

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA.
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO.
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA.
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA.

EXPOSICIÓN AMBIENTAL A MANGANESO Y ALTERACIONES NEUROMOTORAS EN NIÑOS EN EDAD ESCOLAR RESIDENTES DEL DISTRITO MINERO DE MOLANGO, HIDALGO.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN.
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA .
PRESENTA:
DAVID HERNÁNDEZ BONILLA.

DIRECTOR DEL REPORTE: DR. HORACIO RIOJAS RODRÍGUEZ.

COMITÉ DE TESIS:
M. EN C. ASTRID SCHILMANN HALBINGER.
M. EN C. MARY CARMEN BALTAZAR REYES.
DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ.

México, D.F.

DICIEMBRE DEL 2010.



À Lorena, Fernando y Sara par son amour infini.....

À Horacio y Astrid par son amitié, confiance et enseignement.....

À Jose Luis par son amitié et enseignement de vie.....

À Alejandra, Jerzebere et Rodolfo par tous les bons moments.....

*Nous sommes les messagers.....
qui apportons l'intimité à ceux qui sont au loin.
Nous ne sommes pas le message.....
nous sommes les messagers.
Le message....
est l'amour.
Nous...
ne sommes rien.
Vous...
êtes tout pour nous.
Laissez-nous habiter vos yeux!
Voyez votre monde....
à travers nous.
Retrouvez à travers nous...
ce regard affectueux...
a nouveau.
Alors....
nous serons proches de vous....
et vous....
de Lui...*

Wim Wenders.
Faraway, so close !.

ÍNDICE.	6
LISTADO DE ABREVIATURAS.	7
RESUMEN.	8
INTRODUCCIÓN.	9
MÉTODOS.	11
<i>Población y diseño de estudio</i>	11
<i>Cuestionarios y evaluación de la función motora y práctica.</i>	12
<i>Grooved Pegboard.</i>	12
<i>Finger Tapping.</i>	13
<i>Santa Ana Test.</i>	14
<i>Escala motora de Luria.</i>	15
<i>Mediciones ambientales.</i>	16
<i>Mediciones antropométricas.</i>	16
<i>Toma de muestra de sangre y cabello.</i>	17
<i>Medición del Mn en sangre.</i>	17
<i>Análisis estadístico.</i>	17
RESULTADOS.	18
<i>Características de la población de estudio.</i>	18
<i>Biomarcadores de exposición.</i>	19
<i>Evaluación de la función motora.</i>	20
<i>Asociación entre biomarcadores de exposición a Mn y función motora.</i>	21
<i>Modelos de regresión múltiple.</i>	21
DISCUSIÓN.	23
REFERENCIAS.	25

LISTADO DE ABREVIATURAS.

µg/dL	Microgramos por decilitro.
µg/g	Microgramos por gramo.
µg/L	Microgramos por litro.
IMC	Índice de masa corporal.
CONAPO	Consejo Nacional de Población.
Hb	Hemoglobina.
INNNMVS	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública.
mg/g	Miligramos por gramo.
Mn	Manganeso.
MnB	Manganeso en sangre.
MnH	Manganeso en cabello.
Pb	Plomo.
PbB	Plomo en sangre.
PM₁₀	Material particulado menor de 10µm.
CI	Coeficiente intelectual.
WISC III	Wechsler Intelligence Scale for Children.
SNC	Sistema Nervioso Central.

RESUMEN.

Objetivo.

El distrito minero de Molango localizado en el estado de Hidalgo, cuenta con una importante depósito de manganeso (Mn). El enfoque de ecosalud fue utilizado para estudiar los factores que determinan la exposición de la población mediante la interacción entre factores sociales, medio ambientales y de salud. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la exposición a Mn y la función motora de niños en edad escolar.

Material y métodos.

Se realizó un estudio transversal en niños en edad escolar de 7 a 11 años, seleccionados de dos localidades del distrito minero de Molango (100 niños) y 95 niños de localidades no expuestas, con condiciones socioeconómicas similares. Para la evaluación de la función motora se utilizaron los siguientes test: Grooved Pegboard, Finger Tapping, Santa Ana Test, Escala motora de Luria. La exposición a Mn fue evaluada a través de las concentraciones en sangre (MnB) y en cabello (MnH). Se construyeron modelos de regresión lineal múltiples para evaluar la asociación entre la exposición a Mn y los diversos puntajes de las pruebas ajustando por otras covariables.

Resultados.

La media de exposición de MnH y MnB fue significativamente diferentes en los niños expuestos (12.13 $\mu\text{g/g}$ y 9.69 $\mu\text{g/L}$) y los no expuestos (0.58 $\mu\text{g/g}$ y 8.2 $\mu\text{g/L}$). Los modelos de regresión múltiple fueron ajustados por Plomo en sangre mcg/dl, Hemoglobina g/dl, Sexo del niño, Edad en meses del niño, Años de escolaridad de la madre. Existe asociación significativa entre el MnB y los diferentes resultados del test *Finger Tapping*. *Número total de ejecuciones correctas realizadas con la mano dominantes* (β -1.69, p .09), *número total de ejecuciones correctas realizadas con la mano no dominante* (β -2.04, p 0.03), *puntuación promedio de 5 ensayos realizados con la mano dominante* (β -0.44, p 0.02) y para la *puntuación promedio de 5 ensayos realizados con la mano no dominante* (β -0.41, p 0.02). Para el caso del *Test motor de Luria* se observó una asociación del Mn con la *puntuación total del test Motor de Luria* y MnB (β 0.46, p 0.01), *Índice II* y MnH (OR 1.26, p 0.00) e *Índice IV* y MnB (OR 1.16, p 0.08).

Discusión.

Este es el primer estudio que describe alteraciones de la función motora en niños en edad escolar expuestos a Mn. Estos resultados sugieren un efecto del Mn sobre la función motora de los niños expuestos principalmente en las siguientes áreas: rapidez motora, coordinación motora, cinestesia del movimiento y espacio corporal.

Palabras claves.

Niños, exposición ambiental, función motora, manganeso, neurotoxicidad.

INTRODUCCIÓN.

El manganeso (Mn) es considerado como un elemento traza esencial. Participa activamente en importantes reacciones enzimáticas para el adecuado funcionamiento celular (Gwiazda et al. , 2007). Sin embargo, se ha demostrado que la exposición continua a altas concentraciones de este metal, principalmente, por medio de la inhalación, produce alteraciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Butterworth, 2010, Dorman et al. , 2006, Leavens et al. , 2007, Zhang et al. , 2010).

Existen estudios que han demostrado el efecto del Mn sobre el funcionamiento cognitivo y conductual tanto en poblaciones expuestas como en no expuestas ocupacionalmente. Los estudios no reportan la existencia de alteraciones neurológicas graves, sin embargo, si se han podido evidenciar la presencia de alteraciones de tipo cognitivo, este tipo de déficits se han podido identificar por medio del uso de baterías neuropsicológicas para evaluar el funcionamiento cognitivo (Mergler et al. , 1999, Riojas-Rodriguez et al. , 2010, Rodriguez-Agudelo et al. , 2006). Sabemos que los niños son considerados como una población muy susceptible a los efectos de la contaminación ambiental por metales pesados, lo cual afecta tempranamente su desarrollo cognitivo y a largo plazo se presenta efectos neurológicos debido a la exposición a agentes neurotóxicos (Erikson et al. , 2007, Weiss, 2000). Muchos estudios con plomo (Pb) han descrito efectos sobre el desarrollo cognitivo en los niños, principalmente los efectos que este metal tiene en el coeficiente intelectual (CI) (Needleman, 2006, Weiss, 2000).

En la actualidad se sabe que la exposición a Mn afecta estructuras del sistema nerviosos central a nivel subcortical y cortical, este es el caso de los ganglios basales (núcleo amigdalino, caudado y lenticular) y la corteza frontal (Jiang et al. , 2007, Reaney et al. , 2006, Schneider et al. , 2009, St-Pierre et al. , 2001). En los niños la maduración de la corteza frontal (mielinización) inicia a la edad de 6 años en promedio y se continua hasta principios de la adultez temprana, este importante período de maduración neurológica se relaciona con la inclusión de los niños a un sistema formal de educación, el cual junto con la mielinización promueven el adecuado desarrollo cognitivo de éstos (Fuster, 2002, Fuster, 1999, Jerison, 1997, Kaufer, 1999, Kimberg et al. , 1997, Samango-Sprouse, 1999).

