se tomaron muestras de sangre en ayunas obtenida por punción venosa, recolectadas en tubos vacutainer® con EDTA como anticoagulante. Todas las muestras se mantuvieron en refrigeración durante el traslado del sitio de muestreo hasta el laboratorio.

Cuantificación de arsénico en orina y agua. Se tomaron de 5 mL de orina y se digirieron a 70 °C con una mezcla de HNO₃:HClO₄ 1:6, las muestras fueron resuspendidas con HCl al 3% según el método de Cox (1980). Posteriormente fueron tratadas con una solución reductora (yoduro de potasio al 10% y ácido ascórbico al 5%) y 1 mL de HCl conc. durante 5 min. a 80 °C. La determinación de As, se realizó por espectrofotometría de absorción atómica (EAA) con generador de hidruros (Perkin-Elmer modelo Aanalyst 100), acoplado al sistema de inyección de flujo continuo (FIAS por sus siglas en ingles) donde reacciona con NaBH al 0.2% en una solución de NaOH al 0.05% utilizando HCl al 10% como medio de reacción. La concentración de As en orina fue corregida por creatinina. Como control de calidad se empleó el estándar 2670 "Toxic metals in freeze-dried urine" del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST por sus siglas en ingles) obteniendo una precisión del 98 ± 4 %.

Para cuantificar el As en agua se siguió el mismo procedimiento de As en orina a partir de la reducción de la muestra. Como control de calidad se empleó el estándar de referencia 1640 "Trace elements in Natural Water" del NIST, obteniendo una precisión del 99 ± 6 %.

Cuantificación de fluoruros en orina y agua. La cuantificación de F en orina se realizó de acuerdo al método 3808 del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH por sus siglas en ingles). Se tomaron 100 mL de muestra y se le agregó 0.2 g de EDTA. Posteriormente las muestras se mezclaron con un buffer de alta fuerza iónica (TISAB por sus siglas en ingles) en una proporción 1:1, y se cuantificaron con el electrodo de ión selectivo marca Orion No. 9609. La concentración de F en orina se

corrigió por creatinina. Como control de calidad se utilizó el estándar 2671a "Fluoride in freeze-dried urine" del NIST, obteniendo una precisión del $98 \pm 6 \%$.

Para el análisis de F en agua se siguió el mismo procedimiento que las muestras de orina, como control de calidad se utilizó el estándar de referencia 3138 "Fluoride standard solution" del NIST la recuperación fue del $98 \pm 4\%$.

Cuantificación de plomo en sangre. Se mezclaron 100 μ l de sangre completa (perfectamente homogeneizada) con 0.4 mL de solución tritón modificador (Tritón-X 100 al 0.5%, fosfato de amonio al 0.5% y HNO_3 al 0.2%). La cuantificación de Pb se realizó por EAA con horno de grafito (Perkin-Elmer modelo 3110) siguiendo el método de Subramanian (Subramanian, 1987). Como control de calidad se analizaron muestras de sangre del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en ingles) la precisión que se obtuvo fue del $99 \pm 9 \%$.

Evaluación nutricional y nivel socioeconómico. Se obtuvieron datos de talla, peso y edad, y a partir de estos datos se calcularon los parámetros de talla para la edad, peso para la edad y peso para la talla como indicadores de desnutrición crónica y aguda respectivamente. Estos parámetros se calcularon con el programa Epi Info, el cual utiliza como referencia las tablas del Centro Nacional de Estadística de Salud de los Estados Unidos (NCHS) (Dibley M.J., y col., 1987), que son las recomendadas por el CDC y la OMS (Anexo 2). Los valores resultantes fueron transformados a unidades z, debido a que se utilizaron las puntuaciones de menos de 2 DE como punto de corte para clasificar a los niños como desnutridos (talla o peso bajos para edad y peso para la talla) y más de 2 DE del z de peso para la talla para clasificar a los niños con sobrepeso y obesidad, estos

puntos de corte son los utilizados por la Encuesta Nacional de Nutrición de México (1999). Como indicador de deficiencia de hierro se cuantificaron los niveles de saturación de transferrina en suero (ST). Los niveles de hierro sérico total (HST) y capacidad de fijación de hierro (CFTH) se cuantificaron por el método Ferene-S, sin desproteinización, por medio de espectrofotometría UV-visible (Serapack, Bayer). La ST se calcula dividiendo los niveles de HST entre los niveles de CFTH y multiplicándolos por 100 para reportarlos en porcentaje. Como control de calidad se usaron sueros control Seracheck™ (Serapack, Bayer).

El nivel socioeconómico (NSE) se calculó con el índice de Bronffman a partir de 5 variables socioeconómicas: condiciones de la casa, hacinamiento, disponibilidad de agua potable, drenaje y educación del padre (Bronffman y col. 1988) (Anexo 3).

Evaluación neuropsicológica. Las pruebas neuropsicológicas, se aplicaron por neuropsicólogos entrenados y capacitados que desconocían las concentraciones de As y F en orina de los niños, estas se aplicaron en un espacio que cubriera los requerimientos necesarios (privacidad, poco ruido, iluminación adecuada) todo esto en horas y días escolares. El tiempo requerido para aplicar estas pruebas a cada uno de los niños fue aproximadamente de 1 hr.

Se aplicó la prueba de Inteligencia Wechsler para niños versión revisada y estandarizada para México (WISC-RM). Esta prueba consta de 12 subescalas, agrupadas en 2 escalas, una verbal y otra de ejecución. La escala verbal incluye: información, comprensión, aritmética, semejanzas, vocabulario, retención de dígitos (prueba suplementarias), y la escala de ejecución la conforman: figuras incompletas, ordenamiento de dibujos, diseño

con cubos, ensamble de objetos, claves, laberintos (prueba suplementarias). Las puntuaciones se normalizan con la edad del niño para cada subescala y se obtienen las puntuaciones de los coeficientes intelectuales (CI) verbal, ejecución y total. (Gómez y col. 1983) (Anexo 4).

Para evaluar diferentes aspectos cognoscitivos, se organizaron las subescalas del WISC-RM en cuatro áreas de acuerdo a la categorización de Bannatyne : 1) Capacidad de conceptualización verbal (evalúa el lenguaje): semejanzas, vocabulario y comprensión; 2) Conocimiento adquirido (evalúa la comprensión y la memoria a largo plazo): información, aritmética y vocabulario; 3) Capacidad de secuenciación (evalúa la atención): aritmética, retención de dígitos y claves; 4) Capacidad espacial (evalúa la organización visoespacial): figuras incompletas, diseños con cubos y ensamble de objetos (Vance y Singer, 1979).

Otra prueba que se incluyó en el estudio fue la figura compleja de Rey-Osterrieth, esta prueba está compuesta por 9 unidades perceptuales que el niño debe integrar dentro de una sola unidad. Se obtienen 2 mediciones de la ejecución del niño, la primera que es la copia de la figura, la cual refleja el grado de precisión de la función visoconstructiva (evalúa la organización visoespacial) y la segunda que es la realización de la figura de memoria, que evalúa la cantidad y calidad de la información original retenida en la memoria espacial (evalúa la memoria visual y la memoria a corto plazo) (Galindo y Villa, 1995) (Anexo 6).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La hipótesis a probar era si el As y el F presentes, afectaban las funciones cognitivas. Las variables dependientes fueron los puntajes de la prueba WISC-RM (CI verbal, CI de ejecución, CI total, conceptos, conocimientos, secuencial y espacial) y de la prueba figura Compleja de Rey-Osterrieth (copia y memoria), las variables independientes fueron las concentraciones de As y F en orina y agua. En el análisis, se incluyó la edad, el sexo, el Pb en sangre, el NSE, la escolaridad de la madre (EM), la concentración de ST y las variables antropométricas talla para la edad, peso para la edad, y peso para la talla como variables que potencialmente pudieran afectar la asociación entre los contaminantes ambientales y el efecto sobre el SNC.

Se realizó un análisis exploratorio de los datos para evaluar la normalidad de las variables continuas. Las concentraciones de As y F en orina y agua, el NSE, la EM y la concentración de ST, no se ajustaron a la distribución normal por lo que fueron transformadas logarítmicamente. Posteriormente se realizó un análisis bivariado, en el cual se emplearon pruebas de t-Student y/o ANOVA seguidas de pruebas de comparación múltiple Student Newman-Keuls (SNK) y chi-cuadrada para comparar las características de las cuatro zonas.

Para comparar las puntuaciones promedio de los CI's y diferentes grupos de exposición; para As en orina se crearon tres categorías de exposición: < 10 $\mu\text{gAs/gcreat.}$, entre 10 y 50 $\mu\text{gAs/gcreat.}$ y > 50 $\mu\text{gAs/gcreat.}$ Para F en orina se crearon cuatro categorías de exposición que fueron las siguientes: < 2 mgF/gcreat. , de 2 a 4 mgF/gcreat. , de 4 a 6 mgF/gcreat. y > 6 mgF/gcreat.

Debido a que se observó un gradiente de concentración entre los niveles de As y F en orina, y no observamos diferencias entre las poblaciones con respecto a el sexo, edad, EM, y mediciones antropométricas, el análisis multivariado se realizó con toda la población. Se obtuvieron matrices de correlación entre las variables continuas para evaluar las variables confusoras que habrían de incluirse en los modelos de regresión lineal múltiple (RLM).

Finalmente para evaluar la relación dosis-respuesta, se calcularon los modelos de regresión lineal múltiple (RLM). Primero se creó un modelo “base” entre las variables confusoras que resultaron significativas en el análisis bivariado y que no estaban autocorrelacionadas, variables que teóricamente tienen influencia en las pruebas neuropsicológicas (Pb en sangre) y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas. Después se obtuvieron modelos de regresión lineal simple entre As en orina y F en orina y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas. Finalmente, se obtuvieron los modelos de RLM entre las concentraciones de As en orina y F en orina y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas ajustados por los factores confusores identificados en la primera parte del modelaje para cada contaminante de manera individual. Debido a que los niños estaban expuestos a ambos contaminantes, se obtuvieron los modelos de RLM evaluando primero la interacción (As - F) y después la confusión. Ya que a que la interacción no resultó significativa, los modelos finales se crearon incluyendo tanto las concentraciones de As en orina y F en orina y las variables obtenidas en el modelo “base”. El nivel de significancia que se estableció fue de 0.05 y las pruebas fueron a 2 colas. Todo el análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

RESULTADOS

En la Tabla 1, se presentan las concentraciones promedio de As y F en agua de la llave de las poblaciones evaluadas. Se observan 2 grupos, uno de baja exposición a As y a F que incluyen Soledad de Graciano Sánchez y Moctezuma y otro de alta exposición que incluye a Salitral de Carrera y a la Col. 5 de Febrero. Hacemos notar que las concentraciones de ambos contaminantes en estas dos últimas comunidades superaron los límites establecidos para As y F en agua de uso y consumo humano en la Norma Oficial Mexicana (NOM-127-SSA1-1994) que es de 25 $\mu\text{g/L}$ para As y 1.5 mg/L para F. Comparado con la norma, el incremento en las concentraciones de As en agua fue 6.7 y 7.7 veces mayor y para F fue 3.5 y 6 veces mayor para Salitral de Carrera y Col. 5 de Febrero respectivamente.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la edad, sexo y escolaridad de la madre entre las cuatro poblaciones, mientras que el NSE fue ligeramente mayor en Soledad de Graciano Sánchez. Sin embargo, las cuatro son consideradas como zonas de NSE ligeramente por debajo del nivel medio, de acuerdo al Índice de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado y Opinión Pública (AMAI) (Tabla 2).

En la Tabla 3 se muestran las características nutricionales de las poblaciones en estudio. Se presenta el porcentaje de niños con deficiencia de hierro (niños con saturación de transferrina menor del 20 %), los niños de Soledad, Moctezuma y Salitral presentaban un índice alto de deficiencia de hierro (30%, 30% y 50% respectivamente), mientras que la zona de más alta exposición (Col. 5 de Febrero) el porcentaje de niños con deficiencia de hierro fue el bajo (10%). A través de parámetros antropométricos evaluamos si el niño

tenía algún tipo de desnutrición o sobrepeso, en las cuatro comunidades el 80% de los niños se encontraba dentro de los valores normales, el porcentaje de niños con problemas de desnutrición aguda ó crónica y sobrepeso fue muy bajo.

Las concentraciones de Pb en sangre de los niños de la cuatro zonas estudiadas se muestran en la Tabla 4, la concentración promedio de Pb en sangre fue más baja en los niños de la Col. 5 de Febrero (Dgo) comparado con las concentraciones de las otras tres comunidades, en general el 10% de los niños superó el límite establecido por la CDC de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ de plomo en sangre, y el 63 % tuvo concentraciones de Pb en sangre mayor a 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Por comunidad, un alto porcentaje de niños superaban los 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, valor al cual en estudios recientes se ha reportado que existe daño neurológico (Koller y col., 2004) (Soledad 85.3%; Moctezuma 83.3%; Salitral 83.3% y Col. 5 de Febrero 38.3%).

En la Tabla 5, se muestra la proporción de individuos según la fuente de agua para cocinar y beber. El porcentaje de individuos que usan el agua de la llave tanto para cocinar y beber fue más alto para aquellos que residen en las zonas de mayor exposición 70 % y 56 % (Salitral de Carrera y Col. 5 de Febrero, respectivamente) comparado con los de menor exposición 12 % y 17 % (Soledad y Moctezuma).

En las Figuras 1 y 2 se muestra la distribución de los niveles de As en orina y F en orina de la cuatro poblaciones evaluadas, se observó un gradiente de concentración. El 36% de los niños superó el límite de intervención ambiental de As en orina establecido por el CDC (50 $\mu\text{gAs}/\text{gcreat.}$) y el 21% tuvo concentraciones mayores a 100 $\mu\text{gAs}/\text{gcreat.}$ (Figura 1). Respecto al F en orina el 75% de los niños tuvo concentraciones superiores a 2 $\text{mgF}/\text{gcreat.}$ (valor reportado en niños residentes en zonas con concentraciones de F

en agua menores a 1 mg/L) concentración establecida por la Agencia de Protección Ambiental (US EPA) como a la cual no se observan efectos adversos (NOAEL) (Figura 2).

En la Figura 3, se presenta la distribución del CI observado en el estudio. Comparando con la distribución esperada, el porcentaje de niños con un CI de 90 a 110 (intervalo normal) y arriba de 110 fueron menores a lo esperado (46.9 vs 40.2% y 8.3% vs 25% respectivamente), mientras que el porcentaje de niños con puntajes menores de 90 fue mayor a lo esperado (45% vs 25%). También se presenta la distribución en el CI de las zonas de alta exposición a As y F (Salitral y Col. 5 de Febrero) y las de baja exposición (Soledad y Moctezuma), de manera general se observa un cambio en la distribución, debido a que en ambas zonas disminuyó el porcentaje de niños con puntuaciones mayores a 90 (valor normal) y aumento el porcentaje de niños con puntuaciones menores de 90.

En las Figuras 4 y 5, se observa la disminución de los coeficientes intelectuales (verbal, ejecución y total) al aumentar las concentraciones de As y F en orina. Al comparar las puntuaciones promedio entre el grupo de baja exposición a As en orina (< 10 $\mu\text{gAs/gcreat.}$) con el de alta exposición (> 50 $\mu\text{gAs/gcreat.}$), se observó una disminución de 11 puntos para el CI total y CI verbal y de 9 puntos para el CI de ejecución (Figura 4). Con respecto al F se observó una disminución de 13 puntos para el CI total y CI verbal y de 10 puntos para el CI de ejecución entre el grupo de baja exposición (< 2 mgF/gcreat.) y el de alta exposición (> 6 mgF/gcreat.)(Figura 5).

