

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Enfermería

ASOCIACIÓN DE METALES PESADOS Y DAÑO NEUROLÓGICO EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE PREMATUREZ. REVISIÓN DE LA LITERATURA

TESIS

Que como parte de los requisitos
para obtener el Título de la

LICENCIATURA EN FISIOTERAPIA

Presenta:

Melissa Morales Dorantes

Dirigido por:

Dra. Criseida Ruíz Aguilar

M. en C. Cristina Carrillo Prado

Co-Director:

Dra. Brenda M. Farías Serrato

Dr. Víctor Manuel López Morales

Querétaro, Qro. A 28 de septiembre del 2021



Oficio de votos aprobatorios

Santiago de Querétaro 20 de septiembre de 2021.

Patrimonio de la Humanidad.

H. Comité de Titulación
 De la Facultad de Enfermería
 Universidad Autónoma de Querétaro

Por este conducto, nos permitimos aprobar la Tesis “Asociación De Metales Pesados y Daño Neurológico En Niños Con Antecedente De Prematurez. Revisión de la Literatura” del alumno **Melissa Morales Dorantes** con expediente **227845**, que reúne los requisitos de un trabajo de Tesis como modalidad de titulación.

Sin más por el momento, se extiende el presente dictamen para los fines que el comité considere pertinente.

Atentamente

“Educo en la Verdad y en el Honor”

 Med. Esp. Víctor Manuel Morales López Director de Tesis	 Lft. Esp. Jorge Alberto García Martínez Secretario	 Lft. Christian Fernando Ortega Ortiz Vocal
 Lft. Mayra Patricia González Hernández Suplente		 Lft. Cinthya Vargas De La Rosa Suplente

Resumen

Objetivo: Distinguir la asociación del efecto neurotóxico y el daño neurológico causado por exposición a metales pesados en niños con antecedente de prematurez. **Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura de ensayos clínicos publicados en el periodo del 2015 al 2020. Para la búsqueda, se utilizaron las bases de datos de PubMed y Science Direct. Se encontraron 380 artículos que contenían las palabras clave utilizadas, después de un análisis exhaustivo acorde a los criterios, se incluyeron 17 artículos para esta revisión de la literatura. **Resultados:** Se observa como resultado que los principales metales pesados asociados a daño neurológico en niños son el plomo y el mercurio, con repercusiones cognitivas, de lenguaje y motoras. Además, las 3 principales muestras biológicas analizadas para la determinación de la cantidad de metal contenido en los niños, son la sangre venosa, sangre de cordón umbilical y cabello. **Conclusión:** Son pocas las investigaciones que relacionan el daño neurológico con la prematurez por falta de población para los estudios, sin embargo, las repercusiones neurológicas por la exposición a esta sustancia son altamente identificadas en la niñez.

Palabras clave: Metal pesado, daño neurológico, niños, prematurez, exposición, muestras biológicas.



Summary

Objective: To distinguish the association of the neurotoxic effect and the neurological damage produced by exposure to heavy metals in children with a history of prematurity. **Methodology:** A literature review of clinical trials published in the period from 2015 to 2020 was carried out. For the search, the databases of PubMed and Science Direct were used, 380 articles were found that contained the keywords used, after an exhaustive analysis according to the inclusion criteria, 17 articles were included for this literature review. **Results:** It is observed as a result that the main heavy metals associated with neurological damage in children are lead and mercury, with cognitive, language and motor repercussions. In addition, the 3 main biological samples analyzed for the determination of the amount of metal contained in children are venous blood, umbilical cord blood and hair. **Conclusion:** There are few investigations that relate neurological damage with prematurity due to lack of population for studies, however, the neurological repercussions of exposure to this substance are highly identified in childhood.

Keywords: Heavy metal, neurological damage, children, prematurity, exposure, biological samples.



Dedicatorias

A Dios, por permitirme llegar hasta este punto, por darme salud y sabiduría para lograr este objetivo.

A mis padres, Irma y José Guadalupe, por su cariño, ser mi apoyo incondicional y mis guías en cada paso y decisión que tomo.

A mis hermanos, Verónica, José y Estefanía, por verle la gracia a cada situación, hacer de mi vida más amena y motivarme a lograr mis objetivos.

A mis sobrinos Santiago y Luis, por la luz y paz que transmiten.

A Carlos Terán, por su amor, por ser mi confidente y por su apoyo como pareja, amigo y colega.



Agradecimientos

A Dra. Criseida Ruíz Aguilar, por ser la directora de esta investigación, por proponer el tema, su tiempo invertido, los conocimientos compartidos y ser una guía en todo momento.

A M. en C. Cristina Carrillo Prado, por darme la confianza de pertenecer al equipo de Terapia 1, por su entusiasmo y recomendaciones para llevar a cabo esta investigación.

A Dra. Brenda M. Farías Serratos, por su paciencia y sus enseñanzas durante el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Víctor Manuel López Morales, por ser parte de este proyecto.