Estudios han demostrado la existencia de una afectación al desarrollo cognitivo infantil por exposiciones a Mn, por ejemplo en China se realizó un estudio transversal en niños de 11 a 13 años, estos niños se encontraban expuestos a Mn por vía oral, ya que consumían agua que contenía de 0.24 a 0.36 µg/L de Mn, estos niños puntuaron significativamente más bajos en pruebas que evaluaban habilidades manuales, capacidad de atención y memoria visual, en comparación con un grupo control de niños que ingerían agua con niveles de Mn de 0.03 a 0.04 µg/L. En este estudio se utilizó como biomarcador de exposición el MnH que se correlacionó negativamente con todas las pruebas aplicadas a los niños (He et al. , 1994).

Otro estudio transversal realizado en Bangladesh reportó la afectación del CI en niños de 10 años expuesto a Mn por medio de la ingesta de agua. El Mn en agua se asoció con una reducción significativa del CI verbal y de ejecución, se encontró una asociación de tipo dosis respuesta entre la puntuación natural de cada escala (CI verbal y de ejecución) y los niveles de Mn (Wasserman et al. , 2006).

En Brasil se realizó un estudio transversal en niños de entre 6 y 12 años de edad que vivían cerca de una planta de ferroaleaciones de Mn y presentaban altos niveles de MnH, a estos niños y a sus madres se les evaluó el CI por medio de las pruebas WISC-III y el test de matrices progresivas de Raven respectivamente. Los niveles en promedio de MnB y MnH fueron de 8.2 µg/L y de 5.83 µg/g respectivamente, se observó una asociación negativamente significativa entre CI total y CI verbal (β -5.78, IC 95% -10.71 a -0.21 y β -6.72, IC 95% -11.81 a -0.63). Para el caso de las madres se observa que el MnH se asocia negativamente con las ejecuciones que la madre tiene en test de Raven (β -2.69, IC 95% -5.43 a 0.05) (Menezes-Filho et al. , 2010).

Un estudio transversal realizado en Canadá, en niños expuestos a la ingesta de Mn en agua, demostró la asociación de los niveles de Mn con comportamientos hiperactivos y oposicionistas dentro del salón de clases, así como asociaciones inversas entre el incremento de Mn y la función intelectual (Bouchard et al. , 2007, Wasserman, Liu, 2006).

Se ha considerado que la vía de exposición más peligrosa a Mn es la vía inhalatoria, ya que a través del tracto respiratorio entra directamente al cuerpo afectando órganos como los pulmones (Vitarella et al. , 2000) y al cerebro a través de la captación de Mn en el bulbo olfatorio (Dorman et al. , 2002, Elder et al. , 2006, Tjalve and Henriksson, 1999), evitando que se lleve a cabo la excreción del Mn por medio de mecanismos homeostáticos que son necesarios para la eliminación del metal del organismo (Dorman, Breneman, 2002, Dorman, Struve, 2006). Existen estudios que consideran que la exposición por vía inhalatoria a Mn es proporcionalmente mayor en los niños que en los adultos, se cree que en los niños existe un riesgo adicional, ya que ellos no solo se encuentran expuestos al Mn por medio de la respiración, sino también por la ingesta de Mn por medio de la contaminación del agua o los suelos (Aschner et al. , 2007, Weiss, 2000).

Los efectos en el funcionamiento motor han sido demostrados principalmente en los adultos y poblaciones ocupacionalmente expuestas (Mergler and Baldwin, 1997, Mergler, Baldwin, 1999, Rodriguez-Agudelo, Riojas-Rodriguez, 2006, Santos-Burgoa et al. , 2001), pero a la fecha muy poco se sabe acerca de los efectos en el desarrollo de la función motora en niños.

En el Estado de Hidalgo, parte central del país, se encuentra el distrito minero de Molango, éste cuenta con uno de los mayores depósitos de Mn en el mundo, abarca un área de 125 km², y cuenta con una reserva de 32 millones de toneladas de este metal, es considerado como el segundo depósito más importante en América Latina y el quinto a nivel mundial. Los yacimientos existentes en esta zona han sido explotados desde 1962.

Debido a las quejas de la población sobre problemas de salud y al ecosistema relacionados con las emisiones de polvo con manganeso, durante 1997 - 1998 se realizó un estudio piloto en la población adulta encontrando niveles de Mn en sangre entre 7.50 y 88.0 µg /L asociados a problemas cognitivos (Santos-Burgoa, Rios, 2001). En un estudio posterior en esta zona, se reportaron problemas de atención entre la población adulta asociada a la concentración de Mn en el aire (Solís-Vivanco et al. , 2009). En un tercer estudio en ésta misma región se demostró que la población adulta de poblaciones cercanas a la planta de nodulación y a las minas de Mn presentaban déficits motores incipientes debido a la inhalación de partículas respirables ricas en Mn (Rodriguez-Agudelo, Riojas-Rodriguez, 2006). A partir de que se

informó de estos resultados en las comunidades afectadas y a los tomadores de decisiones, la preocupación de la comunidad se enfocó en la salud de los niños.

En este primer estudio transversal, realizado en niños en edad escolar que son residentes de este distrito minero, se ha demostrado que existe una asociación inversa entre la exposición ambiental al Mn por medio del aire y el funcionamiento intelectual siendo mayor en los niños más pequeños de esta población (Riojas-Rodriguez, Solis-Vivanco, 2010).

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la exposición a manganeso y el desempeño motor en niños en edad escolar.

MÉTODOS.

Este estudio forma parte de un proyecto mayor, cuyo principal objetivo es determinar los factores medio ambientales y antropogénicos que explican la exposición al manganeso, así como el diseño y la ejecución de un plan para el manejo de riesgos.

Población y diseño de estudio

Se trata de un estudio transversal, en el cual se comparan a niños expuestos y no expuestos a Mn, el estudio se realizó en el Estado de Hidalgo en el centro de México entre el año 2006 y el 2007.

Para la selección de los niños que participarían en este estudio, primero se realizó la identificación de las comunidades, a partir de sus niveles de exposición ambiental a Mn y contarán con las mismas condiciones socioeconómicas, según el índice de marginación asignado por el Consejo Nacional de Población (CONAPO, 2005). La selección de las comunidades expuestas, se realizó considerando datos previos que se tenían de la zona, los cuales demostraban que la cercanía a la planta de Mn generaba altos índices de exposición ambiental (Montes et al. , 2008, Riojas-Rodriguez, Solis-Vivanco, 2010, Rodriguez-Agudelo, Riojas-Rodriguez, 2006, Santos-Burgoa, Rios, 2001, Solís-Vivanco, Rodríguez-Agudelo, 2009), para la selección de la comunidad no expuesta, se determino que no existiera ningún tipo de exposición ambiental a Mn.

Los niños expuestos pertenecen a dos comunidades (Tolago y Chiconcoac), situadas a menos de un kilómetro de la planta de procesamiento de este mineral. Los niños que fueron incluidos dentro del grupo control eran residentes de cuatro comunidades del municipio de Agua Blanca, Hidalgo (Chichicaxtle, El Palizar, Los Cubos y Plan Grande), este municipio se encuentra ubicado a 80 km al sureste de la zona manganesífera de estudio.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó considerando el coeficiente intelectual infantil promedio de la población mexicana, se estimó que cada grupo debería estar integrado por al menos 100 niños para que se pudiera tener el poder suficiente para detectar diferencias en los resultados de las pruebas neuropsicológicas de los niños.

Los criterios de selección de la muestra para este estudio fueron, niñas y niños de 7 a 11 años de edad, que se encontraran cursando algún grado de educación primaria y que por lo menos tuvieran 5 años de residencia en las comunidades seleccionadas. Los criterios de exclusión eran niños que presentaran algún problema psiquiátrico,

neurológico o con algún tipo de discapacidad que hubiese limitado o limitará su desarrollo e interfirieran con la ejecución de las pruebas.

Los niños y sus padres fueron invitados a participar voluntariamente en este estudio por medio de sesiones y reuniones de comunicación celebradas en las escuelas y en los centros de salud de cada comunidad. A los niños que cumplían con los criterios de inclusión, se les dio una cita en el centro de salud de cada comunidad, para explicarles en que consistía su participación. Un centenar de niños residentes de las comunidades de la zona minera fueron incluidos en el grupo expuesto y noventa y cinco niños de las comunidades no expuestas conformaron el grupo control.

Este proyecto contó con la aprobación de los Comités de Bioética e Investigación tanto del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS) y del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) de México, cumpliéndose así con todos los requisitos aplicables de conformidad con la Declaración de Helsinki.

Recolección de datos.

Cuestionarios y evaluación de la función motora y práctica.

A las madres de los niños se les pidió responder un cuestionario sociodemográfico y un cuestionario de evaluación del desarrollo de su hijo (este evaluaba factores pre, peri y postnatales, de desarrollo cognitivo, desarrollo escolar, desarrollo familiar y social). También se evaluó el estado intelectual de la madre por medio del Test de Matrices Progresivas de Raven (Raven, 1960), ya que se ha demostrado que el estado intelectual de la madre es un determinante importante del desarrollo de los hijos (Mink et al. , 2004).