En la Figura 6 y 7, se presenta el análisis de regresión lineal simple entre el CI total y el logaritmo de la concentración de As y F en orina, para ambos casos se observa una asociación negativa. El 6% de la disminución de la puntuación de CI total fue explicado por la concentración de As en orina ($B=-0.25$ $p<0.001$) mientras que el 17% de la disminución de las puntuaciones del CI total fue explicado por la concentración de F en orina ($B=-0.42$ $p<0.0001$).

En la Tabla 6 se presenta el modelo de RLM “base” para evaluar la asociación entre el coeficiente intelectual total y las variables confusoras que fueron significativas en el análisis bivariado, que no se encontraban autocorrelacionadas y que teóricamente tiene influencia sobre el desarrollo de las funciones cognitivas, el 10% de la disminución del CI total fue explicado por la escolaridad de la madre.

En la Tabla 7, se presenta el modelo de RLM para el CI total y las concentraciones de As en orina ajustado por EM y Pb en sangre. El 13% de la disminución de la puntuación de CI total fue explicado por las concentraciones de As en orina el modelo fue ajustado por la EM y Pb en sangre ($B=-0.24$ $p<0.001$).

En la Tabla 8, se presenta el modelo RLM entre el CI total y los niveles de F en orina ajustado por los mismos confusores del modelo presentado en la tabla 7. El 23% de la disminución de las puntuaciones del CI total fue explicado por la concentración de F en orina, el modelo fue ajustado por la EM y Pb en sangre ($B=-0.43$ $p<0.0001$).

Para evaluar el efecto simultáneo del As en orina y del F en orina sobre las puntuaciones del CI total, se obtuvo un modelo de RLM en el cual además de ajustar por la EM y el Pb

en sangre, se incluyó las concentraciones As en orina. El 24% de la disminución en el coeficiente intelectual se encontró explicado por la concentración de F en orina, el As en orina no fue significativo, sin embargo, el estimado fue mayor ($B=-0.52$ $p<0.0001$) comparado con el F en orina presentado en la Tabla 8. La diferencia en el cambio del estimado fue estadísticamente significativa ($p<0.001$) (Tabla 9).

En las Figuras 8, 9 y 10, se muestran los estimados B obtenidos de los modelos de RLM de cada uno de los indicadores de la función neuropsicológica CI's (verbal, ejecución y total) (Figura 8), las funciones intelectuales (conceptos, conocimientos, secuencial y espacial) (Figura 9), la figura compleja de Rey (copia y memoria) (Figura 10) y los biomarcadores de exposición (As y F en orina) así como los modelos para F en orina ajustados por As en orina. Se observó el mismo patrón que con el CI total excepto para secuencial el cual no tuvo ninguna asociación significativa con los biomarcadores de exposición, mientras que conceptos y figura memoria no fueron significativos con As en orina.

Debido a que en la gráfica de distribución del CI total (Figura 3), se observa que la proporción de niños esperado con puntuaciones menores de 90 fue mayor tanto los niños residentes en las zonas de baja exposición como los de alta exposición, se procedió a estratificar los niveles de F en orina con el objetivo de calcular las razones de momios (RM) para estimar el riesgo por la exposición al F en cada grupo de exposición. En la tabla 13, se presenta el porcentaje de niños observados según los tres puntos de corte para el CI total estratificados por las concentraciones de F en orina y agua. Comparando con los porcentajes esperados para la población, se observa que al aumentar las concentraciones de F en agua y por lo tanto en orina (mgF/gcreat)

disminuye el porcentaje de niños con puntuaciones en el CI de 90 a 110 y mayores a 110, mientras que el porcentaje de niños con puntuaciones en el CI total menor a 90 se incrementa del 25%, 36%, 45% y 58%. Estos incrementos resultaron estadísticamente significativos ($p < 0.006$). Por ejemplo, el riesgo de tener puntuaciones en el CI total menor a 90 puntos en los niños expuestos al F a concentraciones de 2.2 mg/L en agua fue 1.7 veces mayor que los expuestos a concentraciones menores a 1.5 mg/L, mientras que los niños expuestos a concentraciones de F en agua mayores a 8.9 el riesgo fue 4.1 veces mayor. Este incremento fue lineal es decir a medida que se incrementaba la exposición el riesgo también se incrementaba. A partir de estos datos se calculó la dosis de referencia (Rfd) para efectos neurológicos cuyo cálculo se presenta en el Anexo 6.

DISCUSIÓN

Acuíferos en varias partes del mundo (México, Bangladesh, China, Argentina, Chile, India etc.), se han identificado con problemas de contaminación por As y/o F. Debido a los efectos que se han asociado con la exposición a estos contaminantes estos escenarios representan un problema de salud pública. El hidroarsenismo y la hidrofluorosis afectan a millones de individuos en todo el mundo. En México, se ha estimado que 6 millones de personas están expuestas al As y al F, de estos el 35% corresponde a la población infantil uno de los grupos mas vulnerables a los efectos neurotóxicos. Debido a que el desarrollo del cerebro se inicia en la tercera semana de gestación y la maduración de las funciones cerebrales superiores continua hasta la adolescencia (Selevan, 2000). Por lo tanto la exposición "*in utero*" y en los primeros años de vida puede tener efectos severos sobre el SNC que pueden manifestarse años después en la etapa escolar, traducidos como problemas de aprendizaje y de bajo rendimiento escolar. Estudios recientes sugieren que el As y el F tienen efectos sobre el SNC, sin embargo no hay reportes en la literatura que evalúen los efectos neurotóxicos por la exposición simultánea a estos contaminantes en la población infantil.

En esta investigación, se evaluó el efecto del As y el F individualmente y de ambos contaminantes sobre las puntuaciones en diferentes pruebas neuropsicológicas. Se encontró una asociación inversa entre las concentraciones de As en orina y los puntajes en el los CI's (verbal $B=-0.24^*$; ejecución $B=-0.22^*$; total $B=-0.24^*$ $^*p<0.01$), por cada microgramo de As por gramo de creatinina hubo una disminución de 0.7 puntos el CI total. Con respecto al F también se encontró una asociación inversa entre los niveles de F en orina y los puntajes en los coeficientes intelectuales (verbal $B=-0.43^*$; ejecución $B=-$

0.38*; total $B=-0.43^*$ ($p<0.0001$), por cada miligramo de F por gramo de creatinina hubo una disminución de 1.7 puntos en el coeficiente intelectual total. Estos resultados fueron ajustados por la EM y Pb en sangre.

En los modelos de RLM se evaluó el efecto de la interacción As-F sobre las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas, sin embargo, no fue significativa. Este resultado concuerda con lo obtenido anteriormente, debido a que cada elemento causaba un efecto individual, y no se requería de la presencia de ambos para observar el efecto. Por lo tanto se procedió a obtener los estimados del F en orina sobre las variables de efecto, ajustando por las concentraciones de As en orina, EM y Pb en sangre, como factores confusores de la relación F-CI. El cambio en el estimado beta fue significativamente mayor ($B = -0.52$; $p<0.0001$) cuando el modelo se ajustó por las concentraciones de As en orina, EM y Pb en sangre, comparado con el estimado de -0.43 ($p<0.0001$) obtenido en el modelo de RLM solo para F en orina, EM y Pb en sangre. Estos resultados sugieren que los niños expuestos a ambos contaminantes tienen un efecto negativo sobre las funciones del SNC mayor que si estuvieran expuestos a un solo contaminante (por cada miligramo de F por gramo de creatinina ajustado por As en orina hubo una disminución de 2.1 puntos en el CI total). De ahí la importancia de evaluar las mezclas de contaminantes ya que en la mayoría de los estudios publicados en la literatura (no solo los relacionados con el sistema nervioso), evalúan los efectos de los tóxicos de manera individual y la realidad es que las poblaciones humanas están expuestas a mezclas de contaminantes lo que subestima el riesgo en la salud humana.

Al evaluar cual de las funciones cognitivas estaba asociada con la exposición al As y al F, observamos que las puntuaciones en el lenguaje y la organización visoespacial estaban asociadas inversamente con la concentración de As en orina (conceptos $B=-0.21^*$; espacial $B=-0.22^{**}$; $*p<0.05$; $**p<0.01$). Con respecto al F en orina, las principales funciones cognitivas afectadas fueron el lenguaje, la comprensión, la memoria a largo plazo y la organización visoespacial (conceptos $B=-0.38^{**}$; conocimientos $B=-0.36^{**}$; espacial $B=-0.38^{**}$; $**p<0.0001$). Sin embargo, cuando se evaluó el efecto de la exposición al F considerando la exposición al As los estimados B fueron significativamente mayores en todos los casos en los cuales el F solo había sido significativo (conceptos $B=-0.46^{**}$; conocimientos $B=-0.47^{**}$; espacial $B=-0.45^{**}$; $**p<0.0001$).

En relación a la figura compleja de Rey-Osterrieth observamos una asociación inversa entre las concentraciones de As en orina y la organización visoespacial (copia $B=-0.14^*$; $*p<0.05$). Para las concentraciones de F en orina la asociación inversa fue con la organización visoespacial y la memoria visual a corto plazo (copia $B=-0.28^{**}$; memoria $B=-0.31^{**}$; $**p<0.0001$). Por lo que estos resultados corroboran lo obtenido anteriormente con el análisis de categorías de Bannatyme del WISC-RM. Al evaluar el efecto de la exposición al F considerando la exposición al As, se observó el mismo patrón, los estimados B fueron significativamente mayores en todos los casos en los cuales el F solo había sido significativo (copia $B=-0.35^{**}$; memoria $B=-0.47^{**}$; $**p<0.0001$).

Otra ventaja de evaluar de manera individual las funciones cognitivas es que a través de ello, podemos darnos una idea de cuales estructuras nerviosas pudieran encontrarse afectadas. Para este caso en particular, las áreas alteradas fueron el lenguaje, la

comprensión, la memoria, y la organización visoespacial. Las regiones temporales se vinculan con el procesamiento de información auditiva verbal, la cual incluye la representación simbólica del lenguaje. El lóbulo temporal y en particular estructuras del sistema límbico (hipocampo y sus conexiones), se han relacionado con el proceso de almacenamiento y recobro de nueva información, mientras que las regiones parietooccipitales están relacionadas con el procesamiento de información visual, por otro lado el hemisferio derecho es el mediador de las habilidades visoespaciales.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue que las asociaciones observadas fueron con las concentraciones de As y F en orina, estos biomarcadores nos indican la exposición reciente a los contaminantes, debido a que estos contaminantes se eliminan rápidamente del organismo (ATSDR, 2004). Una manera de corroborar la temporalidad de nuestro estudio es asociando el efecto con las concentraciones de As y F en agua (partiendo de que las concentraciones han sido estables por un periodo largo de tiempo), para Salitral de Carrera se tienen datos de las concentraciones de F y As en agua en el año 2002 (As 140.6 $\mu\text{g/L}$; F 5.3 mg/L) y 2004 (As 150 $\mu\text{g/L}$; F 5.2 mg/L). Con respecto a la Col. 5 de Febrero hay datos de 1997 (As 130 $\mu\text{g/L}$; F 10 mg/L), 2001 (As 201.7 $\mu\text{g/L}$; F 10.2 mg/L), 2003 (As 149 $\mu\text{g/L}$; F 9 mg/L) y 2004 (As 215 $\mu\text{g/L}$; F 9 mg/L). Creamos un modelo de RLM, entre las concentraciones de As y F en agua y el CI total ajustado por EM y Pb en sangre, observando una asociación negativa ($B=-0.17$, $p<0.1$; $B-0.33$ $p<0.0001$ respectivamente).

Los estudios referentes a la neurotoxicidad en humanos por As a excepción del reportado en México por Calderón y col. (2001^a), no encuentran asociación con el biomarcador de exposición. En el estudio de Wasserman y col. (2004), no se encontró

esta asociación probablemente porque ya se habían iniciado estrategias para disminuir el consumo de agua contaminada con As, por lo que probablemente el biomarcador no era un buen reflejo de la exposición. En nuestro estudio las poblaciones evaluadas en este estudio no se encontraban enteradas de la problemática.

Con respecto al F, hay 5 estudios en niños en los que se han utilizado este tipo de pruebas para evaluar neurotoxicidad. Cuatro de ellos se realizaron en China, donde la exposición al F fue a través del carbón utilizado como combustible doméstico para cocinar y a través de agua para consumo humano con concentraciones de este mineral de 2 a 4.5 mg/L. Los estudios de Lu y Xiang refieren que la proporción de niños con valores en el CI menor a 90 puntos (valores normales entre 90 y 110) residentes en zonas con F en agua mayor a 3.15 y 2.4 mg/L, fue del 45% (F en orina $\bar{x} = 4.99 \pm 2.6$ mg/L) y del 42 % (F en orina $\bar{x} = 3.47 \pm 1.9$ mg/L) comparado con el 14% (F en orina $\bar{x} = 1.4 \pm 0.6$ mg/L) y el 21% (F en orina $\bar{x} = 1.1 \pm 0.39$ mg/L) obtenido en niños residentes en zonas con concentración de F en agua menor a 0.4 mg/L (Lu Y. y col., 2000; Xiang Q. y col., 2003). Estos estudios apoyan las investigaciones anteriores de Li X.S., 1995 y Zhao L.B., 1996 en donde demuestran que la distribución de las puntuaciones del CI en zonas con hidrofluorosis endémica ha cambiado, es decir por un lado ha habido una disminución en la proporción de niños con puntuaciones altas y un incremento en la proporción de niños con puntuaciones bajas. En nuestro estudio la proporción de niños con puntuaciones del CI menores a 90 puntos fue del 52.5% la media de F en orina para este grupo fue de 7.6 mg/L (sin corregir) y 6.5 mgF/gcreat (corregido) este grupo se refiere a los niños residentes en las zonas de mayor exposición tanto para F y As (Salitral de Carrera y Col. 5 de Febrero). Sin embargo, para los niños residentes en las zonas de menor exposición, la media de F en agua fue de 0.8 ± 0.27 mg/L y la media de

F en orina fue de 1.7 mg/L (sin corregir), el 33% de los niños tuvo puntuaciones menores de 90 en el CI total, estos resultados podrían explicarse por la alta proporción de niños (38.5%) con niveles de F en orina mayores a 2 mgF/gcreat, lo que nos indica que en estas zonas existen otras fuentes de exposición a estos contaminantes (alimentos, pastas dentales etc.). Nuestros resultados también apoyan ese cambio en la distribución de la curva del CI reportado en los estudios realizados en China ya que la proporción esperada de niños con puntuaciones menores de 90 es del 25%.

Como habíamos mencionado anteriormente, la exposición a tóxicos ambientales durante las primeras etapas del desarrollo, pueden manifestarse durante la etapa prenatal o al nacimiento (abortos espontáneos, malformaciones etc.), durante la niñez (cáncer, asma, efectos neurológicos) o como adultos (cáncer, enf. del corazón etc.) (Selevan S. Y col., 2000), un ejemplo de ello fue un estudio de seguimiento de 436 niños expuestos a Pb desde la etapa fetal, en donde demostraron que los niños hasta a la edad de 4 años presentan los efectos mas severos sobre las habilidades cognitivas (Schnaas y col., 2000). Una característica de las madres de los niños que participaron en el estudio, fue que la mayoría vivió en la comunidad durante el embarazo, lo que nos podría explicar el efecto tan marcado observado en estos niños.