A la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo de la Universidad Nacional Autónoma de México, campus Juriquilla, por la oportunidad de realizar mi servicio social en sus instalaciones y por permitirme conocer a excelentes personas como las asesoras de este trabajo.

A la Universidad Autónoma de Querétaro, por ser mi segundo hogar y darme la dicha de ser parte de parte de la Licenciatura en Fisioterapia.

Índice

Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias.....	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de tablas.....	vii
Índice de ilustraciones	viii
Abreviaturas y siglas.....	ix
I. Introducción	1
II. Antecedentes.....	3
II.1 La prematurez.....	3
II.2 Complicaciones de la prematurez.....	8
II.3 Metales pesados.....	19
II.4 Muestras biológicas	23
III. Fundamentación teórica.....	27
IV. Hipótesis	29
V. Objetivos	30
V.1 Objetivo general	30
V.2 Objetivos específicos	30
VI. Material y métodos	31
VI.1 Tipo de investigación	31
VI.2 Población.....	32
VI.3 Criterios de selección.....	32
VI.4 Variables estudiadas.....	33



VI.5 Procedimientos	33
VI.6 Estrategia de búsqueda	34
VI.7 Consideraciones éticas	35
VII. Resultados	37
VIII. Discusión	50
IX. Conclusiones	57
X. Propuestas	58
XI. Bibliografía	59
XII. Anexos	70
XII.1 Tablas de longitud, peso y perímetro cefálico respecto a la edad de 0 a 5 años de edad para niños y niñas.	70



Índice de tablas

Tabla 1. New Ballard Score (Marín et al., 2006).....	4
Tabla 2. Puntuación de NBS según las semanas de gestación.....	5
Tabla 3. Alteraciones presentes en el recién nacido prematuro (Rellan et al., 2008).	8
Tabla 4. Complicaciones a largo plazo en individuos con antecedente de prematurez (Mendoza et al., 2006).....	10
Tabla 5. Reflejos o reacciones presentes en el niño.	12
Tabla 6. Desarrollo normal y signos de alarma de desarrollo psicomotor, lenguaje, habilidades sociales y adaptativas (D. Gómez et al., 2015).....	13
Tabla 7. Metales pesados no ferrosos: clasificación, densidad y los metales pesados comprendidos (Villalba Hervás, 2010).	19
Tabla 8. Productos o alimentos en los que se pueden encontrar algunos metales pesados y sus efectos en la salud, según Londoño et al. (2016); Llop et al. (2013).	22
Tabla 9. Metales pesados asociados a daño neurológico o prematurez, según artículos incluidos en esta investigación.	39
Tabla 10. Muestras biológicas más usadas para análisis de metales pesados en niños de 0 a 3 años, según los artículos incluidos en esta revisión de la literatura.....	47
Tabla 11. Metales pesados (gr/dl) encontrados en las muestras biológicas, según sea el autor.	48
Tabla 12. Metal pesado, daño neurológico, muestra biológica y técnica utilizada, según los autores incluidos en la revisión de la literatura.	53



Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Clasificación de recién nacidos por peso al nacer y edad gestacional (Battaglia & Lubchenco, 1967).	6
Ilustración 2. Clasificación de recién nacidos por peso al nacer, edad gestacional y por riesgo de mortalidad neonatal (Battaglia & Lubchenco, 1967).	6
Ilustración 3. Diagrama de bases de datos y artículos incluidos.....	35
Ilustración 4. Metales pesados más analizados por los autores de los artículos incluidos.	38
Ilustración 5. Metodología para el análisis de metales pesados con cabello, según Al-saleh et al. (2016); Al-Saleh et al., (2015); Manduca et al., (2019); Tinkov et al., (2019).....	43
Ilustración 6. Metodología para el análisis de metales pesados en orina, según Al-Saleh et al., (2016) y Al-Saleh et al. (2015).	44
Ilustración 7. Metodología para el análisis de metales pesados con sangre de cordón umbilical, según Barbone et al. (2019); Tong et al. (2019); Yıldırım et al. (2019).....	45
Ilustración 8. Metodología para el análisis de metales pesados con sangre, según Braun et al. (2018); Ji et al. (2018); Kashala et al. (2016); Rodríguez et al. (2016); Tinkov et al. (2019)...	46
Ilustración 9. Longitud/estatura para la edad en niñas (OMS,2006).	70
Ilustración 10. Longitud/estatura para la edad en niños (OMS, 2006).	70
Ilustración 11. Peso para la edad en niñas (OMS,2006).....	71
Ilustración 12. Peso para la edad en niños (OMS, 2006).....	71
Ilustración 13. Perímetro cefálico para la edad en niñas (OMS, 2006).....	72
Ilustración 14. Perímetro cefálico para la edad en niños (OMS, 2006).....	72