La evaluación del funcionamiento motor formó parte de una batería de test neuropsicológicos que fue diseñada específicamente para este estudio. Las áreas que se evaluaron con esta batería fueron las siguientes: *función intelectual, función motora, funcionamiento visual sensorial y olfatorio, funcionamiento perceptual, memoria verbal y evaluación de síndromes neuropsiquiátricos* (depresión, ansiedad).

El tiempo total de aplicación de toda la batería de tests era de 2h30 a 3h00 esto dependía de las habilidades de cada menor. En el caso de la evaluación de la función motora y práctica esta se llevo a cabo en una sesión de 30 minutos de duración. Todos los test que formaban parte de la batería fueron aplicados por neuropsicólogos del INNNMVS, entrenados previamente para la aplicación de estos tests.

Para la evaluación de la función motora se utilizaron los siguientes test:

Grooved Pegboard.

Este test se usa para conocer la destreza manual y movimientos motores finos de las manos, su tiempo de aplicación es de 10 min. aproximadamente, el material que se necesita es una tabla con ranuras, clavijas (Lafayette instruments, modelo 32025) y cronómetro, la aplicación de la prueba se puede realizar a partir de los 6 años de edad (Klove, 1963, Lezak et al. , 2004, Wendel et al. , 2000).

Descripción de la prueba: La persona debe colocar 25 clavijas en los agujeros, lo más rápidamente posible. Las clavijas están diseñadas de formas particulares, y deben ser giradas para calzarlas en los agujeros. La prueba se hace primero con la mano dominante y posteriormente, con la mano no dominante. Se anota el tiempo requerido por el participante para completar esta prueba.

Preparación: Coloque el tablero frente a el niño e identifique su mano dominante. Diga: **Esta es una prueba para conocer que tan rápido y preciso eres para trabajar con tus manos.** Demuestre mientras explica: **Recoja una clavija a la vez con su mano derecha (o izquierda) y coloque cada clavija en el agujero correspondiente. Las clavijas están diseñadas de formas particulares, y deben ser giradas para calzarlas en los agujeros.** Haga una demostración con unas cuantas clavijas. Remueva las clavijas. Diga: **Si durante la prueba, tu botas alguna clavija o se te cae, recógela y colócala en el agujero correspondiente.** Diga: **Ahora tu puedes insertar algunas clavijas para practicar.** Después que el niño ha insertado 5 clavijas, diga: **Detente por favor.** Ahora quite las clavijas de prueba de la tabla y devuélvalas al recipiente.

Puntaje (Tab. 1): para cada mano, se saca el promedio del tiempo en segundos que la persona duró para realizar la prueba. Si la persona no logra completar la prueba en 5 minutos, esta prueba se suprime para el análisis.

Tablero con clavijas y ranuras - Formulario de registro	
Código: _____	Fecha: _____
Hora: _____	
Mano dominante = Derecha _____ Izquierda _____	
Mano dominante	Mano no dominante
Intento 1: _____ segundos	Intento 1: _____ segundos
Intento 2: _____ segundos	Intento 2: _____ segundos
Promedio: _____ segundos	Promedio: _____ segundos



Figura 1. Grooved Pegboard Test Formulario de Registro (Wendel, Mergler, 2000).

Finger Tapping.

Este test forma parte la batería de pruebas de Halstead-Reitan (Reitan and Wolfson, 1985). Evalúa la rapidez y coordinación motora, la prueba se puede aplicar a partir de los 6 años de edad. El test involucra movimientos repetitivos rápidos del dedo índice de ambas manos durante un tiempo determinado. Para la aplicación es necesario contar con un contador finger tapping (Lafayette instruments, Model 32726) (Fig. 2) (Lezak, Howieson, 2004, Wendel, Mergler, 2000).

Preparación: Identifique la mano dominante del niño. Con el niño sentado y el registrador frente a su mano dominante, diga: **Quiero ver cuántas veces puedes oprimir este palanca durante 10 seg. con tu dedo índice.** Ponga el registrador en una posición cómoda. su mano debe apoyarse en la tabla del contador y su dedo índice en la palanca. **Primero puedes practicar un poco.** Déjele practicar por 10 seg., y borre el registrador. Está seguro que la persona está usando solamente su dedo y no la muñeca.

Aplicación de la prueba: Diga: **Está listo? ¡Empieza!**. Déle 10 seg. y registre el número del contador. Permítale usar cada mano cinco veces, pero cada vez cambie de mano, para que no se canse.

Puntaje: se calcula para cada mano el promedio de opresiones a la palanca en cinco intentos.

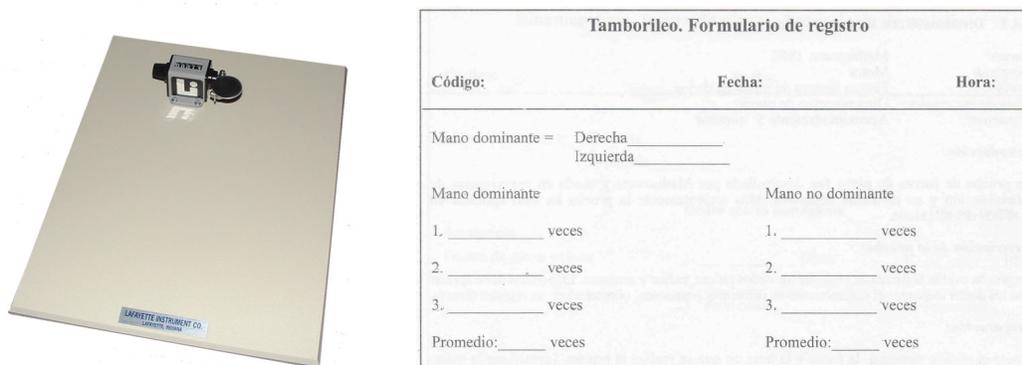


Figura 2. Finger Tapping Test Formulario de Registro (Wendel, Mergler, 2000).

Santa Ana Test.

Este tests forma parte de la batería de pruebas psicológicas de Fleischman. Su formato actual contiene modificaciones hechas en Helsinki, en el Instituto de Salud Ocupacional de Finlandia (Hänninen and Lindström, 1989, Health, 1986, Lezak, Howieson, 2004).

Este test evalúa la Coordinación motora y destreza manual, esta compuesto de una tabla con 48 orificios cuadrados, en los cuales calzan igual número de clavijas con semicírculos de diferente color cuya parte superior es cilíndrica y su base cuadrada. El tiempo total de ejecución de la prueba es de aproximadamente 10 minutos, su aplicación se puede hacer en niños desde los 6 años de edad.

Descripción de la prueba: la tarea que el niño tiene que ejecutar consiste en dar a cada clavija un giro de 180 grados, tan rápido como sea posible. La prueba se realiza mediante dos intentos de 30 segundos cada uno tanto con la mano dominante como con la mano no dominante.

Preparación (Fig. 3): si el niño es diestro, comience la prueba con las instrucciones para la mano derecha. Si el niño es zurdo, comience la prueba con la mano izquierda. Ponga la tabla, con todas las clavijas colocadas, frente al niño. Compruebe de antemano que todas las clavijas estén en la misma posición. El niño debe estar de pie mientras realiza la prueba. El examinador se coloca de pie, un poco detrás y al lado del sujeto. Levante una de las clavijas de su agujero y diga: **Ahora mira este tablero con clavijas. Las clavijas tienen una parte superior redonda, pero la base es cuadrada de forma que entran en los agujeros del tablero. Tu tarea consiste en tomar cada una de las clavijas, una después de otra, girarlas y colocarlas de nuevo, de esta manera.** Haga una demostración de la tarea girando cuatro clavijas, comenzando por la línea superior al lado izquierdo (o en caso de que el niño sea zurdo, por la derecha). Luego regrese las cuatro clavijas a su orientación original, despacio. Para no crear una actitud competitiva de parte del

niño. Diga: **Ahora hazlo tú. Levanta y gira estas clavijas con tu mano derecha (izquierda, si el niño es zurdo) como yo lo hice. Debe estar seguro que se encuentra en una posición cómoda para hacerlo con facilidad.**



Prueba de Santa Ana - Formulario de registro:		
Código: _____	Fecha: _____	Hora: _____
Mano dominante = Derecha _____ Izquierda _____		
Mano dominante		Mano no dominante
Intento 1: _____ clavijas giradas correctamente		Intento 1: _____ clavijas giradas correctamente
Intento 2: _____ clavijas giradas correctamente		Intento 2: _____ clavijas giradas correctamente
Subtotal: _____		Subtotal: _____
Gran Total _____		

Figura 3. Santa Ana Test Formulario de Registro (Wendel, Mergler, 2000).