En este estudio el 63% de los niños presentaba concentraciones superiores a los 5 µg/dL de Pb en sangre, estudios recientes han reportado que concentraciones mayores de este valor puede existir un daño neurológico. La atención es una de las funciones que se ve alterada por la exposición al Pb, por lo que creamos un modelo con la variable secuencial (que evalúa la atención) y las concentraciones de Pb en sangre, el modelo obtenido no fue significativo, sin embargo cuando creamos la interacción con las

concentración de F en orina, la significancia fue de 0.09 y juntos explicaban el 5% de la disminución de los puntajes en esta variable, esto nos explica dos cosas, por una parte que para observar el efecto sobre la variable secuencial necesitamos la presencia de ambos contaminantes y segundo que para que esta interacción llegara a ser significativa tendríamos que aumentar el tamaño de la muestra, lo que concuerda con los estudios a estas concentraciones, ya que utilizan tamaños de muestra muy grandes.

Algunos autores refieren que la disminución de las habilidades cognitivas son explicadas en un 40% por los factores sociales (NSE, nivel educativo de los padres etc.) y del 1 al 4 % por la exposición a contaminantes (Koller K. y col., 2004), esta aseveración podría ser cierta cuando la exposición a los contaminantes ambientales es baja (fue el caso del Pb en nuestro estudio), sin embargo en escenarios donde la exposición es alta como es el caso de el As y los F en nuestro estudio, el 18% de la varianza del CI total fue explicada por las concentraciones F en orina ajustadas por As en orina y del 24% ajustado por los factores confusores, lo que indica que hay un incremento en varianza explicada por todas las variables pero que sigue siendo aún mas importante las variables ambientales. Un patrón similar se observó en los modelos de RLM para las demás pruebas neuropsicológicas.

Para observar el efecto dosis-respuesta, estratificamos a la población de acuerdo a la concentración de F en agua. Tomamos como referencia el valor de 1.2 mg/L de F en agua, ya que en este grupo la proporción de niños con puntuaciones menores a 90 puntos, valores entre 90 y 110 y mayores de 110 fue del 25, 50 y 25% respectivamente, dicha distribución es la esperada para el CI total en cualquier población. Los resultados que obtuvimos nos indican que el riesgo de tener puntuaciones menores a 90 en el CI

total se incrementa al aumentar la exposición, el riesgo fue 1.7, 2.4 y 4.1 veces mayor comparado con los niños expuestos al F en agua a concentraciones menores de 1.2 mg/L. Estos resultados nos sugieren que el límite establecido para F en agua por la NOM-127-SSA1-1994 de 1.5 mg/L, no protegería a la población infantil del riesgo por los efectos neurotóxicos del F y la concentración que se propone es de 0.4 mg/L, de acuerdo a los cálculos presentados en el Anexo 6.

En los últimos 30 años, el CDC ha disminuido la cifra de los niveles de Pb en sangre, debido a que se ha reconocido que por cada incremento de 10 $\mu\text{g/dL}$ de plomo en sangre disminuye de 4 a 7 puntos el CI, comparando con los datos obtenidos y con todos los reportes existentes en la literatura, llegamos a la conclusión de que en cuestiones neurológicas el F es más tóxico que el plomo, ya que en este estudio demostramos que por cada miligramo de F por gramo de creatinina disminuye 1.7 puntos el CI, mientras que en presencia de As el efecto del F se encontró potenciado (por cada miligramo de F por gramo de creatinina ajustado por la presencia de As disminuye 2.1 puntos el CI). Todos estos resultados nos obligan a crear estrategias que nos permitan la disminución y/o la eliminación total de la exposición a estos contaminantes y como alternativa final la minimización de las alteraciones producidas, un resultado muy interesante encontrado en este estudio, fue que los niños que bebían y que sus madres cocinaban con agua de la llave, tuvieron concentraciones de As y F en orina mayores ($\bar{x} = 67.7 \pm 2.6$; $\bar{x} = 5.5 \pm 2.0$ respectivamente) a la de niños que bebían y que sus madres cocinaban con agua del garrafón (As $\bar{x} = 11.7 \pm 2.0$; F $\bar{x} = 1.9 \pm 1.9$). Esta conducta se vio reflejada en el CI total, ya que los niños más expuestos, presentaban aproximadamente 10 puntos menos que los niños no expuestos ($\bar{x} = 86.9 \pm 14.8$ vs $\bar{x} = 97.5 \pm 9.3$), esto nos demuestra que con simplemente el cambio de una conducta se puede disminuir la exposición. Estas

soluciones a corto plazo, ayudarían a mejorar la calidad de vida de los individuos afectados, creando así una generación más saludable y por lo tanto con más oportunidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón , M.T., Trejo, R., Flores, M. I., Romero, N.P., (1998), *Contenido de flúor y arsénico en al agua de consumo humano del valle de guadiana*, Memorias de la VIII semana de la investigación científica, CIIDII2-IPN, Unidad Durango.
- Aposhian H.V., (1989), *Biochemical toxicology of arsenic*, Rev. Biochem. Toxicol., 10, pp. 265-299.
- ATSDR (1995), *Adult environmental neurobehavioral test battery*, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of health and Human Services , Atlanta, GA.
- ATSDR (2003), *Toxicological profile for arsenic*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of health and Human Services , Atlanta, GA.
- ATSDR (2003), *Toxicological profile for fluoride*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of health and Human Services , Atlanta, GA
- Bronffman M. G., Castro H., Gutiérrez G., (1988), *Medición de la desigualdad: Una estrategia metodológica. Análisis delas características socioeconómicas de la muestra*, Archivos de Investigación Medica 19, pp. 351-360.
- Calderón J., Navarro M.E., Jiménez-Capdeville M.E., Santos.Diaz M.A., Golden A., Rodríguez-Leyva I., Borja-Aburto V., Díaz-Barriga F., (2001^a), *Exposure to arsenic and Lead and neuropsychological development in mexican children*, Environmental Research section A 85, pp 69-76
- Calderón J., Machado B., Navarro M. E., Carrizales L., Díaz-Barriga F., (2001^b), *Influence of fluoride on reaction time and organization visuospatial in children*, Epidemiology Vol. II, S153.
- CDC (1991), *Review of fluoride "Benefits and risks"* Department of health and human services, pp.1-87
- Cox D.H., (1980), *Arsine evolution-electrothermal atomic absorption method for the determination of nanogram levels of total arsenic in urine and water*, J. Anal. Toxicol., 4, pp.207-211.

- Del Razo L.M., Corona J.C., García-Vargas G., Albores A., Cebrian M.E., *Fluoride levels in web-water from a chronic arsenicism area of northerm Mexico*, *Enviromental Pollutions* 80 pp.91-94.
- Díaz Barriga, M. F., (2000), *Análisis de la contaminación por compuestos tóxicos en el acuífero que abastece a la ciudad de San Luis Potosí*, Cuaderno de Trabajo, Sistema de Investigación Miguel Hidalgo.
- Dibley M.J., Goldsby J.B., Staehling N.W., Trowbridge F.L., (1987), *Development of normalized curves for the international growth reference: historical and technical considerations*, *Am J Clin Nutr* Vol 46 pp. 736-48.
- Foulkes G. R., y Abbottsforb B.C., (1996), *The fluoride connection*, *Fluoride* Vol. 29 No. 4, pp 230-238.
- Fujino Y., Guo X., Liu J., You L., Miyatake M., Yoshimura T., (2004), *Mental health burden amongst inhabitants of an arsenic-affected area in Inner Mongolia, China*, *Social Science & Medicine* 59 pp. 1969-1973
- Galindo y Villa G., Cortes J.F., Salvador J., (1995), *Manual de la Figura Compleja de Rey para niños*, Cuaderno de Psicología I, Primera Edición, México.
- Ghafgazi T., Ridlintong J.W., Fowler B.A., (1980), *The effects of acute and subacute sodium arsenite administration on carbohydrate metabolism*, *Toxicology Appl. Pharmacol*, Vo.l.55, pp. 126-130.
- Geeraerts F., Gijis G., Finne R., Crokaert R., (1986) *Kinetics of fluoride penetration in liver and brain*, *Fluoride* Vol. 19 pp. 108-112.
- Gómez A., Palacios P., Padilla E., (1983), *WISC-R mexicano. Manual de aplicación adaptado y estandarizado en México*. México.
- Grantham-McGregor, Sally.,(1995), *A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development*, *Journal of Nutrition* 125:223S-2238S
- Hughes M.F., (2002), *Arsenic toxicity and potential mechanisms of action*, *Toxicology letters* Vol.133 pp. 1-16.
- Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática (INEGI),www.inegi.gob.mx,
Ultima fecha de consulta: 7 de Febrero del 2005
- Kolb, B. (1984), *Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review*. *Brain Res. Rev.*, 8:65-98,

- Koller K., Brown T., Spurgeon A., Levy L., (2004), *Recent Developments in low-lead exposure and intellectual impairment in children*, Environmental health Perspective 112(9), pp. 987-994.
- Larochette N., Decaudin D., Jacotot E., Brenner C., Marzo I., Susin S.A., Zamzami N., Xie Z., Reed J., Kroemer G., (1999), *Arsenite induces apoptosis via a direct effect on mitochondrial permeability transition pore*, Exp Cell. Res. 249, pp.413-421.
- Li, X.S., Zhi, J. L., y Gao, R. O., (1995), *Effects of fluoride exposure on intelligence in children*, Fluoride Vol. 28 No. 4 189-192.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf A.W., (1991), *Long-term developmental outcomes of infants with iron deficiency*, N Engl J Med., 325 pp. 687-694
- Lu, Y., Wu, L. N., Wang, X., Lu, W., Liu, S. S., (2000), *Effects of high-fluoride water on intelligence in children*, Fluoride Vol. 33 No.2 74-78.
- Mejía J.J., Díaz-Barriga F., Calderón J., Rios C., Jiménez-Capdville M.E., (1997), *Effects of Lead- Arsenic combined exposure on central monoaminergic systems*, Neurotoxicology and Teratology, Vol 19 No. 6, pp 489-497.
- Méndez M., M.A. Armienta. 2003. *Arsenic phase distribution in Zimapán mine tailings, México*. Geofísica Internacional, v.42, n.1, pp.131-140.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, (2000), *Salud ambiental, agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que se debe someterse el agua para su potabilización*. Diario Oficial, Primera sección, pp 48-54.
- Mullenix, P. J., Denbesten, P. K., Schunior, A., Kernan, W. J., (1995), *Neurotoxicity of sodium fluoride in rats*, Neurotoxicology and Teratology, Vol 17, No.2 pp.169-177.
- Navarro Calvillo M.E., (2001), *Características neuropsicológicas en niños indígenas marginados y niños expuestos al DDT*, Tesis para obtener el grado en maestría en diagnóstico y rehabilitación neuropsicológica.
- Nesnow S., Roop B.C., Lambert G., Kadiiska M., Mason R.P., Cullen W.R., Mass M.J., (2002), *DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species*, Chem Res. Toxicol. Vol. 15 pp. 1627-1634.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). *"Fluoride in urine"*. US Department of Health and Human Services, Manual of Analytical Methods. Third Ed. 11, p8308-1-8308-3 (1984).

- OMS, (2004), *Guidelines for drinking water quality: recommendations*, Third edition Vol. 1, World Health Organization, Geneva
- OMS, (2004) *Guidelines for drinking water quality: Fluoride in drinking water* , World Health Organization.
- Pollitt, E., (1993), *Iron deficiency and cognitive function*, Annu. Rev. Nutr. 13:521-37.
- Rodriguez, V.M., Carrizales, L., Jiménez-Capdville, M.E., Dufour, L., Giordano, M., (2001), *The effects of sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat*, Brain Research Bolletin, Vol. 55, No.1, pp. 301-308.
- Rodriguez, V.M., Jiménez-Capdville M.E., Giordano M., (2003), *The effects of arsenic exposure on the nervous system*, Toxicology Letters, Vol 145, pp.1-18
- Rosselli, M., Ardila, A., Pineda, D., Lopera, F., (1997), *Neuropsicología Infantil*, Prensa Creativa, Medellín Colombia
- Schnnas L., Rothenberg S.J., Perroni E., Martinez s., Hernández C., Hernández R.M., (2000), *Temporal pattern in the effect of postnatal blood lead level on intellectual development of young children*, Neurotoxicology and Teratology 22 pp.805-810.
- Selevan S. G., Kimmel C. A., Mendola P., (2000) *Identifying critical windows of exposure for childrens health*, Environmental Health Perspectives, Vol. 108, Supplement 3, pp 451-455.
- Shivarajashankara Y.M., Shivashankara A.R., Gopalakrishna Bhat P., Muddanna Rao, Hanumanth Rao S., (2002^a), *Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats*, Fluoride Vol. 35 No.1, pp. 12-21.
- Shivarajashankara Y.M., Shivashankara A.R., Gopalakrishna Bhat P., Hanumanth Rao S., (2002^b), *Brain lipid peroxidation and antioxidants systems of young rats in chronic fluoride intoxication*, Fluoride Vol.35 No.3, pp. 197-203
- Smedley P.L., Kinninburg D.G., (2002), *A review of the source , Behaviour and distribution of arsenic in natural waters*, Applied Geomistry 17 pp.517-568.
- Spittle, (2000), *Fluoride and intelligence*, Fluoride Vol. 33, No. 2, pp. 49-52.
- Strupp, B. J., & Levitsky, D. A. (1995). Enduring cognitive effects of early malnutrition: A theoretical re-appraisal. *Journal of Nutrition*, 125, 2221S-2232S.
- Subramanian K.S., (1987) *Determination of lead in blood: comparison of two GFASS methods*, Atomic Spectrosc 8, pp.7-14.

- Tsai S.Y., Chou H.Y., The H.W., Chen C.M., Chen C.J., (2003), *The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence*, *Neurotoxicology* 24 pp.747-753.
- Thomas D.J., Styblo M., Lin S., (2001), *The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol.176 pp.127-144.
- Valciukas José A.,(1991), *Cap. 20 The target of neurotoxicity*, *Foundations of Environmental and Occupational Neurotoxicology*, Van Nostrand Reinhold New York.
- Vance H.B., Singer M.G., (1979) Recategorization of the WISC-R subtest scaled scores for learning disabled children. *J. Learning Disabilities* 12(7) pp. 487-491.
- Vani M. Lankshmi, Reddy K. Pratap, (2000), *Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice*, *Research report*, Vol. 33 No. 1 pp. 17-26.
- Waber D.P., Carpentieri S.C., Klar N., Silverman L., Schwenn M., Hurwitz C. A., Mullenix, P. J., Tarbell N. J., Sallan S. E., (2000), *Cognitive Sequelae in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia With Dexamethasone or Prednisone*, *Journal of pediatric hematology/oncology*, Vol 22(3), pp. 206-213.
- Wasserman G. A., Liu X., Lalacono, N.J., Factor-Litvak P., Kline J.K., Popovac D., Morina N., Musabegovic A., Vrenezi N., Capuni-Paracka S., Lekic V., Preteni-Redjepi E., Hadzialjevic S., Slavkovich V., and Graziano J.H., (1997), *Lead exposure and intelligence in 7 year-old children: The Yugoslavia prospective study*, *Environmental health Perspective* 105(9), pp. 956-961.
- Wasserman G.A., Liu X., Factor-Litvak P., Liu X., Todd A., Kline J.K., Slavkovich V., Popovac D., and Graziano J.H., (2003), *The relation between blood lead, bone lead and children intelligence*, *Child neuropsychology*, Vol. 9 No. 1, pp. 22-34.
- Wasserman G.A., Liu X., Parvez F., Ahsan H., Factor-Litvak P., Van Geen A., Slavkovich V., Lalacono, N.J., Cheng Z., Hussain I., Momotaj H., and Graziano J.H., (2004), *Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh*, *Environmental health Perspective* 112(13), pp. 1329-1333.
- Wyatt C.J., Lopez-Quiroga V., Olivas Acosta R.T., Mendez R.O., (1998), *Excretion of arsenic (As) in urine of children 7-11 years, exposed to elevated levels of As in the city waters supply in Hermosillo Sonora México*, *Environmental Research* , section A 78, pp.19-24.

- Xiang Q., Liang Y., Chen L., Wang C., Chen B., Zhou M., (2003) *Effects of fluoride in drinking water on children's intelligence*, Fluoride Vol. 36 No. 2, pp. 84-94.
- Yoshida T., Hiroshi Y., Fan Sun G., (2004), *Chronic health effects in people exposed to arsenic via drinking water: dose-response relationship in review*, Toxicology and applied pharmacology, Vol. 198, pp. 243-252.
- Zhao, L. B., Liang, G. H., Zhang, D. N., Wu, X. R., (1996), *Effects of a high fluoride water supply on childrens intelligent*, Fluoride Vo. 29 No. 4 190-192.

Tabla 1. Concentraciones promedio de arsénico y fluoruros en agua de la llave por zona de estudio.

	Soledad	Moctezuma	Salitral	Col. 5 de Febrero
	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$
Arsénico en agua ($\mu\text{g/L}$) ^a	6.9 ± 0.8 (4.2 - 8.9)	4.3 ± 1.3 (2.9 - 7.1)	169.5 ± 0.9* (148 - 186)	193.9 ± 1.3* (141 - 794)
Fluoruros en agua (mg/L) ^a	0.7 ± 1.5 (0.3 - 1.4)	0.9 ± 0.9 (0.9 - 1.3)	5.3 ± 0.9* (5.0 - 5.6)	9.4 ± 0.9* (8.1 - 15.7)

Nota: Soledad (n=34); Moctezuma (n=18); Salitral (n=20); Durango (n=60)

Entre paréntesis se muestra el valor mínimo y máximo

^a Medias geométricas ± desviación estándar

Se utilizó la prueba ANOVA para observar la diferencia entre las zonas.

* p < 0.001 comparado con Soledad

Tabla 2. Características sociodemográficas de los niños residentes en las cuatro zonas de estudio.

	Soledad	Moctezuma	Salitral	Col. 5 de Febrero
	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$
Edad (años)	8.2 ± 1.0 (5.5 - 10.6)	8.4 ± 1.2 (6.8 - 10.7)	7.7 ± 1.0 (5.9 - 9.4)	8.3 ± 1.1 (5.7 - 10.9)
Nivel Socioeconómico ^a	7.5 ± 0.9 (6.0 - 9.0)	6.1 ± 1.4 (3.0 - 9.0)	6.3 ± 0.9 (5.0 - 7.0)	5.9 ± 1.4* (2.0 - 10.0)
Escolaridad de la madre (años) ^a	6.4 ± 1.5 (0.0 - 9.0)	5.6 ± 2.1 (0.0 - 10.0)	4.7 ± 2.0 (0.0 - 16.0)	5.6 ± 1.7 (0.0 - 15.0)
Sexo				
Niños(%)	52.9	55.6	50	48.3
Niñas(%)	47.1	44.4	50	51.7

Nota: Soledad (n=34); Moctezuma (n=18); Salitral (n=20); Durango (n=60)

Entre paréntesis se muestra el valor mínimo y máximo

^a Medias geométricas ± desviación estándar

Se utilizó la prueba ANOVA y chi-cuadrada para observar la diferencia entre las zonas.

* p < 0.001 comparado con Soledad

Tabla 3. Concentración promedio de saturación de transferrina y mediciones antropométricas en los niños residentes en las cuatro zonas de estudio.

	Soledad	Moctezuma	Salitral	Col. 5 de Febrero
Saturación de transferrina %<20*	29.4	29.4	52.9	10
z Peso/edad D. aguda	Desnutrición %<2DE**	0	11.1	0
	Normal	91.2	83.3	94.8
z Talla/edad D. crónica	Desnutrición %<2DE**	0	0	1.7
	Normal	97.1	94.4	96.6
z Peso/talla	Sobrepeso %> 2DE**	8.8	5.6	10.3

Nota: Soledad (n=34); Moctezuma (n=18); Salitral (n=20); Durango (n=60)

*Valor de referencia del CDC

**Valores utilizados en la Encuesta Nacional de Nutrición (1999)

Tabla 4. Concentraciones promedio de plomo en sangre en los niños residentes en las cuatro zonas de estudio.

	Soledad	Moctezuma	Salitral	Col. 5 de Febrero
	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$
Plomo en sangre ($\mu\text{g/dL}$)	$7.0 \pm 2.0^*$ (4.2 - 12.6)	$7.3 \pm 2.4^*$ (3.1 - 11.9)	$6.8 \pm 2.1^*$ (2.2 - 10.5)	4.8 ± 3.3 (0.2 - 15.7)
% >10 ($\mu\text{g/dL}$) ^a	5.9	22.2	5.5	10
% >5 ($\mu\text{g/dL}$)	85.3	83.3	83.3	38.3

Nota: Soledad (n=34); Moctezuma (n=18); Salitral (n=20); Durango (n=60)

Entre paréntesis se muestra el valor mínimo y máximo

Se utilizó la prueba ANOVA para observar la diferencia entre las zonas.

*p<0.01 comparado con Colonia 5 de Febrero

^a Limite de intervención del CDC

Tabla 5. Proporción de consumo de agua de la llave y de garrafón por zona de estudio.

	Beben y cocinan agua de la llave	Beben y/o cocinan agua de la llave	Beben y cocina con agua de garrafón
Soledad	12 % (n=4)	56 % (n= 9)	32% (n=11)
Moctezuma	17% (n=3)	72 % (n=13)	11% (n=2)
Salitral	70% (n=16)	30 % (n=7)	0%
Col. 5 de Febrero	57% (n=34)	38 % (n=23)	5% (n=3)

Tabla 6. Análisis de regresión lineal múltiple entre factores confusores significativos y el coeficiente intelectual total.

	B	Error Est.	Beta	Intervalo de Confianza al 95%	
Plomo en sangre ($\mu\text{g/dL}$)	-1.5 E-02	0.39	-0.00	-0.79	0.75
Escolaridad de la madre (años)	15.6*	4.7	0.28	6.2	24.9

* $p < 0.001$; $R^2 = 0.10$

Tabla 7. Análisis de regresión lineal múltiple entre el coeficiente intelectual total y la concentración de arsénico en orina ajustando por escolaridad de la madre y plomo en sangre.

	B	Error Est.	Beta	Intervalo de confianza al 95%	
Log As en orina ($\mu\text{gAs/gcreat}$)	-6.7*	2.4	-0.24	-11.4	-1.96
Escolaridad de la madre (años)	12.9	4.7	0.23	3.6	22.2
Plomo en sangre ($\mu\text{g/dL}$)	-0.21	0.39	-0.05	-0.98	0.55

* $p < 0.01$; $R^2 = 0.13$

Tabla 8. Análisis de regresión lineal múltiple entre el coeficiente intelectual total y la concentración de fluoruros en orina ajustado por escolaridad de la madre y plomo en sangre.

	B	Error Est.	Beta	Intervalo de Confianza al 95%	
Log F en orina (mgF/gcreat)	-17.7*	3.5	-0.43	-24.7	-10.8
Escolaridad de la madre (años)	8.3	4.6	0.15	-7.7	17.3
Plomo en sangre ($\mu\text{g/dL}$)	-0.64	0.38	-0.14	-1.4	0.11

* $p < 0.0001$; $R^2 = 0.23$

Tabla 9. Análisis de regresión lineal múltiple entre el coeficientes intelectual total y la concentración de fluoruros en orina ajustado por escolaridad de la madre, plomo en sangre y arsénico en orina.

	B	Error Est.	Beta	Intervalo de Confianza al 95%	
Log F en orina (mgF/gcreat)	-21.3*	5.1	-0.50	-31.36	-11.19
Log As en orina (μ gAs/gcreat)	3.1	3.3	0.11	-3.32	9.59
Escolaridad de la madre (años)	8.1	4.6	0.15	-0.99	17.15
Plomo en sangre (μ g/dL)	-0.67	0.4	-0.15	-1.4	0.08

* $p < 0.0001$; $R^2 = 0.24$

Tabla 10. Distribución del porcentaje del Coeficiente Intelectual total en niños según las concentración de fluoruros en orina y en agua.

F en orina (mgF/gcreat)	F en agua (mg/L)	n	Coeficiente Intelectual Total (puntos)			Razón de Momios (IC 95%)
			< 90	90-110	>110	
< 1.5	1.2	20	25%	50%	25%	1.0
1.5 – 3	2.2	23	36%	61%	3%	1.7 (0.4-5.3)
3 – 5	5.9	29	45%	45%	10%	2.4 (0.5-10.4)
> 5	8.5	50	58%	40%	2%	4.1 (0.9-22.9)
% Esperado de niños en cada categoría			25%	50%	25%	

n = número de niños; chi cuadrada de tendencia p=0.006

Figura 1. Gradiente de concentración de arsénico en orina ($\mu\text{gAs/gcreat}$) de las 4 zonas de estudio.

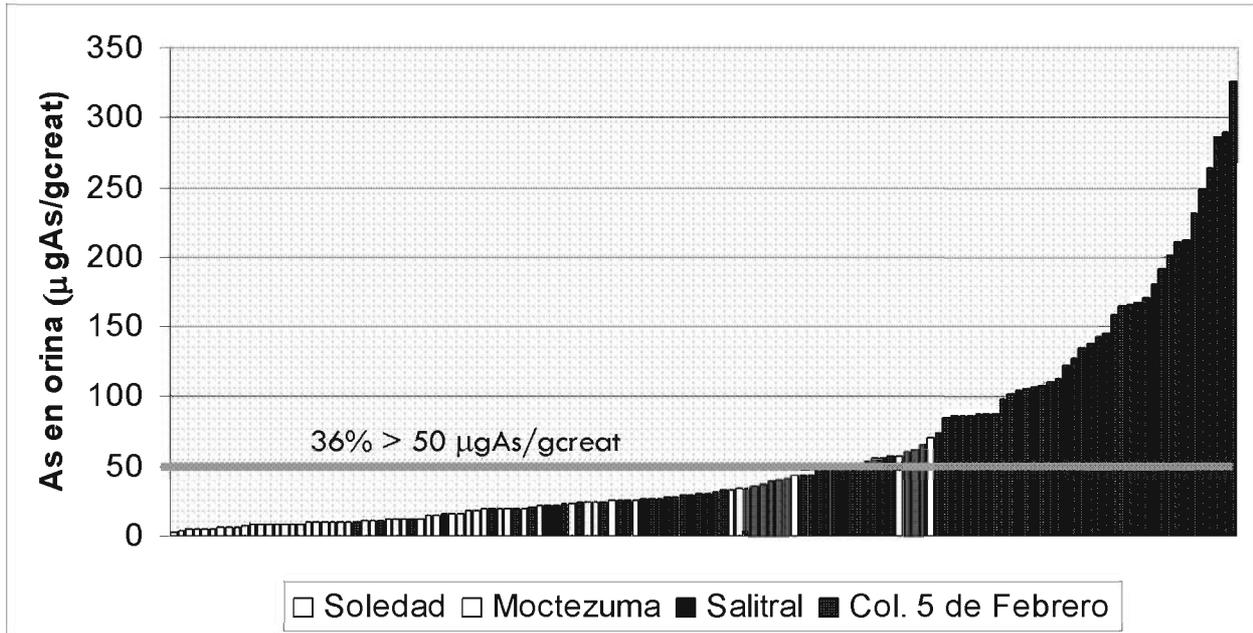


Figura 2. Gradiente de concentración de fluoruros en orina (mgF/gcreat) de la 4 zonas de estudio.

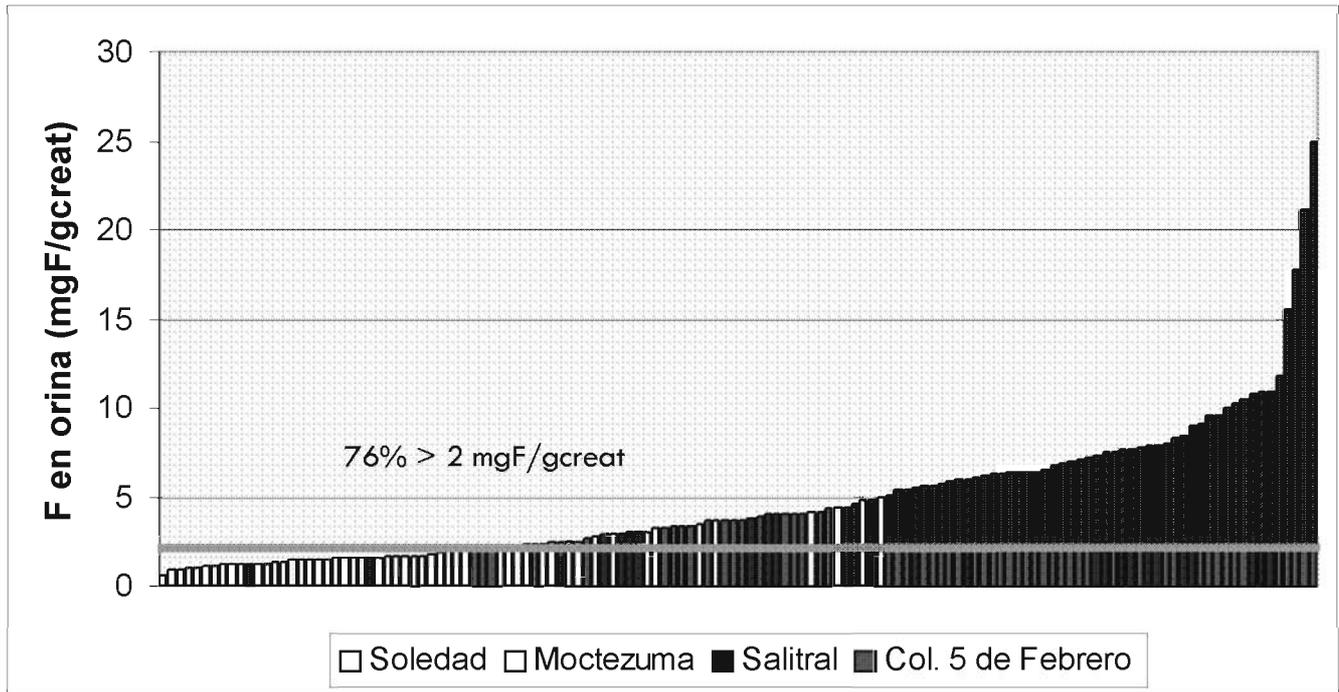


Figura 3. Distribución del CI de toda la población, por zonas de baja y alta exposición a arsénico y fluoruros y la distribución esperada para una población.