Calificación: el niño realiza dos ensayos por cada mano, cada ensayo tiene una duración de 30 seg. Para la calificación de cada ensayo se cuentan el número de pijas giradas correctamente (180°) en 30 seg. Cada mano cuenta con un subtotal el cual se obtiene le la sumatoria de clavijas giradas correctamente en dos ensayos. Posteriormente se suman los dos subtotales y se obtiene un gran total.

Escala motora de Luria.

La batería neuropsicológica Luria – Nebraska fue diseñada por Luria en 1974 (Christensen, 1988, Golden, 1995, Teeter Ellison and Semrud-Clikeman, 2009). Esta batería pretende realizar la evaluación y diagnóstico de síndromes neuropsicológicos en personas adultas con lesiones neurológicas focales. Manga y Ramos en 1991 desarrollan la batería Luria-DNI, esta batería es elaborada a partir de los métodos de Luria para el análisis neuropsicológico de los procesos superiores. Está destinada a niños entre 7 y 12 años. Se dirige a esta edad, porque se asegura una organización cerebral de las capacidades mentales claramente diferenciadas de los adultos (Lezak, Howieson, 2004, Manga and Fournier, 1997, Manga and Ramos, 1991, Manga and Ramos, 2001, Manga and Ramos, 2006).

La batería esta compuesta por diecinueve subtests los cuales se organizan en 9 pruebas que, a su vez, exploran las cuatro amplias *áreas de competencias*: funciones motoras y sensoriales, lenguaje hablado, lenguaje escrito, aritmética y memoria.

Para la evaluación motora de este estudio, solo se seleccionó la escala de habilidades motoras de esta batería. Esta escala se encuentra compuesta por 52 reactivos, evalúa la coordinación motora, la velocidad motora y la práxia de construcción. A lo largo de la ejecución el niño debe repetir un patrón motor demostrado por el examinador, ejecutar ciertos movimientos a solicitud del evaluador o dibujar diseños geométricos en un período de tiempo medido (Lezak, Howieson, 2004, Manga and Ramos, 1991).

Los 52 reactivos se agrupan en una serie de índices que evalúan áreas específicas del funcionamiento motor: índice I. Motricidad fina.(1 a 4), índice II. Kinestésia del movimiento (5 a 8), índice III. Organización visuo-espacial del movimiento (9 a 16).índice IV. Espacio corporal (17 a 20), índice V. Organización dinámica del acto motor (secuencia de posturas) (21 a 25), índice VI. Praxis ideomotora (26 a 28, 35, 36), índice VII. Praxis oral (29 a 34), índice VIII. Praxis constructiva

gráfica (Orden) (37 a 42), índice IX. Praxis constructiva gráfica (Copia) (43 a 48), índice X. Regulación verbal del movimiento (49 a 52) (Golden, 1995, Lezak, Howieson, 2004, Teeter Ellison and Semrud-Clikeman, 2009).

La forma de calificación de la escala es por medio de la sumatoria de las puntuaciones que el niño obtiene en cada uno de los 52 reactivos obteniéndose un total de 104 pts. como puntuación máxima. El test tiene como lógica de interpretación clínica que a mayor puntuación el niño presenta mayores problemas en el funcionamiento motor – práctico, autores como Luria y Golden sugieren que el incremento en la puntuación total de esta escala se relaciona con disfunciones de los lóbulos frontales (Christensen, 1988, Golden, 1995, Teeter Ellison and Semrud-Clikeman, 2009).

Para los fines de este estudio y para hacer mas práctica la calificación, interpretación y modelaje estadístico se realizó la recategorización de los 52 reactivos en 0 (ejecución apropiada) y 1 (ejecución inapropiada) teniendo una puntuación total de 52 pts. como máximo, en la Tab. 1 se describen los tipos de reactivos que componen el test su valores originales y la nueva categorización que se les dio.

Tabla 1. Características de el tipo de Ítems que componen el Test de Luria y criterios de recategorización del test.

Tipo de Ítem.	Calificación	Reactivos	Recategorizados
I. Ejecución.	0= Ejecución apropiada. 2= No ejecutado o ejecución inapropiada.	5 - 20, 25 - 33, 35, 36.	0= Ejecución apropiada. 1= Ejecución inapropiada.
II. Número de ejecuciones en tiempo limite 10 seg.	0=>6 0=>8 0=>12 0=>15 0=>8 0=>8 0=>10 0=>3 1=5-6 1=5-8 1=7-12 1=8-15 1=6-8 1=7-8 1=5-10 1=2-3 2=<5 2=<8 2=<7 2=<8 2=<6 2=<7 2=<5 2=<2	1 - 4, 21 - 23, 34,	0=>7 0=>9 0=>13 0=>16 0=>9 0=>9 0=>11 0=>4 1=0-6 1=0-8 1=0-12 1=0-15 1=0-8 1=0-8 1=0-10 1=0-3
III. Ejecución con algún error.	0= Ejecución apropiada. 1= Algún tipo de alteración o error durante la ejecución. 2= Alteración total ó imposibilidad para realizar el reactivo.	37, 39, 41, 43, 45, 47	0= Ejecución apropiada. 1= Ejecución inapropiada.
IV Ejecución sin limite de tiempo.	0=1-3 seg. 1= 4-5 seg. 2= 6-16 seg.	38, 40, 42, 44, 46, 48	0=1-3 seg. 1= 4-16 seg.
V. Ejecución contabilizando número de errores.	0= ningún error 0=0-1 errores 0= ningún error 1= 1 error 1= 2 errores 1= 1-2 errores 2= 2-4 errores 2= 3-4 errores 2= 3-4 errores	49 - 52	0= ningún error 0=0-1 errores 0= ningún error 1= 1-4 errores 1= 2-4 errores 1= 1-4 errores

Mediciones ambientales.

La descripción de las fuentes y vías de exposición a Mn incluyen el análisis espacial de los depósitos de polvo así como el análisis de las concentraciones de Mn en las partículas. Para éstas determinaciones se utilizaron muestreadores de aire Minivols (marca Airmetric, modelo LTD, Eugene, OR, USA) con flujos de 5 lts./min., para monitorear PM10 al aire libre con filtros de teflón de 47 mm. (Whatman, Hillsboro, OR, EE.UU.). Los filtros fueron analizados por medio de la técnica de inducción de emisión de rayos X (PIXE) para obtener las concentraciones de Mn por partículas.

Mediciones antropométricas.

Se registraron la talla y el peso de los niños. Estas medidas junto con la edad, fueron utilizadas para obtener los siguientes índices antropométricos: *peso para la edad*, *talla para la edad* y el *índice de masa corporal (IMC) para la edad*. (de Onis et al. , 2007) Estos índices fueron expresados en puntuaciones z. La *desnutrición crónica* fue definida como talla para la edad en un puntaje z inferior a -2, la *desnutrición aguda* es definida por IMC para la edad en un puntaje z inferior a -2, el *sobrepeso* se define como IMC para la edad en puntajes z superior a +2 (de Onis, Onyango, 2007, WHO, 2006).

Toma de muestra de sangre y cabello.

Las tomas de muestra de sangre y cabello fueron realizadas en una misma sesión, una semana después de la evaluación neuropsicológica. Se tomó una muestra de sangre del brazo contralateral a la mano dominante del menor, la muestra fue de 5 ml. de sangre venosa, la recolección de la sangre se llevó a cabo con Vacutainer y depositada en tubos de EDTA libres de metales. Después de la toma de sangre, esta fue almacenada en refrigeración para su posterior análisis.

Se obtuvo una muestras de cabello de alrededor de 0.5 g., ésta fue obtenida de la región occipital del cráneo, lo mas cercano al cuero cabelludo, estas muestras se almacenaron en bolsas de plástico hasta su análisis.

Medición del Mn en sangre.

La determinación de Mn y plomo (Pb) se llevó a cabo por medio de un espectrofotómetro de absorción atómica (Perkin Elmer 3110), equipado con un horno de grafito HGA-600 y un muestreador automático AS-60 (Montes, Riojas-Rodriguez, 2008). También fueron determinados los niveles de hemoglobina (Hb) en sangre.

Medición del manganeso en cabello.

El cabello se lavó tres veces por medio de una agitación vigorosa con una solución de detergente de Triton X-100 al 2% y se enjuagó con agua destilada. Las muestras se secaron a 60° C y se cortaron en trozos pequeños para facilitar la digestión ácida. El cabello (300 mg.) se colocó dentro de un tubo de polietileno libre de metal junto con 250 µL de ácido nítrico concentrado (Suprapur, Merck, México).

A continuación se realizó la digestión de las muestras durante 30 min. A 60° C. La solución resultante de este proceso fue analizada en el espectrofotómetro de absorción atómica (Bouchard, Laforest, 2007, Menezes-Filho et al. , 2009b).