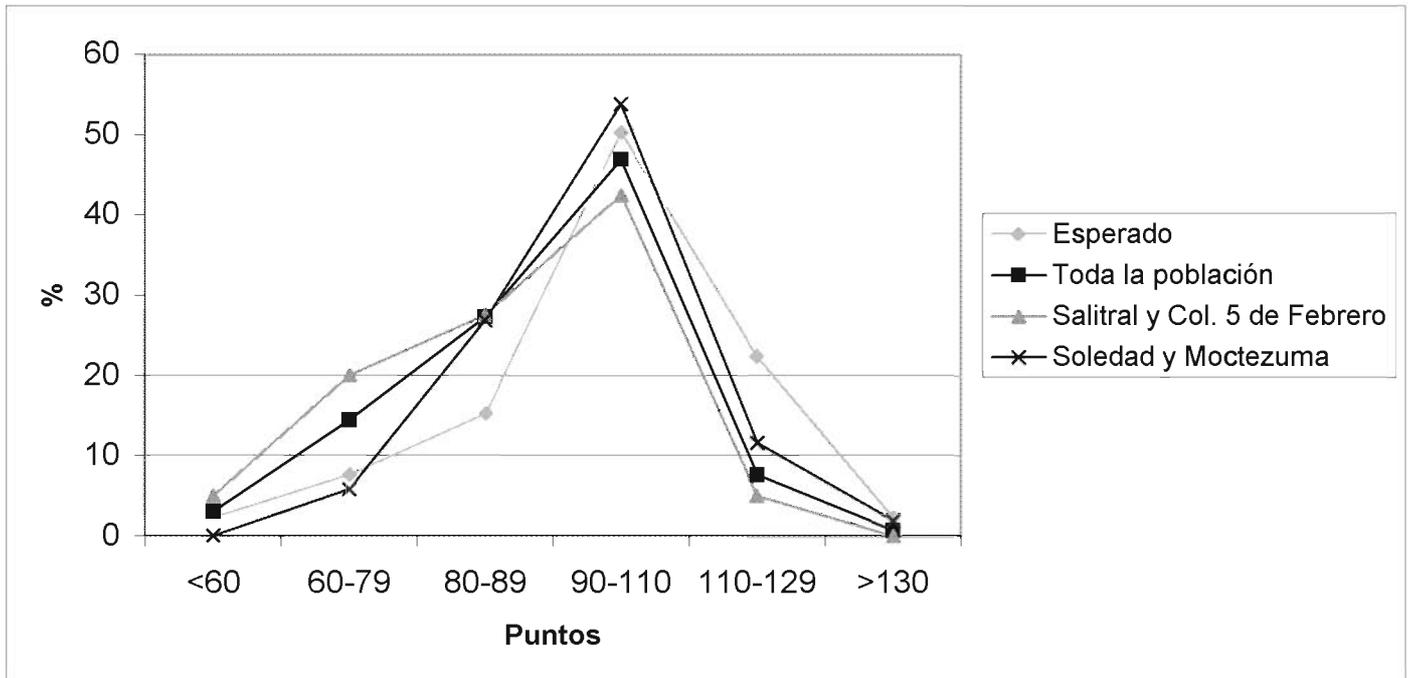
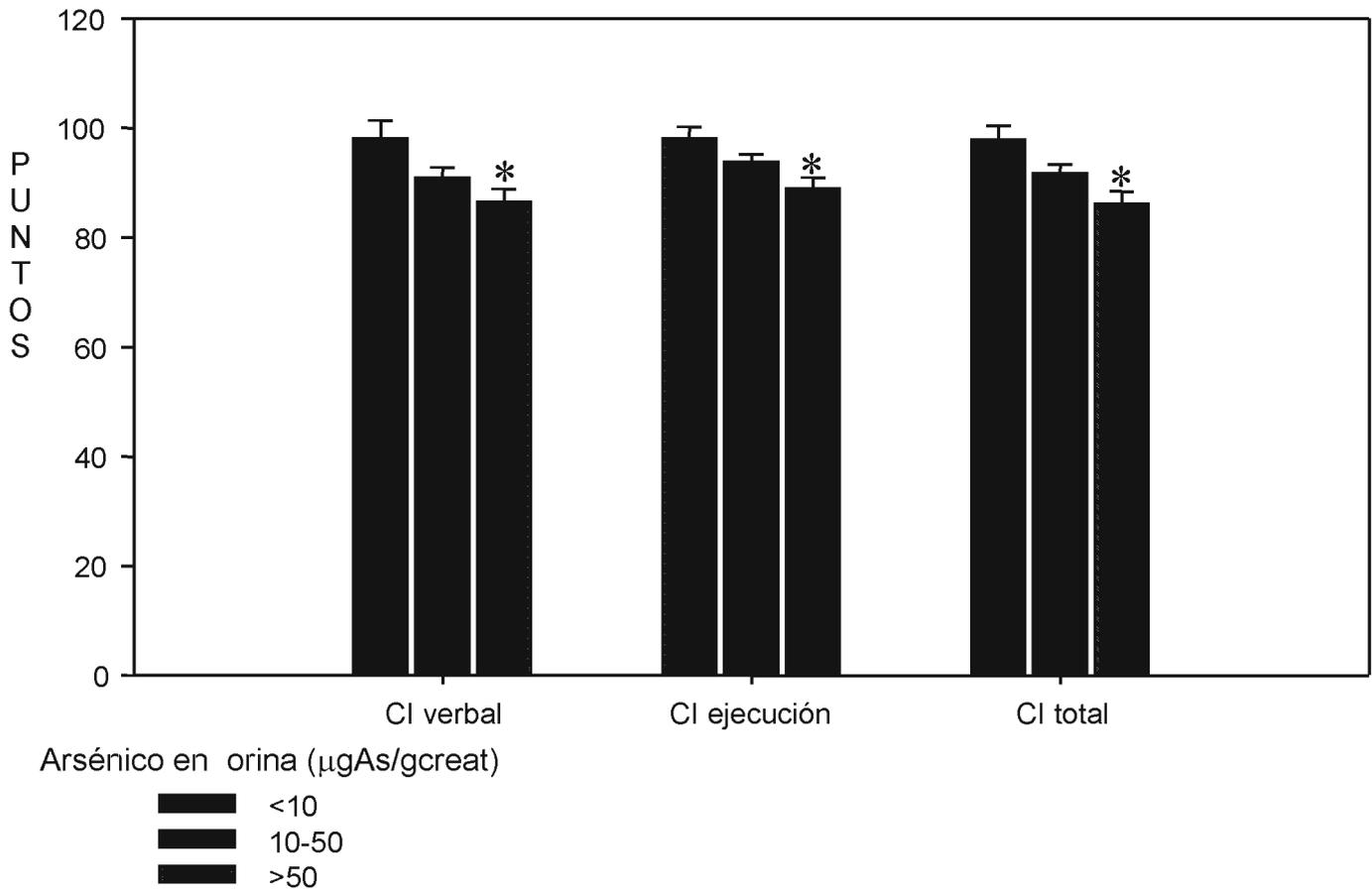
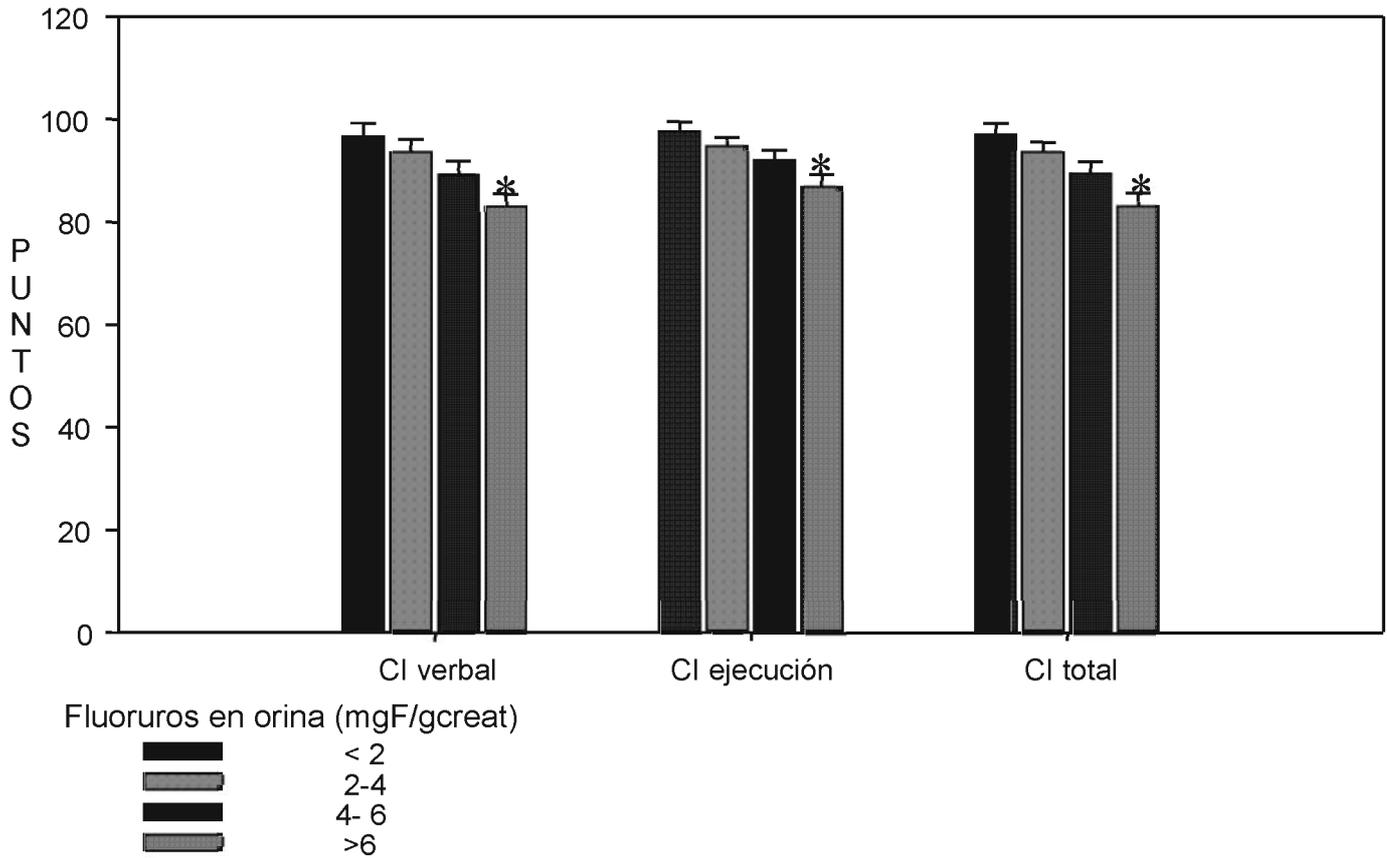


Figura 4. Comparación de las puntuaciones de los coeficientes intelectuales obtenidos en la prueba WISC-RM por grupos de exposición a arsénico en orina ($\mu\text{gAs/gcreat}$).



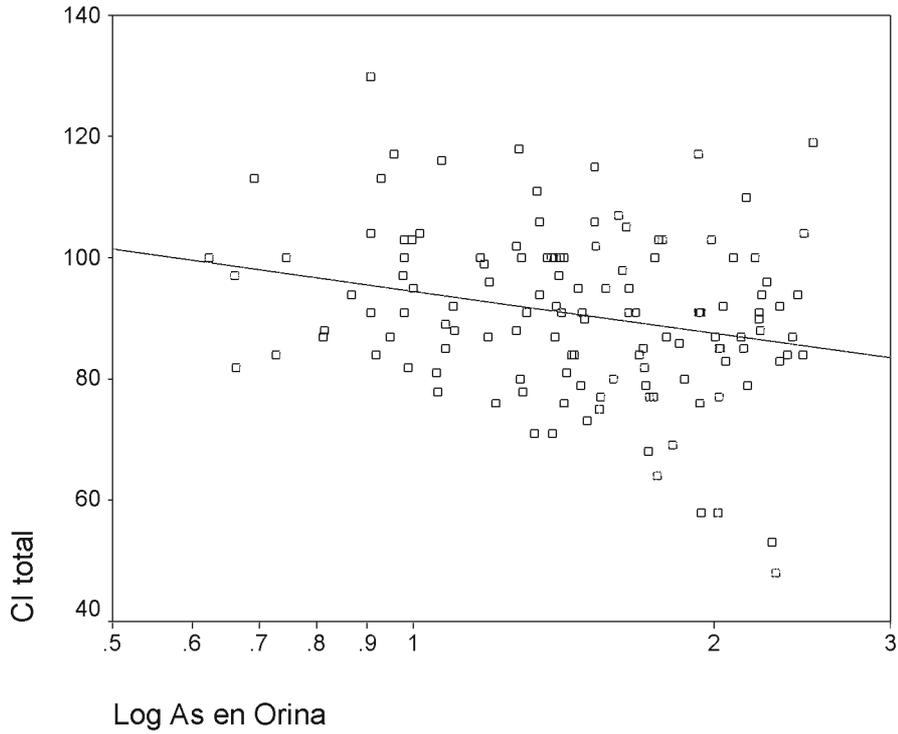
* $p < 0.01$ con el grupo de menor exposición (<10 $\mu\text{gAs/gcreat}$)

Figura 5. Comparación de las puntuaciones de los coeficientes intelectuales obtenidos en la prueba WISC-RM por grupos de exposición a fluoruros en orina (mgF/gcreat).



* p<0.001 comparado con el grupo de menor exposición (<2 mgF/gcreat)

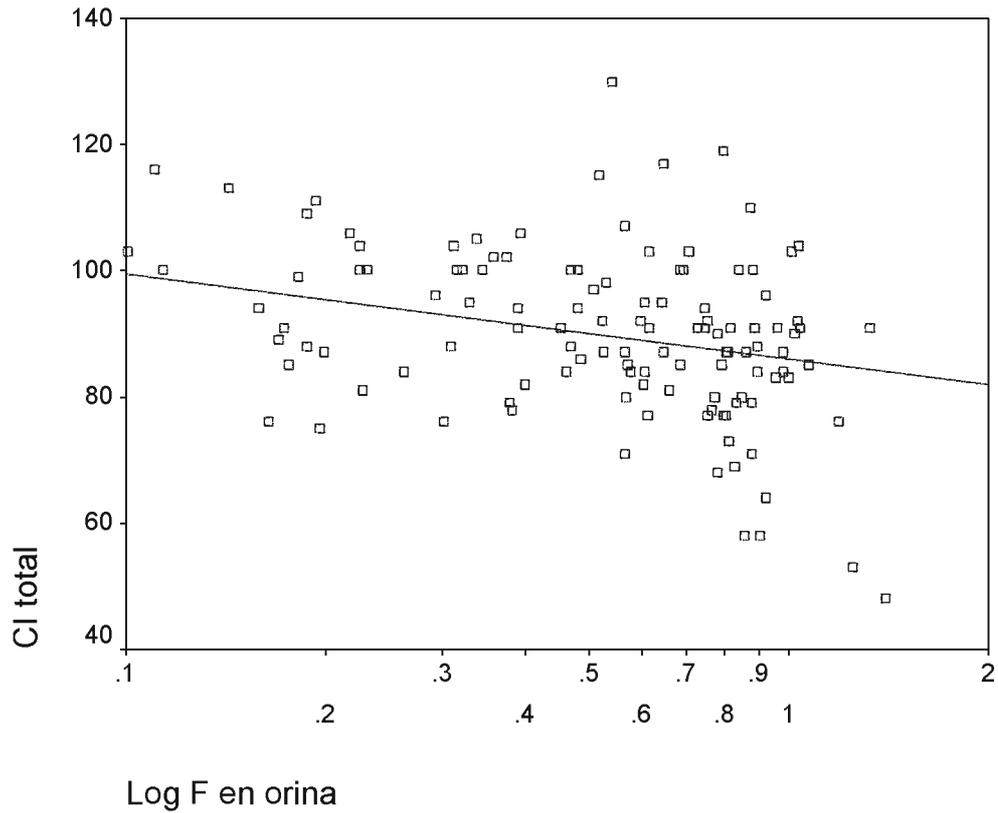
Figura 6. Análisis de regresión lineal simple entre el coeficiente intelectual total y el logaritmo de la concentración de arsénico en orina.



	B	Error Est.	Beta	Intervalo de confianza al 95%	
Log As en orina (µgAs/gcreat)	-7.0*	2.3	-0.25	-11.7	-2.4

*p<0.01; R²=0.06

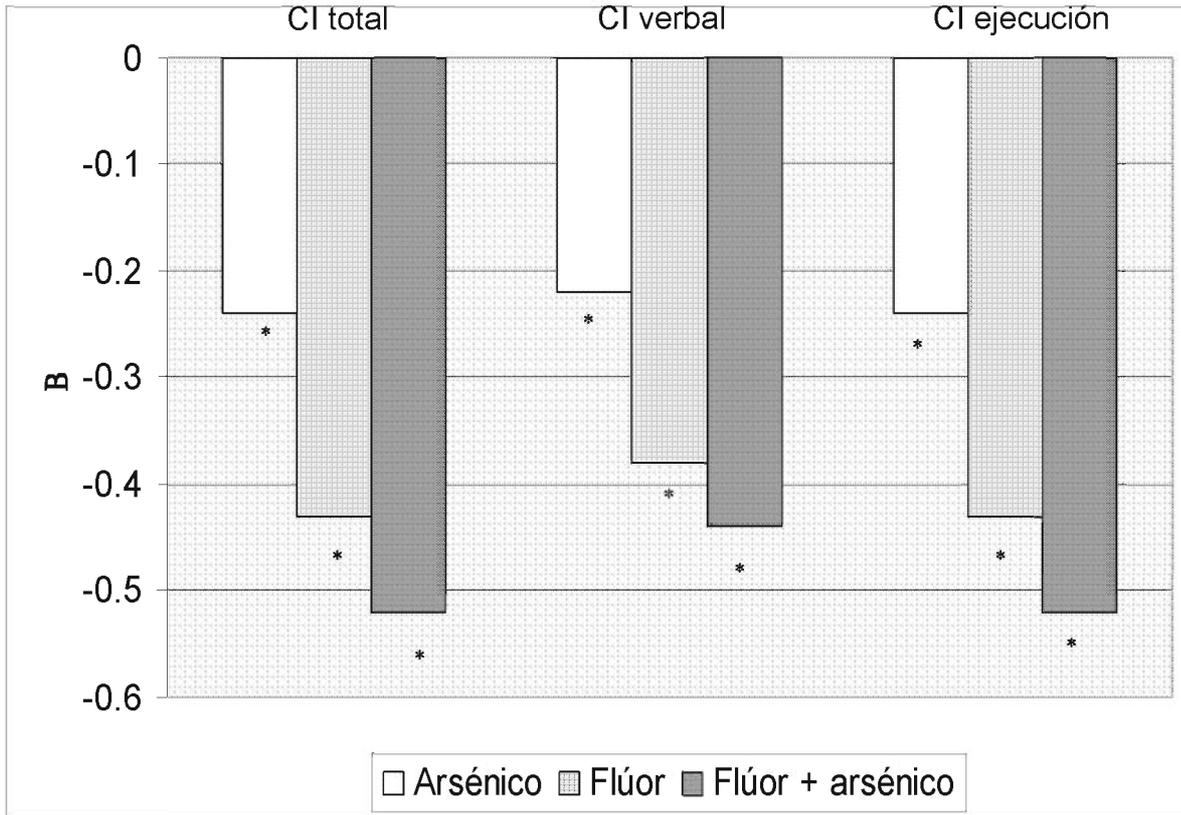
Figura 7. Análisis de regresión lineal simple entre el coeficiente intelectual total y el logaritmo de la concentración de fluoruros en orina.



	B	Error Est.	Beta	Intervalo de Confianza al 95%	
Log F en orina (mgF/gcreat)	-17.6*	3.2	-0.42	-23.5	-10.6

*p<0.01; R²=0.17

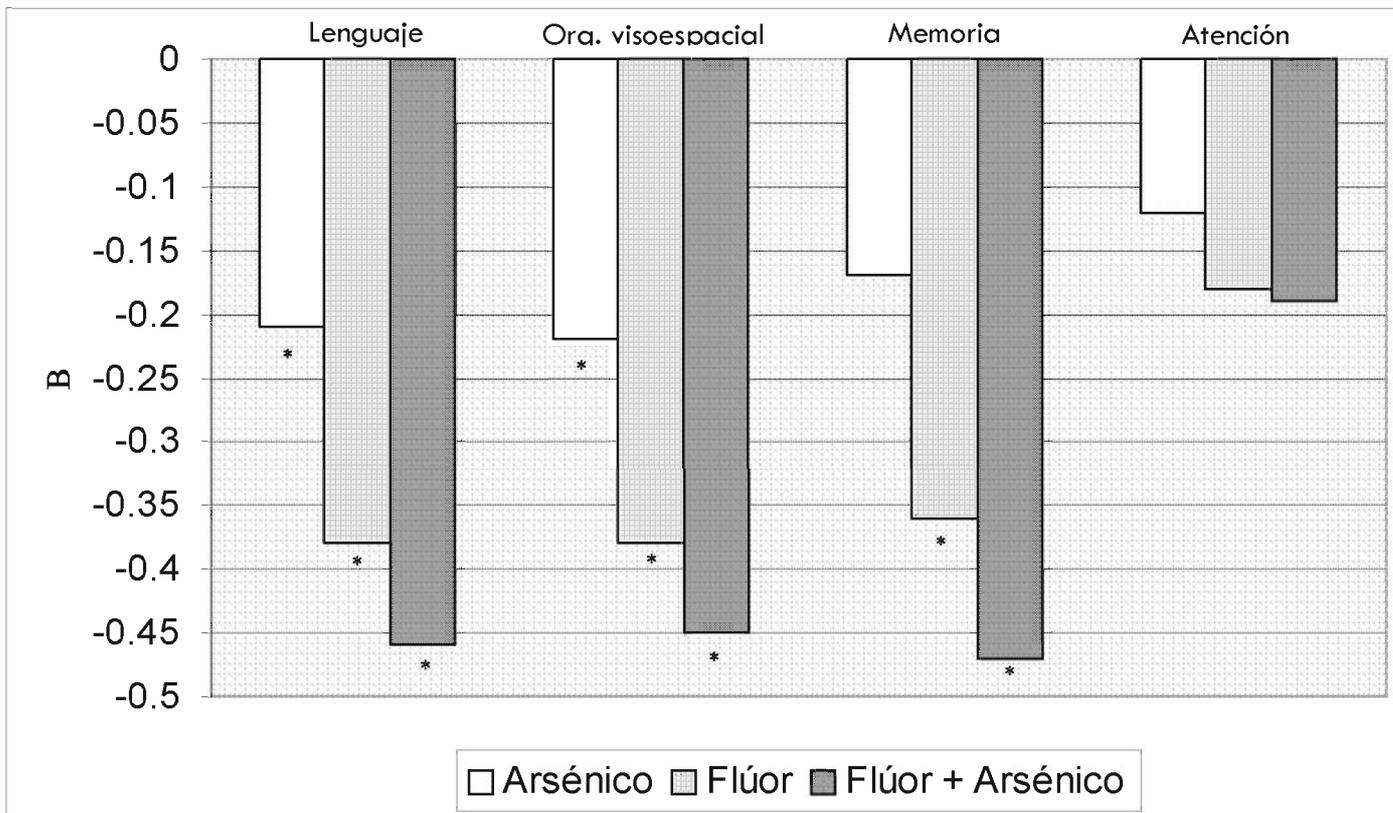
Figura 8. Estimados obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple entre las puntuaciones de los coeficientes intelectuales (total, verbal y de ejecución) obtenidas por la prueba WISC-RM y los niveles de arsénico y fluoruros en orina.



*p < 0.01

Modelos ajustado por EM y Pb en sangre

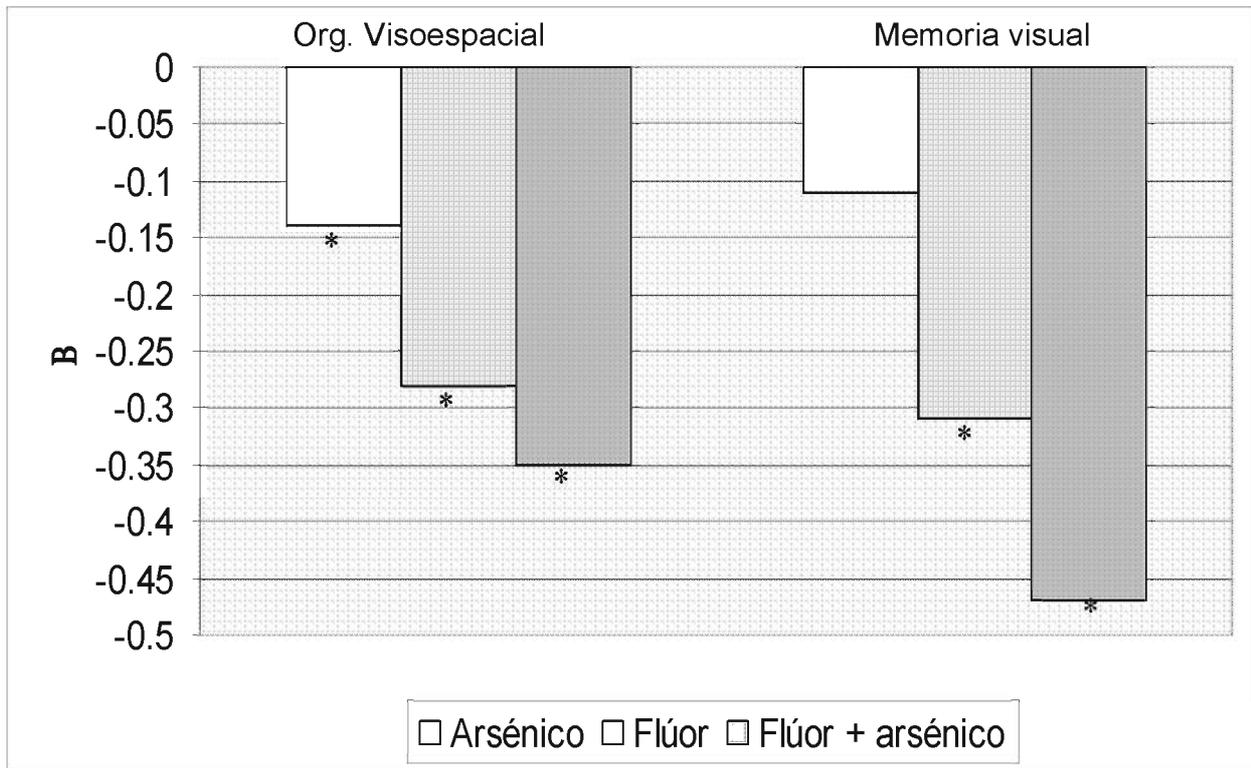
Figura 9. Estimados obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple entre las puntuaciones de las categorías de Bannatyne (lenguaje, organización visoespacial, memoria y atención) obtenidas por la prueba WISC-RM y los niveles de arsénico y fluoruros en orina.



*p < 0.01

Modelos ajustado por EM y Pb en sangre

Figura 10. Estimados obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple entre las puntuaciones de la prueba Figura Compleja de Rey-Osterrieth (organización visoespacial y memoria a corto plazo) obtenidas por la prueba WISC-RM y los niveles de arsénico y fluoruros en orina.



*p < 0.01

Modelos ajustado por EM, Pb en sangre y Edad

Anexo 1

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

Laboratorio de Toxicología Ambiental

Exposición a Fluoruros y Arsénico

Folio | _ | _ | _ |

I.- DATOS DE IDENTIFICACIÓN.

- 1.1 Nombre del niño: _____
- 1.2 Domicilio: _____
- 1.3 Entre que calles: _____
- 1.4 Teléfono: _____
- 1.5 Sexo: _____ Edad: _____
- 1.6 Nombre de la escuela: _____
- 1.7 Grado y grupo: _____
- 1.8 Lugar de nacimiento de su hijo: _____
- 1.9 Durante el embarazo de su hijo ¿Usted vivió en esta comunidad?
- Sí 01
No..... 02
- 1.10 Fecha de nacimiento de su hijo: _____
- 1.11 Peso _____ Talla _____
- 1.12 Fecha de la entrevista: _____
-

II.- VIVIENDA.

- 2.1 ¿Cuánto tiempo tiene la familia de vivir en ésta comunidad? _____
- 2.2 ¿Cuánto tiempo tiene el niño de vivir en esta comunidad? _____
- 2.3 ¿Cuántas personas habitan en la casa? _____

- 2.4 ¿Cuántos cuartos usan para dormir? _____
- 2.5 ¿De que material es la mayor parte del piso de la casa?
- Mosaico o madera 01
 Cemento 02
 Tierra 03
 Otro 04
- 2.6 ¿De dónde toman el agua para los servicios generales?
- Dentro de la vivienda (llave) 01
 Fuera de la vivienda pero dentro de la vecindad o terreno 02
 De la llave pública o Pipa..... 03
 No sabe 04
- 2.7 ¿Tiene drenaje?
- Si 01
 No 02
- 2.8 ¿Las calles de su cuadra están pavimentadas?
- Sí 01
 No 02
- 2.9 ¿Tiene patio en su casa?
- Si 01
 No 02
- 2.10 De qué material es?
- Mosaico o cemento 01
 Tierra 02

III. HABITOS DEL NIÑO

- 3.1 ¿Su hijo(a) se lava los dientes? (si) (no)
- 3.2 ¿Cuántas veces al día? _____
- 3.3 Ha observado si su niño (a) se come la pasta de dientes (si) (no)
- 3.4 ¿Que cantidad de sal le agrega el (la) niño (a) a sus alimentos?
- Más de lo necesario01
 Lo necesario.....02
 Poca.....03
 No le gusta.....04
- 3.5 ¿Cuántos vasos de agua toma el (la) niño(a) al día _____

IV. HOGAR

4.1 ¿De dónde toman el agua para beber?

- Grifo 01
- Embotellada o de garrafón 02
- ¿Qué marca? _____

4.2 ¿De dónde toma el agua para cocinar?

- Grifo 01
- Embotellada o de garrafón 02
- ¿Qué marca? _____

4.3 ¿Qué marca(s) de sal utiliza para cocinar?

V. SALUD

5.1 El niño presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Irritación.....01
- Nausea.....02
- Vomito.....03
- Diarrea.....04
- Dolor abdominal.....05
- Perdida de peso.....06
- Callosidades.....07*
- Verrugas o granos.....08*
- Manchas oscuras.....09*
- Manchas claras.....10*
- Parálisis en pies y manos..... 11
- Fracturas.....12*
- Otros.....14

Si marco alguna respuesta con * ¿En que parte del cuerpo presenta estos síntomas?