El control de calidad de los análisis para la determinaciones de Mn en sangre y cabello fue asegurada incluyendo la medición de un estándar biológico de referencia (Hígado bovino del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología, 1577b, MD, EE.UU.).

Análisis estadístico.

Las diferencias entre grupos fueron evaluados con la prueba de Mann-Whitney para variables continuas o discretas y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas.

Los puntajes de cada una de las pruebas que fueron usadas para evaluar la función motora y práxica de los niños se consideraron como variables dependientes. Se realizaron modelos de regresión lineal o logística para determinar la asociación existente del Mn en sangre y cabello (MnB y MnH, respectivamente) con cada una de las variables dependientes (puntajes de los tests aplicados). Posteriormente se ajustó por covariables que pudieran tener un efecto confusor sobre esta relación, explorándose las posibles interacciones que existiera entre ellas. Para todos los modelos se especificó un nivel de significancia de 0.05. Para cada un de los modelos que cumpliera con este nivel de

significancia estadística se evaluó la bondad de ajuste para cumplir con los supuestos de validez estadística para cada tipo de modelo. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata 10.

RESULTADOS.

Características de la población de estudio (Tab. 2).

De los 100 niños que integraban el grupo expuesto, 21 de ellos no asistieron para la obtención de muestra sanguínea y de cabello, mientras que de los 95 niños que integraron el grupo control solo 2 no asistieron a la toma de muestra.

Para el análisis de datos se utilizó una muestra total de 169 niños (92 grupo control y 77 grupo experimental) de entre 7 y 11 años de edad.

Tabla 2. Características de la población.

	Grupo Control.	Grupo expuesto.
Características de los niños.		
<i>Población.</i>	n=92	n=77
<i>Niñas, n(%)</i>	47(51)	37(48)
<i>Edad (años), media (DS)</i>	9.2(1.5)	9.7(1.3)**
<i>Educación (años), media (DS)</i>	3.1(1.4)	3.4(1.27)
<i>Hemoglobina (g/dL), media (DS)</i>	14.1(.9)	13.7(.8)***
<i>Anemia (Hb<12 g/dL), %</i>	1	2
<i>Desnutrición crónica (%)</i>	12	21
<i>Desnutrición aguda (%)</i>	3	5
<i>Sobrepeso (%)</i>	12	1*
Características Familiares.		
Número de hijos.		
<i>1 a 3 %</i>	52	44
<i>4 o más %</i>	48	56
<i>Edad de la madre (años), media (DS)</i>	34.5(5.9)	35(7.1)
<i>Escolaridad de la madre (años), media (DS)</i>	5.8(3.2)	4.9(3.7)
<i>Puntuaciones directas del Test de Raven</i>	21.1(6.6)	16.7(5.9)***
<i>Casadas o en unión libre (%)</i>	91	86
<i>Ama de casa (%)</i>	87	91
Ocupación de los padres (%).		
<i>Minero</i>	1	18***
<i>Agricultor</i>	38	36
<i>Albañil</i>	9	8
<i>Comerciante</i>	3	0
<i>Otros</i>	49	38

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 comparación entre grupos. Variables numéricas Mann-Whitney. Variables categóricas X2, prueba exacta de Fisher.

Se puede observar que los niños del grupo expuesto son mayores, en este grupo también se presentan niveles de concentración de hemoglobina menores ($p < .001$) en comparación con el grupo control. La desnutrición crónica es más prevalente en el grupo expuesto (21%) que en el grupo control (12%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La edad de las madres de los niños del grupo expuesto es mayor, los años de escolaridad de las madres es menor en el grupo control, tanto la edad como los años de escolaridad de la madre no fueron diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a las actividades laborales de los padres, un alto porcentaje de padres del grupo control se dedican a la minería (18%) en comparación con la actividad de los padres del grupo control (1%). Se reportaron otras actividades

desarrolladas por los padres como la agricultura, la albañilería, el comercio y otras pero ninguna de estas demostró ser estadísticamente significativa.

El promedio de 24 horas de Mn en partículas PM10 fue más alto en las comunidades expuestas que en las comunidades control (0.13 vs 0.02 µg/m³). En la comunidad expuesta se observaron niveles altos de Mn de 2.2 µg/m³ y bajos 0.01 µg/m³.

Biomarcadores de exposición.

La correlación entre las concentraciones de MnB y de MnH fue de 0.22, (p<0.01).

La media geométrica para las concentraciones de MnB y MnH del grupo expuesto fueron significativamente más altas que las del grupo control (Tab. 3). La concentración promedio de MnH es 20 veces mayor en los niños expuestos (12.1 µg/g) en comparación con el grupo control (0.6 µg/g). No existen diferencias significativas entre los grupos por sexo para las concentraciones de MnB (promedio para mujeres 8.61 y 10.04 µg/L, hombres 8.32 y 10 µg/L) y para MnH (promedio para mujeres .73 y 12.89 µg/g, hombres .74 y 8.97 µg/g).

Se observa un incremento significativo del MnH con la edad (modelo de regresión lineal simple de edad en meses y el logaritmo natural de MnH, β 0.12, p .003 IC 0.04 - 0.19). No hay una asociación significativa entre la edad y el MnB en la población (modelo de regresión lineal simple de edad en meses y el logaritmo natural de MnB, β .004, p 0.70 IC -0.02 - 0.03).

Tabla 3. *Biomarcadores de exposición.*

Grupo	MG	IC 95%	Min.	Distribución percentilar					
				50	75	90	95	Max.	
MnH (µg/g)									
Control	0.58	.50 - .67	0.06	0.56	0.84	1.28	2	3.64	
Expuestos***	12.13	10.66 - 13.81	4.2	12.6	17.8	24	34	48	
MnB (µg/L)									
Control	8.2	7.79 - 8.64	5	8	10	11.5	13	14	
Expuestos***	9.69	9.13 - 10.29	5.5	9.5	12	13.5	14	18	
PbB (µg/L)									
Control	8.01	7.36 - 8.71	1.85	8	10.5	12.5	15.5	22.5	
Expuestos***	3.32	2.86 - 3.85	0.5	3.3	5.5	7.5	8.5	13.5	

MnH: Mn en pelo, MnB: Mn en sangre, PbB: Plomo en Sangre.

MG: Media Geométrica, IC: Intervalo de confianza, Min: Mínimo, Máx: Máximo.

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 comparación entre grupos Mann-Whitney.

Con respecto a las concentraciones de PbB se observa que los niños del grupo control tienen concentraciones más elevadas que los niños expuestos Mn. El PbB se correlacionó inversamente con el MnB (r= -.25, p< .01) y MnH (r= .50, p< .01). No existe una asociación significativa del PbB y la edad o el sexo del niño.

Evaluación de la función motora.

En la Tabla 4 se describen los resultados de los tests aplicados para ambos grupos.

Para el test Grooved Pegboard solo se presentaron diferencias estadísticamente significativas para la proporción de ejecuciones sin errores realizadas tanto con la mano dominante como con la mano no dominante, en donde el grupo expuesto presenta para ambas condiciones un porcentaje promedio menor (57 %, $p < 0.001$ y 54 %, $p < 0.1$).

Tabla 4. Descriptivo de pruebas motoras.

Test.	Grupo control.	Grupo expuesto.
Grooved pegboard.		
Mano dominante tiempo total en segundos, media (DS)	103(68)	95(41)
Mano dominante sin errores, %	79	57***
Mano no dominante tiempo total en segundos, media (DS)	106(29)	108(41)
Mano no dominante sin errores, %	74	54*
Finger tapping.		
Mano dominante total repeticiones, mediana (rango)	89(11 - 187)	91(36 - 171)
Mano dominante promedio de repeticiones en 5 ensayos, mediana (rango)	18.2(6.6 - 37.4)	18.2(7.2 - 42.5)
Mano no dominante total repeticiones, mediana (rango)	89(9 - 153)	93(42 - 168)
Mano no dominante promedio de repeticiones en 5 ensayos, mediana (rango)	17.8(9 - 30.6)	18.6(8.4 - 33.6)
Santa Ana.		
Mano dominante subtotal de pijas giradas, mediana (rango)	13(5.5 - 22.5)	14(8.5 - 21)
Mano no dominante subtotal de pijas giradas, mediana (rango)	13(8 - 20)	13(8.5 - 21)
Total de pijas giradas, mediana (rango)	26.5(15 - 40.5)	27(18.5 - 41.5)
Test Motor de Luria.		
Luria puntuación total (52 pts.), mediana (rango)	23(9 - 46)	21(12 - 42)*
Indices.		
I Motricidad fina sin error, %	0	3**
II Cinestésia del movimiento sin error, %	92	22****
III Organización visuo-espacial del movimiento (imitación de posturas uni y bilateral) sin error, %	20	31***
IV Espacio corporal sin error, %	13	36***
V Organización dinámica del acto motor (secuencia de posturas) sin error, %	1	0**
VI Praxis ideomotora sin error, %	79	71
VII Praxis oral sin error, %	9	18****
VIII Praxis constructiva gráfica (Orden) sin error, %	3	0*
IX Praxis constructiva gráfica (Copia) sin error, %	2	1
X Regulación verbal del movimiento sin error, %	46	34

* $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Variables numéricas Mann-Whitney. Variables categoricas X2, prueba exacta de Fisher.