5.2 ¿Desde hace cuánto tiempo presenta estos síntomas? _____

5.3 Su hijo esta tomando algún medicamento?

- Si 01
- No..... 02

¿Cuál?

5.4 Antecedentes familiares

En su familia se han presentado alguna(s) de las siguientes enfermedades:

- Respiratorias (Asma, bronquitis, infecciones, otros).....01
- Hematológicas (Anemia, leucemia, otros).....02
- Renales03
- Cardiacas.....04
- Cáncer05 ¿De que tipo?_____
- Otras.....06

VI. HISTORIA DEL NIÑO

6.1 DESARROLLO

6.1.1 ¿Tuvo dificultades durante el embarazo?

- Si 01
No 02
No sabe 03

¿Cuales? _____

6.1.2 Duración del embarazo _____

6.1.3 ¿Tuvo dificultades durante el parto?

- Si 01
No 02
No sabe 03

¿Cuáles? _____

6.1.4 El (La) niño(a) se tardó en caminar

- Si 01
No 02
No sabe 03

¿A que edad camino? _____

6.1.5 El (La) niño(a) se tardó en hablar?

- Si 01
No 02
No sabe 03

Si Ud. respondió Sí, ¿Cual fue la situación por la que el (la) niño (a) se tardó en hablar?

6.2 HISTORIA ESCOLAR

6.2.1 ¿A que edad entró el niño a la escuela? _____

6.2.2 ¿Ha repetido algún año?

- Si 01
No 02

¿ Porque? _____

6.2.3 Ha presentado problemas para aprender

- Si 01
No 02
No sabe 03

¿Cuáles? _____

VII. ESCOLARIDAD Y EMPLEO DE LOS PADRES

- 7.1 ¿A qué se dedica el padre o jefe de familia? _____
- 7.2 ¿Hasta que año estudió el padre o jefe de familia? _____
- 7.3 ¿A qué se dedica la madre? _____
- 7.4 ¿Hasta que año estudió la madre? _____
-

VIII. HABITOS DE LOS PADRES

8.1 Antecedentes de Tabaquismo

8.1.1 El padre fuma

Si 01 ¿Cuántas veces al día? _____
 No 02

8.1.2 La madre fuma

Si 01 ¿Cuántas veces al día? _____
 No 02
 No sabe 03

8.2 Antecedentes de alcoholismo

8.2.1 El padre toma

Si 01 ¿Cuántos días por semana? _____
 No 02

8.2.2 La madre toma

Si 01 ¿Cuántos días por semana? _____
 No 02
 No sabe 03

8.2.3 ¿La madre tomo alcohol ó fumó durante el embarazo?

Si01
 No02
 No sabe 03

Anexo 2

Escala de Inteligencia Wechsler versión revisada y estandarizada para México WISC-RM

Estandarización del WISC-RM

Las normas del WISC-RM se derivaron de niños y adolescentes pertenecientes al Distrito Federal (México), El valor de la escala va de 6 años 0 meses hasta 16 años 11 meses. La población de estudio estuvo formada por estudiantes mexicanos inscritos en las escuelas primarias y secundarias oficiales de la Secretaría de Educación Pública en México, D.F., en el ciclo escolar 80-81, en turnos matutinos y vespertinos. La muestra de estandarización incluyó a 100 estudiantes en cada uno de los 11 grupos de edades, integrando 50 estudiantes del sexo masculino y 50 del femenino en cada uno de los niveles de edad. La muestra total fue de 1100 casos.



36-4



WISC-RM

Escala de Inteligencia Revisada
Estandarizada en México, D.F.

Protocolo

NOMBRE: _____

EDAD _____ SEXO: _____

DIRECCIÓN: _____

NOMBRE DEL PADRE
O TUTOR: _____

ESCUELA: _____

GRADO: _____

LUGAR DE APLICACIÓN: _____

APLICÓ: _____

REFERIDO POR: _____

PERFIL WISC-RM													Fecha de aplicación			
ESCALA VERBAL						ESCALA DE EJECUCIÓN						Año	Mes	Día		
Puntuación normalizada	Información	Similitudes	Aritmética	Vocabulario	Comprensión	Retención de dígitos	Puntuación normalizada	Figuras incompletas	Ordenación de dibujos	Diseño con cubos	Composición de objetos	Claves	Laberintos	Puntuación normalizada	Puntuación natural	Puntuación normalizada
19	*	*	*	*	*	*	19	*	*	*	*	*	*	19		
18	*	*	*	*	*	*	18	*	*	*	*	*	*	18		
17	*	*	*	*	*	*	17	*	*	*	*	*	*	17		
16	*	*	*	*	*	*	16	*	*	*	*	*	*	16	()	()
15	*	*	*	*	*	*	15	*	*	*	*	*	*	15	Suma	
14	*	*	*	*	*	*	14	*	*	*	*	*	*	14		
13	*	*	*	*	*	*	13	*	*	*	*	*	*	13		
12	*	*	*	*	*	*	12	*	*	*	*	*	*	12		
11	*	*	*	*	*	*	11	*	*	*	*	*	*	11		
10	*	*	*	*	*	*	10	*	*	*	*	*	*	10		
9	*	*	*	*	*	*	9	*	*	*	*	*	*	9		
8	*	*	*	*	*	*	8	*	*	*	*	*	*	8		
7	*	*	*	*	*	*	7	*	*	*	*	*	*	7	()	()
6	*	*	*	*	*	*	6	*	*	*	*	*	*	6		
5	*	*	*	*	*	*	5	*	*	*	*	*	*	5		
4	*	*	*	*	*	*	4	*	*	*	*	*	*	4		
3	*	*	*	*	*	*	3	*	*	*	*	*	*	3		
2	*	*	*	*	*	*	2	*	*	*	*	*	*	2		
1	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	1		

	Puntuación natural	Puntuación normalizada
ESCALA VERBAL		
Información	_____	_____
Similitudes	_____	_____
Aritmética	_____	_____
Vocabulario	_____	_____
Comprensión (Retención de dígitos)	()	()
Suma	_____	_____
ESCALA DE EJECUCIÓN		
Figuras incompletas	_____	_____
Ordenación de dibujos	_____	_____
Diseño con cubos	_____	_____
Composición de objetos	_____	_____
Claves	_____	_____
(Laberintos)	()	()
Suma	_____	_____
	Puntuación normalizada	CI
Escala Verbal	_____	_____
Escala de Ejecución	_____	_____
Escala Total	_____	_____
*Prorrateo si es necesario.		

OBSERVACIONES



A. INFORMACIÓN		Puntuación
Discontinuar después de 5 fracasos consecutivos		1 o 0
8-10 años →	1. Veintes	
	2. Gallina	
	3. Chicharrón	
	4. Dedo	
11-12 años →	5. Marzo	
	6. Días	
	7. América	
	8. Docena	
	9. Vaca	
	10. Estaciones	
13-15 años →	11. Cárdenas	
	12. Tonelada	
	13. Estómago	
	14. Satélite	
	15. 1810	
	16. Fronteras	
	17. Sol	
	18. Chile	
	19. Sonido	
	20. Año bisiesto	
	21. Cortés	
	22. Estatura	
	23. Aceite	
	24. Jeroglíficos	
	25. Oxidar	
	26. Foco	
	27. Newton	
	28. Darwin	
Total		Máxima=28

B. FIGURAS INCOMPLETAS			
Discontinuar después de 4 fracasos consecutivos			
	Puntuación		Puntuación
	1 o 0		1 o 0
8-10 años →	1. Mano	14. Niño	
	2. Muchacha	15. Baraja	
	3. Gato	16. Tijeras	
	4. Reloj	17. Tornillo	
11-15 años →	5. Espejo	18. Niña	
	6. Elefante	19. Vaca	
	7. Cara	20. Teléfono	
	8. Cinturón	21. Perfil	
	9. Escalera	22. Casa	
	10. Puerta	23. Termómetro	
	11. Saco		
	12. Niña		
	13. Cómoda		
Total			Máxima=23

C. SEMEJANZAS		Puntuación
Discontinuar después de 3 fracasos consecutivos		1 o 0
1. Vela-Foco		
2. Rueda-Pelota		
3. Piano-Guitarra		
4. Camisa-Sombrero		
5. Cerveza-Vino	Puntuación 2, 1 o 0	
6. Manzana-Plátano		
7. Gato-Ratón		
8. Teléfono-Radio		
9. Codo-Rodilla		
10. Enojo-Alegria		
11. Tijeras-Sartén		
12. Kilo-Metro		
13. Montaña-Lago		
14. Sal-Agua		
15. Primero-Último		
16. 49 y 121		
17. Libertad-Justicia		
Total		Máxima=30

* Si el niño da una respuesta de 1 punto, diga: „En qué más se parecen los números 49 y 121?”

D. ORDENACIÓN DE DIBUJOS Discontinuar después de 3 fracasos consecutivos

Ordenación	Tiempo	Orden	Puntuación <small>(Escriba en un círculo la puntuación obtenida)</small>
Bascua (EJEMPLO)			
1. Pelea 45"	$\frac{1}{2}$		0 ¹ BOX ² BOX
2. Día de campo 45"	$\frac{1}{2}$		0 ¹ POLLO ² POLLO
3. Fuego 45"	$\frac{1}{2}$		0 ¹ FUEGO ² FUEGO
4. Puente 45"	$\frac{1}{2}$		0 ¹ IDEA ² IDEA
5. Ladrón 45"			0 $\frac{10-45}{3}$ $\frac{11-45}{4}$ $\frac{12-45}{5}$ LADRÓN
6. Dormilón 45"			0 $\frac{10-45}{3}$ $\frac{11-45}{4}$ $\frac{12-45}{5}$ CAMA
7. Artista 45"			0 $\frac{10-45}{3}$ $\frac{11-45}{4}$ $\frac{12-45}{5}$ ARTE
8. Lazo 45"			0 $\frac{10-45}{3}$ $\frac{11-45}{4}$ $\frac{12-45}{5}$ ROBO
9. Lancha 60"			0 ² UMELLE $\frac{11-60}{3}$ $\frac{12-60}{4}$ $\frac{13-60}{5}$ MUELLE
10. Jardinero 60"			0 ² PRFCA $\frac{10-60}{3}$ $\frac{11-60}{4}$ $\frac{12-60}{5}$ PESCA
11. Banca 60"			0 ² PRFARG $\frac{10-60}{3}$ $\frac{11-60}{4}$ $\frac{12-60}{5}$ PEGAR
12. Lluvia 60"			0 ² MUDAR $\frac{10-60}{3}$ $\frac{11-60}{4}$ $\frac{12-60}{5}$ MOJAR
Total			Máximo=48

* Dé un ejemplo igual que el primero.

6-8 años →
9-10 años →

E. ARITMÉTICA Discontinuar después de 3 fracasos consecutivos

Problema	Respuesta	Puntuación 1 o 0
1. 30"		
2. 30"		
3. 30"		
4. 30"		
5. 30"		
6. 30"		
7. 30"		
8. 30"		
9. 30"		
10. 30"		
11. 30"		
12. 30"		
13. 30"		
14. 45"		
15. 45"		
16. 75"		
17. 75"		
18. 75"		
Total		Máximo=18*

* Problemas 2 y 3 se juzgan con medio punto si el niño cumple un ensa. para lo cargo dentro del tiempo límite.
* Recuerde las medias puntuaciones.

8-10 años →
11-13 años →
14-16 años →

F. DISEÑO CON CUBOS Discontinuar después de 2 fracasos consecutivos

Diseño	Tiempo	Pasa-Fracasa	Puntuación <small>(Escriba en un círculo la puntuación para cada diseño)</small>
1. 45"	$\frac{1}{2}$		0 1 2
2. 45"	$\frac{1}{2}$		0 1 2
3. 45"	$\frac{1}{2}$		0 1 2
4. 45"			0 $\frac{10-45}{4}$ $\frac{11-45}{5}$ $\frac{12-45}{6}$ $\frac{13-45}{7}$
5. 75"			0 $\frac{10-75}{4}$ $\frac{11-75}{5}$ $\frac{12-75}{6}$ $\frac{13-75}{7}$
6. 75"			0 $\frac{10-75}{4}$ $\frac{11-75}{5}$ $\frac{12-75}{6}$ $\frac{13-75}{7}$
7. 75"			0 $\frac{10-75}{4}$ $\frac{11-75}{5}$ $\frac{12-75}{6}$ $\frac{13-75}{7}$
8. 75"			0 $\frac{10-75}{4}$ $\frac{11-75}{5}$ $\frac{12-75}{6}$ $\frac{13-75}{7}$
9. 120"			0 $\frac{10-120}{4}$ $\frac{11-120}{5}$ $\frac{12-120}{6}$ $\frac{13-120}{7}$
10. 120"			0 $\frac{10-120}{4}$ $\frac{11-120}{5}$ $\frac{12-120}{6}$ $\frac{13-120}{7}$
11. 120"			0 $\frac{10-120}{4}$ $\frac{11-120}{5}$ $\frac{12-120}{6}$ $\frac{13-120}{7}$
Total			Máximo=62

3

6-9 años →
10-15 años →

G. VOCABULARIO <small>Dificultad de respuesta de 5 palabras consecutivas</small>		Puntuación 2 1 0
6-10 años →	1. Burro	
	2. Bicicleta	
11-13 años →	3. Clavo	
	4. Abecedario	
14-16 años →	5. Diamante	
	6. Valiente	
	7. Contagioso	
	8. Gracioso	
	9. Juntar	
	10. Molestia	
	11. Apostar	
	12. Limosna	
	13. Prevenir	
	14. Campanario	
	15. Fábula	
	16. Disparate	
	17. Exportar	
	18. Impulsar	
	19. Amparo	
	20. Improbable	
	21. Demoler	
	22. Emigrar	
	23. Dilatorio	
	24. Estrofa	
	25. Sinfonía	
	26. Espionaje	
	27. Rivalidad	
	28. Aflicción	
	29. Escarabajo	
	30. Recluir	
	31. Reforma	
Total		Máximo=60

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR LA EXPOSICIÓN SIMULTÁNEA A FLÚOR Y ARSÉNICO

H. COMPOSICIÓN DE OBJETOS <small>Aplicase completamente a todos los niños</small>									
Objeto	Tiempo	Numero de piezas correctas en 6 unidades	Multiplicar por	Puntuación (Encierre en un círculo la puntuación apropiada)					
Manzana (MUESTRA)									
1 Niña 120"		(0-6)	1	0	1	2	3	4	5
2. Ceballo 150"		(0-5)	1	0	1	2	3	4	5
3 Coche 150"		(0-9)	1/2*	0	1	2	3	4	5
4. Cara 180"		(0-12)	1/2*	0	1	2	3	4	5

* Redondea las medias puntuaciones.

Total Máxima=33

I. COMPRENSIÓN <small>Decontinuar después de 3 fracasos consecutivos</small>		Puntuación
1. Mochila		2 1 0 0
*2. Humo		
*3. Policías		
4. Pelea		
*5. Casa-ladrillo		
6. Leche-refresco		
*7. Criminales		
*8. Coches-placas		
*9. Ayuda social		
10. Registro-niños		
11. Respeto al derecho		
12. Promesa		
*13. Libros-pasta		
14. Gobernadores		
15. Voto-secreto		
*16. Algodón		
*17. Senadores		

* Si el niño responde sólo una idea, pídale una segunda respuesta. Cambie adecuadamente la pregunta diciendo "Dime otra cosa que podrías hacer (el porqué o la ventaja)".