En los test Finger Tapping y Santa Ana no se observó ninguna diferencia significativa entre grupos en todas las condiciones que fueron evaluadas.

Con respecto al puntaje total del Test Motor de Luria, los niños del grupo control en promedio obtienen una mayor puntuación (23, 9 - 46, $p < .1$) comparando con el grupo expuesto. Se realizó también la comparación de las puntuaciones para cada uno de los índices que componen el test motor de Luria. Se categorizó cada uno de los índices de la siguiente forma 0 = "ningún error en los ítems que componen el índice", 1 = "se cometió uno ó más errores en alguno de los ítems que componen el índice". Posteriormente se obtuvieron las proporciones para cada una de las categorías de los índices. Para los índices I, V, VIII y IX se decidió no continuar con el análisis debido a que existía menos del 10% de niños que cumplieran con la condición de "ningún error en los ítems que componen el índice" para uno o ambos grupos. En los siguientes índices se presenta una diferencia significativa entre grupos índice II, VII ($p < 0.0001$), índice III, IV ($p < 0.001$), índice V ($p < 0.05$).

Para el índice X no se observaron diferencias significativas entre grupos.

Asociación entre biomarcadores de exposición a Mn y función motora.

Modelos de regresión múltiple.

Se corrieron modelos de regresión lineal múltiple para los resultados obtenidos en los siguientes test (Tab. 5): Grooved Pegboard, Finger Tapping, Santa Ana, Test motor de Luria puntuación total (52 pts.).

Estos modelos se corrieron considerando al MnB o al MnH como variables de exposición y los resultados de cada uno de estos test como variables de respuesta, ajustando por las siguientes covariables: Plomo en sangre mcg/dl, Hemoglobina g/dl, sexo del niño, edad en meses del niño, años de escolaridad de la madre.

Tabla 5. Modelos de Regresión Lineal Múltiple.

Test	MnB (µg/L)				MnH (µg/g)			
	β	p	IC 95%		β	p	IC 95%	
Grooved pegboard.								
Mano dominante tiempo total en segundos	-0.19	0.76	-1.42	1.04	-0.21	0.32	-0.63	0.20
Mano no dominante tiempo total en segundos	0.04	0.97	-1.98	2.06	-0.36	0.14	-0.85	0.12
Finger tapping.								
Mano dominante total	-1.69	0.09	-3.62	0.24	0.07	0.84	-0.59	0.73
Mano no dominante total	-2.04	0.03	-3.82	-0.25	0.13	0.65	-0.43	0.69
Mano dominante promedio de 5 ensayos	-0.44	0.02	-0.81	-0.07	0.02	0.75	-0.11	0.15
Mano no dominante promedio de 5 ensayos	-0.41	0.02	-0.77	-0.06	0.02	0.74	-0.10	0.14
Santa Ana.								
Mano dominante subtotal	-0.09	0.30	-0.25	0.08	0.00	1.00	-0.06	0.06
Mano no dominante subtotal	-0.07	0.29	-0.21	0.06	-0.01	0.71	-0.05	0.03
Total	-0.08	0.53	-0.33	0.17	-0.02	0.63	-0.11	0.07
Test Motor de Luria.								
Luria puntuación total (52 pts.)	0.46	0.01	0.10	0.82	-0.16	0.01	-0.27	-0.05

Variables de ajuste: Plomo en sangre mcg/dl, Hemoglobina g/dl, Sexo del niño, Edad en meses del niño, Años de escolaridad de la madre.

Ninguno de los modelos que se corrieron para los resultados del test Grooved Pegboard fue significativo.

Se observa una asociación significativa entre el MnB y los diferentes resultados del test Finger Tapping. Se puede observar que hay una disminución de 5 pts. para el número total de ejecuciones correctas realizadas con la mano dominante (β -1.69, p .09, IC -3.62 - 0.24) por cada 3 µg/L de MnB, mientras que para el número total de ejecuciones correctas realizadas con la mano no dominante se observa una disminución de 10 pts. (β -2.04, p 0.03, IC -3.82 - -0.25) por cada 5 µg/L de MnB. Para la puntuación promedio de 5 ensayos realizados con la mano dominante se observa una disminución de 2 pts. (β -0.44, p 0.02, IC -0.81 - -0.07) por cada 5 µg/L de MnB, mientras que para la puntuación promedio de 5 ensayos realizados con la mano no dominante hay una disminución de 2 pts. (β -0.41, p 0.02, IC -0.77 - -0.06). por cada 5 µg/L de MnB.

No se observa una asociación entre la exposición a Mn y los resultados del test Santa Ana

Los modelos realizados para la puntuación total (52 pts) del tests Motor de Luria mostraron una alta significancia estadística considerando ambas variables de exposición.

0.08, IC 0.98 – 1.36) y los ítems Luria 17 (OR 1.21, p 0.02, IC 1.03 – 1.43) y Luria 18 (OR 1.21, p 0.02, IC 1.04 – 1.42) se asociaron significativamente con MnB. Los índices VI y VII ni ninguno de los ítems que los componen mostraron una asociación significativa con alguna de las variables de exposición. El índice X no se asoció significativamente con las variables de exposición, pero si el ítem Luria 49, el cual se asoció significativamente con MnB (OR 1.16, p 0.06, IC 1 – 1.35).

DISCUSIÓN.

Este es el primer estudio que describe alteraciones de la función motora en niños en edad escolar expuestos a Mn. Considerando los resultados obtenidos en el modelaje estadístico realizado, podemos concluir que existe una asociación entre el MnB, el test Finger Tapping, la puntuación total de test Motor de Luria, el Índice IV Espacio corporal y los ítems 6, 7, 8, 10, 16, 17, 18 y 49 de este test. Se observó también que existe una asociación entre el MnH y el Índice II Cinestesia del movimiento y los ítems 6, 7 del test Motor de Luria.

Estos resultados sugieren un efecto del Mn sobre la función motora de los niños expuestos principalmente en las siguientes áreas: rapidez motora, coordinación motora, cinestesia del movimiento y espacio corporal.

En estudios previos en el área se han determinado niveles de exposición de Mn en aire (mediana, 0,10 µg/m³) superiores a los recomendados por la agencia de protección ambiental de los EU. (Agency., 1984) (0,05 µg/m³) (Rodríguez-Agudelo, Riojas-Rodríguez, 2006, Solís-Vivanco, Rodríguez-Agudelo, 2009). En este estudio se pudo determinar un nivel promedio de Mn en aire de 0,13 µg/m³. Estas altas concentraciones de Mn en aire tienen un efecto importante en los niveles de manganeso de las muestras biológicas de los niños que viven en el distrito minero de Molango en comparación con otros niños.

La literatura ha reportado que niños expuestos durante los dos primeros años de vida a niveles altos de manganeso han desarrollado problemas para el desarrollo adecuado de la funcionamiento motora, caracterizados por: retraso psicomotor (Fell et al. , 1996), temblor estático y de movimiento (Komaki et al. , 1999), aunque existen también estudios que no han demostrado la existencia de alteraciones motoras durante éstos primeros años de vida (Henn et al. , 2010). Se han realizado estudios en poblaciones de niños en edad preescolar expuestos a mercurio, plomo y plaguicidas, los cuales han demostrado que existen alteraciones en el funcionamiento motor de estas poblaciones, caracterizado principalmente por alteraciones de la motricidad gruesa y fina, temblor, incoordinación motora de las manos (Despres et al. , 2005, Fraser et al. , 2006). Estudios con adolescentes expuestos a Mn han reportado alteraciones en la coordinación y destreza motora (He, Liu, 1994). Nuestro estudio da cuenta de las alteraciones de la función motora por exposiciones ambientales a Mn presentes durante la edad escolar de los niños (6 a los 11 años de edad), analizando los resultados aportados por todas estas investigaciones acerca de las alteraciones de la función motora provocadas por la exposición a Mn, podemos suponer que la afectación de esta función se da a temprana edad.

Existen fuertes evidencias de la afectación del SNC por exposiciones a metales pesados y en especial a Mn, hoy día sabemos que el Mn afecta a estructuras del SNC como lo son los ganglios de la base, el cerebelo y la corteza frontal y circuitos dopaminérgicos (Butterworth, 2010, Dorman, Brenneman, 2002, Dorman, Struve, 2006, Gwiazda, Lucchini,

2007, Jiang, Zheng, 2007, Leavens, Rao, 2007, St-Pierre, Normandin, 2001, Zhang, Bearer, 2010). es importante considerar que en la infancia el SNC se encuentra estructuralmente bien conformado, pero no es maduro funcionalmente, durante los primeros años se puede observar un proceso madurativo importante caracterizado por el crecimiento dendrítico y la mielinización de diversos grupos neuronales, indicadores importantes de maduración neurológica (Afifi and Bergman, 1999, Teeter Ellison and Semrud-Clikeman, 2009). Esto estadios de maduración permiten que el individuo desarrollo e integre conductas adaptativas al medio. Dentro de este proceso de maduración, una de las estructuras del SNC que es la última en iniciar su proceso de maduración son los lóbulos frontales, inician este proceso a la edad de 6 años aproximadamente y lo concluyen ya entrada la vida adulta (Bunge et al. , 2002). Entre las funciones más importantes que son desarrolladas por los lóbulo frontal se encuentra el desarrollo lingüístico, desarrollo motor-práxico, funcionamiento ejecutivo, etc. (Fuster, 2002, Fuster, 1999, Kandel et al. , 2001, Kaufer, 1999, Kimberg, D'Esposito, 1997, Samango-Sprouse, 1999, Teeter Ellison and Semrud-Clikeman, 2009 , Van der Linder, 1999).

Clásicamente se ha descrito que la función motora depende de estructura corticales (Fig. 4) como la corteza frontal y parietal, y subcorticales como el sistema límbico, ganglios de la base, núcleos del tallo cerebral, cerebelo, núcleo vestibular y formación reticular. Podemos consideramos que las alteraciones encontradas de la función motora se relacionan principalmente con la corteza frontoparietal y los ganglios de la base, ya que éstas estructuras participan activamente en la percepción, planeación, regulación y coordinación del movimiento (rapidez motora, coordinación motora, cinestesia del movimiento y espacio corporal) (Afifi and Bergman, 1999, Braga and Campos Da Paz, 2000, Feyereisen and Corbetta, 1998, Habib, 1994, Jeannerod, 1998, Kandel, Schwartz, 2001, Lussier and Flessas, 2001, Rains, 2004, Van der Linder, 1999).

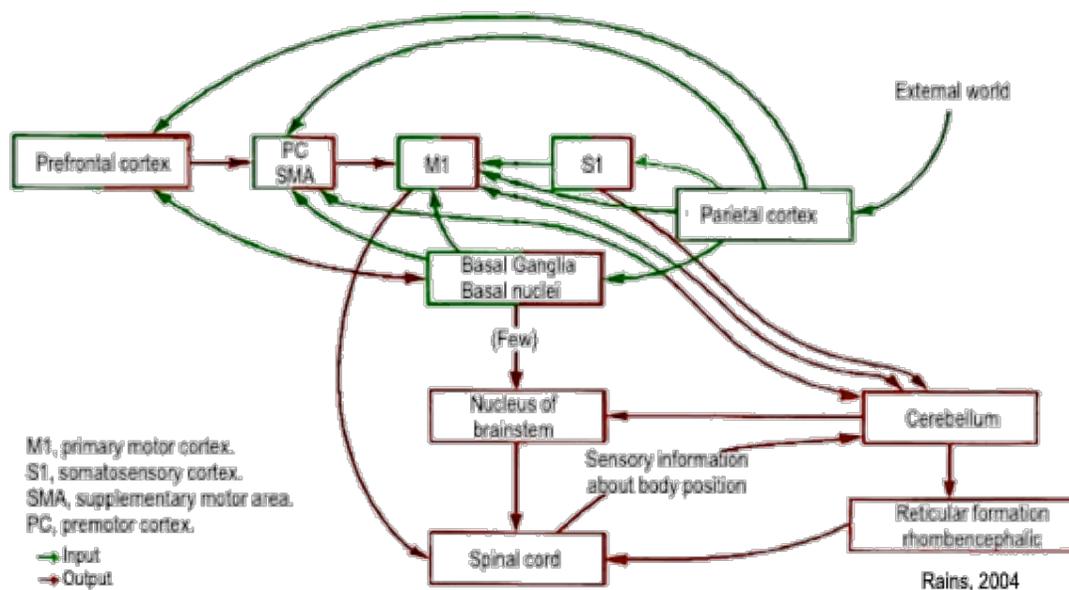


Figura 4. Vía motora (Kandel, Schwartz, 2001, Rains, 2004).

Este estudio cuenta con algunas limitaciones que es necesario contemplar para el desarrollo de futuras investigaciones, la primera se encuentra relacionada con el diseño de los estudios. Los estudios transversales como este, no permiten establecer temporalidad y causalidad (Dorman et al. , 2001, Garman et al. , 2001, Hernández, 2007). Para poder identificar alteraciones neurológicas y cognitivas en poblaciones abiertas por exposiciones ambientales, es más conveniente realizar estudios de cohorte, los cuales permitirían identificar ventanas de mayor susceptibilidad para presentar alteraciones en estas áreas. La segunda limitación, es la falta de homogenización en los instrumentos para realizar las evaluaciones cognitivas en las poblaciones. Es importante cuando se lleva a cabo por primera vez un estudio con poblaciones en las cuales se realizará un seguimiento, construir baterías neuropsicológicas que evalúen el funcionamiento cognitivo en su totalidad (CI, atención, memoria, lenguaje, percepción, función ejecutiva, padecimientos neuropsiquiátricos), esto permitirá establecer una línea base de funcionamiento cognitivo de la población e identificar afectaciones en diversas áreas. Para la construcción de una batería neuropsicológica, es necesario tener un buen conocimiento de las características del desarrollo neurológico y cognitivo de las poblaciones a evaluar, esto nos permitiría elegir los tests más convenientes para nuestros fines, por último es de gran importancia, siempre contar con una población control, para poder comparar las ejecuciones que se realizan entre las poblaciones, ya que muchos de los tests que se utilizan carecen de validación y estandarización. Considerar estas limitaciones permitirá que se puedan realizar estudios multicéntricos, lo cual mejoraría y ampliaría nuestro conocimiento acerca de los efectos a la salud, principalmente en el SNC, causados por contaminantes ambientales (Dorman, Allen, 2001, Garman, Fix, 2001, Menezes-Filho et al. , 2009a, Peper, 1999).

REFERENCIAS.

- Afifi KA, Bergman AR. Neuroanatomía Funcional. México: Mc Graw Hill; 1999.
- Agency. USEP. Health Assessment Document for Manganese. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.; 1984.
- Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;221:131-47.
- Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect.* 2007;115:122-7.
- Braga WL, Campos Da Paz A. Neuropsychological Pediatric Rehabilitation. In: Uzzell ICa, editor. *Handbook of Neuropsychological Rehabilitation.* New York: Plenum Publishers; 2000. p. 283-95.
- Bunge SA, Dudukovic NM, Thomason ME, Vaidya CJ, Gabrieli JD. Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron.* 2002;33:301-11.
- Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotox Res.* 2010;18:100-5.
- Christensen AL. El diagnóstico neuropsicológico de Luria. 2a revisada ed. Madrid: Visor; 1988.
- CONAPO. Índices de marginación. México D.F: Consejo Nacional de Población; 2005.
- de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007;85:660-7.
- Despres C, Beuter A, Richer F, Poitras K, Veilleux A, Ayotte P, et al. Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27:245-57.