Total Máxima=34

J. CLAVES	Tiempo	Puntuación
A (Para niños menores de 8 años)	120"	(0-50)
B (Para niños mayores de 8 años)	120"	(0-93)

CLAVES A Puntuaciones que incluyen bonificación de tiempo por perfecta ejecución	
Tiempo en segundos	Puntuación
111-120	45
101-110	46
91-100	47
81-90	48
71-80	49
1-70	50

K. RETENCIÓN DE DÍGITOS (Complementaria)
 Discontinuar después de 3 fracasos consecutivos.
 Aplíquese ambos ensayos para cada sujeto, aunque el niño pase el primer ensayo.

ORDEN PROGRESIVO (OP)	Ensayo 1		Ensayo 2		Puntuación 2, 1 o 0
	Pasa-Fracasa		Pasa-Fracasa		
1.	3-8-6		6-1-2		
2.	3-4-1-7		6-1-5-8		
3.	8-4-2-3-9		5-2-1-8-6		
4.	3-8-9-1-7-4		7-9-6-4-8-3		
5.	5-1-7-4-2-3-8		9-8-5-2-1-6-3		
6.	1-6-4-5-9-7-6-3		2-9-7-6-3-1-5-4		
7.	5-3-8-7-1-2-4-6-9		4-2-6-8-1-7-8-3-5		
Total (OP)					Máxima=14

Aplíquese Dígitos en orden inverso, aunque el niño puntúe 0 en orden progresivo

ORDEN INVERSO (OI)	Ensayo 1		Ensayo 2		Puntuación 2, 1 o 0
	Pasa-Fracasa		Pasa-Fracasa		
1.	2-5		6-3		
2.	6-7-4		2-5-9		
3.	7-2-9-6		8-4-9-3		
4.	4-1-3-5-7		9-7-8-5-2		
5.	1-6-5-2-9-8		3-6-7-1-9-4		
6.	8-5-9-2-3-4-2		4-5-7-9-2-8-1		
7.	6-8-1-6-3-2-5-8		3-1-7-9-5-4-8-2		
Total (OI)					Máxima=14

Máxima=28
 (OP) + (OI) = Total

8-10 años →

L. LABERINTOS (Complementaria)
 Discontinuar después de 2 fracasos consecutivos.

Laberinto	Errores máximos	Errores	Puntuación (Encierre en un círculo la puntuación apropiada)					
MUESTRA								
1.	30"	1	0	1 error 1	0 errores 2			
2.	30"	1	0	1 error 1	0 errores 2			
3.	30"	1	0	1 error 1	0 errores 2			
4.	30"	2	0	2 errores 1	1 error 2	0 errores 3		
5.	45"	2	0	2 errores 1	1 error 2	0 errores 3		
6.	60"	3	0	3 errores 1	2 errores 2	1 error 3	0 errores 4	
7.	120"	3	0	3 errores 1	2 errores 2	1 error 3	0 errores 4	
8.	120"	4	0	4 errores 1	3 errores 2	2 errores 3	1 error 4	0 errores 5
9.	150"	4	0	4 errores 1	3 errores 2	2 errores 3	1 error 4	0 errores 5
Total								Máxima=30

Anexo 3

Evaluación del estado nutricional.

Los niños participantes del estudio fueron pesados y medidos durante la realización del muestreo. Se calculó la talla y peso para la edad y peso para la talla como indicadores de desnutrición (crónica o aguda).

$$\text{Talla para la edad} = \frac{\text{Estatura actual o talla (cm)}}{\text{Referencia de estatura para la edad (cm)}} * 100$$

$$\text{Peso para la edad} = \frac{\text{Peso actual (kg)}}{\text{Referencia de peso para la edad (kg)}} * 100$$

$$\text{Peso para la talla} = \frac{\text{Peso actual (kg)}}{\text{Referencia de peso para la talla (kg)}} * 100$$

Los índices de referencia de talla y peso para la edad y peso para la talla, fue el percentil 50 de las tablas del Centro Nacional de Estadística de Salud de los Estados Unidos (NCHS).

Anexo 4

Nivel Socioeconómico (NSE)

El nivel socioeconómico, se calculó con el índice de Bronffman a partir de 5 variables socioeconómicas: condiciones de la casa, hacinamiento, disponibilidad de agua potable, drenaje y educación del padre. Los puntos se determinan de la siguiente manera:

1) Para crear la variable hacinamiento:

Si existe un habitante por cuarto =2
De 2 a 3 habitantes por cuarto =1
Mayor o igual a 4 habitantes = 0

2) Para crear la variable condiciones de vivienda:

Si el piso de mosaico o madera =2
Si el piso es de cemento = 1
Si el piso es de tierra = 0

3) Para crear la variable disponibilidad de agua potable:

Si existe agua potable dentro de la vivienda = 2
Si existe fuera de la vivienda pero dentro de la vecindad o terreno = 1
Si la disponibilidad del agua es de la llave pública = 0

3) Para crear la variable drenaje:

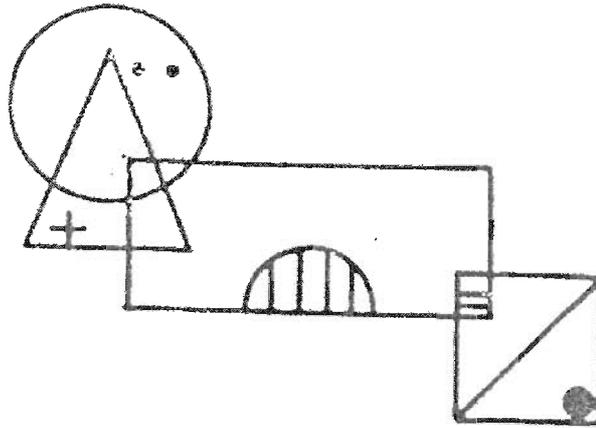
Si el drenaje excreta a la red pública = 2
Si cuenta con fosa séptica o excreta al suelo = 1

4) Para la variable de educación del padre:

Sin algún antecedente de escolaridad o primaria sin terminar = 0
Primaria terminada o secundaria sin terminar =1
Secundaria terminada, preparatoria sin terminar o carrera comercial = 2
Preparatoria terminada o carrera comercial trunca =3
Carrera universitaria terminada o postgrado =4

Anexo 5

Figura Compleja de Rey-Osterrieth



Estandarización de la figura compleja de Rey-Osterrieth.

La figura se aplicó a una población de 750 niños de 4 a 6 años integrando 75 estudiantes del sexo masculino y 75 del femenino en cada uno de los niveles de edad.

A. Instrucciones para la aplicación.

La aplicación se lleva a cabo de manera individual. Se le proporciona al sujeto una hoja blanca tamaño carta colocada en un plano horizontal en relación al mismo y se le dan las siguientes instrucciones: "toma esta hoja y colócala (o ponla) en la forma que acostumbras ponerla para dibujar" (cuidando siempre que la conserve en forma horizontal). "De ahora en adelante no puedes moverla, así debes dejarla, te voy a enseñar una tarjeta y quiero que copies lo que se encuentre en ella. Cópialo lo más parecido que puedas y asegúrate de que quede completa". A los tres minutos de haber terminado la copia se le da al sujeto otra hoja blanca tamaño carta en posición horizontal y se le dan las siguientes instrucciones "en esta hoja, quiero que dibujes todo lo que recuerdes sobre la figura que acabas de copiar".

B. Descripción de las hojas de registro.

Los dibujos que se encuentran en la columna izquierda de la hoja de registro corresponden a cada una de las diferentes unidades perceptuales que integran la figura, de tal forma que todo lo que aparece en línea horizontal a continuación de cada unidad constituye el registro del error cometido por el sujeto al trazar la unidad. Los posibles tipos de error se encuentran especificados en la parte superior del formato y se definen ocupacionalmente como sigue:

FIGURA COMPLEJA DE REY PARA NIÑOS

Nombre _____ Grado _____ Fecha de nacimiento _____ Edad _____
 Escuela _____

HOJA DE REGISTRO

UNIDAD	ROTACIÓN	UBICACIÓN	REPETICIÓN	DISTORSIÓN	ANGULACIÓN	REPASO	TAMAÑO	OMISIÓN	PUNTAJE
									
									
									
									
									
									
									
									
									

Dibujo completo. Rotación (45 90 180) Tamaño (M m) Adición de detalles () Total #

OBSERVACIONES:

C. Definición operacional de los criterios de calificación cualitativa.

Color: en esta columna se anota el número(s) de color que el sujeto empleó para trazar la unidad en cuestión.

Rotación: desplazamiento de la unidad en relación a la posición del eje vertical u horizontal. Se anota el grado de rotación registrado, para lo que existen tres posibles categorías: 45, 90 o 180 grados. La rotación de la figura completa se codifica en extremo inferior del formato y cuando esto ocurre, el dibujo del sujeto se orienta hasta alcanzar la posición de la presentación del estímulo y se procede a la calificación de cada una de las unidades.

Ubicación: se codifica cuando la unidad fue copiada en otro espacio distinto del que ocupa dentro del estímulo original; existen cuatro posibles errores de ubicación:

- a) Cuando la unidad se encuentra desligada del contexto perceptual, es decir, por completo fuera de la figura.
- b) Cuando la unidad se encuentra unida al contexto, dentro del espacio que le corresponde pero desplazada.
- c) Cuando la unidad se encuentra unida al contexto, pero fuera del espacio que le corresponde.
- d) Cuando la unidad se encuentra superpuesta sobre otra u otras unidades.

Repetición: dibujar mas de una vez cualquier componente de una unidad o de la unidad completa. Para la codificación de este error, el espacio se encuentra dividido en dos partes por una línea diagonal; en la esquina superior izquierda se anota el numero de veces que se repitió la unidad completa y en la esquina inferior derecha se anota el numero de veces que se repitió cualquier componente de la unidad. Cuando existan repeticiones de la unidad completa y al mismo tiempo repeticiones parciales, se anota la repetición parcial para cada una de la s unidades repetidas, separando los numero mediante una coma.

Distorsión: alteración evidente de la forma de la unidad al ser reproducida; existen cinco posibles fuentes de distorsión:

- a) Trazo incoordinado: alteraciones en el contorno de la unidad debidas a la falta del control de precisión en el movimiento de la mano para la realización del trazo.
- b) Error de tangencia: falta de precisión para unir una unidad con otra. El componente de la unidad no llega a punto de unión con la otra, o lo sobrepasa. Para codificar este atributo, el sujeto debe haber trazado por lo menos el 50% de la unidad que se ésta calificando.
- c) Error de cierre: falta de precisión para hacer coincidir los componentes de una misma unidad entre si.
- d) Trazo incompleto: cuando se reproduce menos del 50% de las unidades.
- e) Modificación de la relación largo-ancho: aplicable únicamente a las unidades cuadradas o rectangulares.

Angulación deficiente: alteraciones al eje vertical u horizontal de una unidad con respecto a su relación angular. Todo ángulo modificado por el grado de apertura, por error de cierre, o por fallas de tangencia, se califica como angulación deficiente mediante una cruz en el espacio correspondiente, si el error esta presente.

Repaso: redibujar uno o varios componentes de una unidad, o la unidad por completo, se codifica como:

- a) Repaso de uno o varios componentes de la unidad.
- b) Repaso de toda la unidad.

Omisión: ausencia total de la unidad o unidad irreconocible. Cuando la unidad está omitida se marca con una cruz el espacio correspondiente.

Tamaño: alteraciones significativas en la dimensión de la reproducción de alguna unidad o de la figura completa. Se registran micrografías y macrografías:

- a) Macrografía: el tamaño de la reproducción es al menos un 25% mayor al original.
- b) Micrografía: el tamaño de la reproducción es al menos un 25% menor al original.

Adición de detalles: en este espacio se describe el dibujo de los elementos que no sean propios del estímulo original.

Sustitución de la figura completa: se anota "sustitución de la figura completa" a lo largo de toda la columna de omisión, cuando el sujeto dibuja una figura por completo distinta al estímulo original.

Confabulación: este atributo se codifica únicamente en el ensayo de memoria por medio de una letra "c" en la columna de omisión en el espacio correspondiente, cuando el

sujeto agrega partes a una unidad o la sustituye por un estímulo diferente. Así mismo, se anota la palabra “confabulación” a lo largo de toda la columna de omisión, cuando el sujeto dibuja una figura por completo distinta al estímulo original.

D. Calificación cuantitativa.

Puntaje: puntuación obtenida de acuerdo con la calidad de la reproducción. (0, 0.5, 1, 2)

2. La unidad no presenta ninguno de los errores admisibles.

1. Cuando se ha codificado cualquier tipo de error o errores en la línea horizontal del formato, siempre y cuando no estén combinados con errores de ubicación o rotación.

1. Cuando existan errores de rotación o ubicación por separado.

0.5. Cuando existen errores de rotación y/o ubicación, agregados a cualquier otro tipo de error.

0. Cuando se codifica omisión, sustitución de la figura completa o confabulación.

Anexo 6

Calculo de la dosis de referencia y la EMEG

Dosis Máxima a la cual no se ha observado un efecto (NOAEL)

$$\text{NOAEL (mg / Kg / día)} = \frac{\text{Conc. mg/L} * \text{TI (L / día)}}{\text{PC (kg)}} * \text{FE}$$

Conc. = Concentración del contaminante en el ambiente donde no se observó efecto neurológico (1.2 mg/L)

PC = peso corporal (10 kg infante)

TI = tasa de ingestión de agua en niños, 1.5 L (climas secos)

FE = 0.97 Absorción de flúor por vía oral.

$$\begin{aligned} \text{NOAEL (mg / Kg / día)} &= \frac{1.2 \text{ mg/L} * 1.5 \text{ (L / día)}}{10 \text{ (kg)}} * 0.97 \\ &= 0.17 \text{ mg / Kg / día} \end{aligned}$$

Dosis de referencia para efectos neurológicos (Rfd)

$$\text{Rfd} = \text{NOAEL} / \text{FI}$$

FI = Factor de Incertidumbre (3 por la susceptibilidad individual)

$$\text{Rfd} = 0.17/3 = 0.058 \text{ mg / Kg / L}$$

Factor de riesgo

$$\text{Factor de riesgo} = \text{Dosis de exposición} / \text{Rfd (dosis de seguridad para efectos neurológicos)}$$

La NOM-127-SSA1-1994 propone 1.5 mg/L de F en agua, por lo que la dosis de exposición a esta concentración sería:

$$\begin{aligned} \text{Dosis (mg / Kg / día)} &= \frac{1.5 \text{ mg/L} * 1.5 \text{ (L / día)}}{10 \text{ (kg)}} * 0.97 \\ &= 0.22 \text{ mg / Kg / día} \end{aligned}$$

y el factor de riesgo:

$$\text{FR} = 0.22 \text{ mg / Kg / día} / 0.058 = 3.8$$

Guía de evaluación de medios ambientales (EMEG)

$$\text{EMEG} = \frac{\text{RfD (mg / kg / día) * PC (Kg)}}{\text{TI (L / día)}} = \text{mg/L}$$

RfD = dosis de referencia para efectos neurológicos

PC = peso corporal (10 kg infante).

TI = Tasa de ingestión diaria de agua (TI de agua = 1.5 L /niño clima seco)

$$\text{EMEG} = \frac{0.058 \text{ mg / Kg / día} * 10 \text{ Kg}}{1.5 \text{ L}} = 0.4 \text{ mg/L}$$