- Dorman DC, Allen SL, Byczkowski JZ, Claudio L, Fisher JE, Jr., Fisher JW, et al. Methods to identify and characterize developmental neurotoxicity for human health risk assessment. III: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 1:101-11.
- Dorman DC, Brenneman KA, McElveen AM, Lynch SE, Roberts KC, Wong BA. Olfactory transport: a direct route of delivery of inhaled manganese phosphate to the rat brain. *J Toxicol Environ Health A.* 2002;65:1493-511.
- Dorman DC, Struve MF, Clewell HJ, 3rd, Andersen ME. Application of pharmacokinetic data to the risk assessment of inhaled manganese. *Neurotoxicology.* 2006;27:752-64.
- Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1172-8.
- Erikson KM, Thompson K, Aschner J, Aschner M. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacol Ther.* 2007;113:369-77.
- Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet.* 1996;347:1218-21.
- Feyereisen F, Corbetta D. La gestualité intentionnelle. In: Seron X, Jeannerod M, editors. *Neuropsychologie Humaine.* 2 ed. Belgique: Mardaga; 1998. p. 235-53.
- Fraser S, Muckle G, Despres C. The relationship between lead exposure, motor function and behaviour in Inuit preschool children. *Neurotoxicol Teratol.* 2006;28:18-27.
- Fuster J. Frontal lobe and cognitive development. *Journal of neurocitology.* 2002;31:285-373.
- Fuster M. Cognitive functions of the Frontal Lobes. In: Miller L, Cummings L., editor. *The Human Frontal Lobes Functions and Disorders United States of America: The Guilford Press;* 1999. p. 123-34.
- Garman RH, Fix AS, Jortner BS, Jensen KF, Hardisty JF, Claudio L, et al. Methods to identify and characterize developmental neurotoxicity for human health risk assessment. II: neuropathology. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 1:93-100.
- Golden JC, Purisch, D. A., Hammeke. A. T. *Luria-Nebraska neuropsychological battery: forms I and II 1er ed.* Los Angeles: WPS; 1995.
- Gwiazda R, Lucchini R, Smith D. Adequacy and consistency of animal studies to evaluate the neurotoxicity of chronic low-level manganese exposure in humans. *J Toxicol Environ Health A.* 2007;70:594-605.
- Habib M. *Bases neurológicas de las conductas.* 1 ed. Francia: Masson; 1994.
- Hänninen H, Lindström K. *Neurobehavioral test battery of the Finnish Institute of Occupational Health.* Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health (FIOH); 1989.
- He P, Liu DH, Zhang GQ. [Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1994;28:216-8.
- Health WOoO. *Operational guide for the WHO neurobehavioral test battery (NTCB).* Geneve: World Health Organization (WHO); 1986.
- Henn BC, Ettinger AS, Schwartz J, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hernandez-Avila M, et al. Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment. *Epidemiology.* 2010;21:433-9.
- Hernández AM. *Epidemiología. Diseños y análisis de estudios.* 1 ed. México Panamericana; 2007.
- Jeannerod M. Cordination visuo-motrice el utilisation de l'espace. In: Seron X, Jeannerod M, editors. *Neuropsychologie Humaine.* 2 ed. Belgique: Mardaga; 1998. p. 217-34.
- Jerison HJ. Evolution of prefrontal cortex. In: Krasnegor NA, Lyon GR, Goldman-Rakic P, editors. *Development of the prefrontal cortex, evolution, neurobiology and behavior.* Baltimore: Paul H Brooks Publishing 1997. p. 9-26.
- Jiang Y, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo X, et al. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology.* 2007;28:126-35.

- Kandel RE, Schwartz HJ, Jessell MT. Principios de neurociencias. 1 ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Kaufer D, Lewis, A. . Frontal Lobe Anatomy and Cortical Connectivity. In: Miller L, Cummings L., editor. The Human Frontal Lobes Functions and Disorders. United States of America: The Guilford Press; 1999. p. 27-44.
- Kimberg D, D'Esposito MD, Farah HJ. Frontal lobes: cognitive neuropsychological aspects. In: Feinberg TE, Farah MJ, editors. Behavioral neurology and neuropsychology. USA: McGraw-Hill; 1997. p. 409-16.
- Klove H. Clinical neuropsychology. In: Foster FM, editor. The medical clinics of North America. New York Sanders; 1963. p. 1647 - 58.
- Komaki H, Maisawa S, Sugai K, Kobayashi Y, Hashimoto T. Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. Brain Dev. 1999;21:122-4.
- Leavens TL, Rao D, Andersen ME, Dorman DC. Evaluating transport of manganese from olfactory mucosa to striatum by pharmacokinetic modeling. Toxicol Sci. 2007;97:265-78.
- Lezak DM, Howieson BD, Loring WD. Neuropsychological assessment. 4a., ed. United States of America: Oxford; 2004.
- Lussier F, Flessas J. Neuropsychologie de l'Enfant. Troubles Développementaux et de l'Apprentissage. 1er ed. Francia: Dunod; 2001.
- Manga D, Fournier C. Neuropsicología clínica infantil. Estudio de casos en edad escolar. Madrid: Universitas; 1997.
- Manga D, Ramos F. Neuropsicología de la edad escolar. Aplicaciones de la teoría de A.R. Luria a niños a través de la batería Luria – DNI. Madrid: Visor; 1991.
- Manga D, Ramos F. [Evaluation of children's neuropsychological syndromes]. Rev Neurol. 2001;32:664-75.
- Manga D, Ramos F. Batería de Evaluación Neuropsicológica Luria-Inicial. Madrid: TEA; 2006.
- Menezes-Filho JA, Bouchard M, Sarcinelli Pde N, Moreira JC. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. Rev Panam Salud Publica. 2009a;26:541-8.
- Menezes-Filho JA, Novaes CD, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. Environ Res. 2010.
- Menezes-Filho JA, Paes CR, Pontes AM, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. High levels of hair manganese in children living in the vicinity of a ferro-manganese alloy production plant. Neurotoxicology. 2009b;30:1207-13.
- Mergler D, Baldwin M. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. Environ Res. 1997;73:92-100.
- Mergler D, Baldwin M, Belanger S, Larribe F, Beuter A, Bowler R, et al. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study. Neurotoxicology. 1999;20:327-42.
- Mink P, Goodman M, Barraji L, Imrey H, Kelsh M, Yager J. Evaluation of uncontrolled confounding in studies of environmental exposures and neurobehavioral testing in children. Epidemiology. 2004;15: 385-93.
- Montes S, Riojas-Rodríguez H, Sabido-Pedraza E, Rios C. Biomarkers of manganese exposure in a population living close to a mine and mineral processing plant in Mexico. Environ Res. 2008;106:89-95.
- Needleman HL. Evaluating neurotoxic effects: epidemiological, epistemic and economic issues. In: Bellinger DC, editor. Human developmental neurotoxicology. New York: Taylor and Francis group; 2006. p. 499 -507.
- Peper M. Neuropsychological Toxicology: Selected Fields of Research and of Application. European Psychologist. 1999;4:90-105.
- Rains D. Principios de Neuropsicología Humana. México: McGraw-Hill.; 2004.
- Raven J. Guide to the Standard Progressive Matrices. Londres: HK Lewis; 1960.
- Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures. Toxicol Sci. 2006;93:114-24.

- Reitan RM, Wolfson D. The Halstead - Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical interpretation. Tucson Neuropsychological Press; 1985.
- Riojas-Rodriguez H, Solís-Vivanco R, Schilman A, Montes S, Rodriguez S, Rios C, et al. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1465-70.
- Rodriguez-Agudelo Y, Riojas-Rodriguez H, Rios C, Rosas I, Sabido Pedraza E, Miranda J, et al. Motor alterations associated with exposure to manganese in the environment in Mexico. *Science of the Total Environment* 2006;368:542-56.
- Samango-Sprouse C. Frontal Lobe Development in Childhood. . In: Miller L, Cummings L. , editor. *The Human Frontal Lobes Functions and Disorders.* United States of America: The Guilford Press.; 1999.
- Santos-Burgoa C, Rios C, Mercado LA, Arechiga-Serrano R, Cano-Valle F, Eden-Wynter RA, et al. Exposure to manganese: health effects on the general population, a pilot study in central Mexico. *Environ Res.* 2001;85:90-104.
- Schneider JS, Decamp E, Clark K, Bouquio C, Syversen T, Guilarte TR. Effects of chronic manganese exposure on working memory in non-human primates. *Brain Res.* 2009;1258:86-95.
- Solís-Vivanco R, Rodríguez-Agudelo Y, Riojas-Rodríguez H, Ríos C, Rosas I, Montes S. Cognitive impairment in an adult Mexican population non-occupationally exposed to manganese. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2009;28:172–8.
- St-Pierre A, Normandin L, Carrier G, Kennedy G, Butterworth R, Zayed J. Bioaccumulation and locomotor effect of manganese dust in rats. *Inhal Toxicol.* 2001;13:623-32.
- Teeter Ellison PA, Semrud-Clikeman M. *Child Neuropsychology. Assesment and interventions for Neurodevelopmental Disorders.* 2 ed. USA: Springer; 2009
- Tjalve H, Henriksson J. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology.* 1999;20:181-95.
- Van der Linder M, Seron, X., Le Gall, D., Andrès, P. *Neuropsychologie des lobes frontaux.* 1er ed. Marseille: Solal; 1999.
- Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC. Pharmacokinetics of inhaled manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14-day) exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;163:279-85.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2006;114:124-9.
- Weiss B. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3:375-81.
- Wendel VB, Mergler D, Wesseling C, Henao S, Amador R, Castillo L. *Manual de pruebas neuroconductuales.* Costa Rica: OPS, IRET, DANIDA; 2000.
- WHO. *Training Course on Child Growth Assessment. Versión 1.* Geneva Who; 2006.
- Zhang X, Bearer EL, Boulat B, Hall FS, Uhl GR, Jacobs RE. Altered neurocircuitry in the dopamine transporter knockout mouse brain. *PLoS One.* 2010;5:e11506.