Abreviaturas y siglas

Abreviaturas

Al	Aluminio	BCQ	Cuestionario de
As	Arsénico		Características del Bebé
Ba	Bario	BSID-III	Bayley Scales of Infant
Cd	Cadmio		Development, Third Edition
cm	Centímetros	DDST	Test de Chequeo del
Cu	Cobre		Desarrollo de Denver
Cr	Cromo	HNO ₃	Ácido Nítrico
dl	Decilitro	ICP/MS	Espectrometría de Masas con
Fe	Hierro		Plasma Acoplado Inductivamente
gr	Gramos	ICP/QQQ	Espectrometría de Masas con
min	Minutos		Plasma Triple Quad
ml	Mililitros	LGA	Large Gestational Age
Mn	Manganeso	LH	Labio Hendido
Ni	Níquel	LPH	Labio y/o Paladar Hendido
Pb	Plomo	MC	Malformación Congénita
Rb	Rubidio	NCBI	National Center for
Se	Selenio		Biotechnology Information
Sr	Estroncio	NDS	New Ballard Score
Ti	Talio	NLB	National Library of Medicine
V	Vanadio	PH	Paladar Hendido
Zn	Zinc	RCIU	Restricción del Crecimiento
			Intrauterino

Siglas

AGA Appropriate Gestational Age



RPM	Revoluciones Por Minuto	SGA	Small Gestational Age
ROP	Retinopatía del Prematuro	VIH	Virus de Inmunodeficiencia
RN	Recién Nacido	Human	
SDG	Semanas de Gestación		

I. Introducción

El desarrollo normal del cerebro comienza durante las primeras semanas de la formación intrauterina y comienza el descenso alrededor de los primeros 6 años, notándose considerablemente la disminución de la neurogénesis, gliogénesis y sinaptogénesis durante el segundo y tercer año de vida del niño. Por lo que, esta etapa se considera un periodo vulnerable ante cambios producidos por sustancias tóxicas, debido a que favorecen la apoptosis cerebral, como lo es el consumo de sustancias durante el embarazo y exposición a ambientes contaminados. Además, el daño neurológico producido depende del agente al que se esté expuesto, la edad del niño y la etapa del desarrollo cerebral en la que se encuentre, siendo mayor afectación ante niños prematuros (Hernández, 2016).

En Taiwan se realizó un estudio para verificar la presencia de contaminantes tóxicos en la sangre de mujeres embarazadas y a su vez, corroborar que son compartidos durante el periodo prenatal a través del cordón umbilical. Donde se verificó el nivel de mercurio, magnesio, hierro y cobre, mediante la recolección de 8 ml de sangre venosa y del cordón umbilical de 145 mujeres y fueron analizados. Los resultados señalaron una significativa asociación entre la cantidad de metales pesados en sangre de la madre y del feto (Huang et al., 2017).

Los metales pesados son obtenidos a través de la ingesta de productos contaminados, vivir en zonas industriales, uso de utensilios, pintura o cosméticos, que dependiendo de la exposición son tóxicos que afectan a la población. Generalmente son medidos a través del análisis de muestras biológicas, tales como el cabello, la saliva, uñas, sangre venosa, entre otros.

Por ello, en la ciudad de Lodz, Polonia, Marcinek-Jacel et al. en el 2017 realizaron un estudio con 444 participantes para conocer la cantidad de mercurio presente en el cabello. Primero se realizó una encuesta para conocer sus estilos de vida, hábitos alimenticios, medicamentos, si consumían drogas o eran fumadores. Se tomó 5 muestras de cabello de diferentes partes del área posterior de la cabeza



y se hizo descomposición térmica a 800 °C para un mejor análisis del mercurio, después la muestra fue analizada con el método de espectrometría por absorción atómica. A la obtención de resultados, la cantidad de mercurio que presentaron se pudo asemejar a la cantidad que presentan en las grandes ciudades de Polonia; la edad y el sexo no fueron estadísticamente significativos, mientras que en las personas con cabello natural (sin tintes o tratamientos) predominaron los niveles medios y medianos altos, al igual que se observó un aumento del porcentaje de mercurio en sujetos consumidores de pescado y productos del mar, por lo que se considera que la dieta influye en la ingesta de metales pesados.

Así mismo, la exposición y acumulación de metales pesados en el organismo, provoca alteraciones en el cuerpo humano, siendo de mayor alerta en niños.

Es de gran importancia conocer daño neurológico presentado por los niños con exposición a metales pesados, así como el procedimiento que se realiza para el conocimiento de la cantidad de metales pesados a partir del análisis de muestras biológicas con la finalidad de poder prevenir en un futuro, el desarrollo de alteraciones por metales pesados.

Es por ello que, en este trabajo, se realizó una revisión de la literatura de artículos internacionales, con la finalidad de conjuntar información actualizada que promueva el conocimiento sobre los metales pesados y el daño neurológico producido en niños.

II. Antecedentes

II.1 La prematurez

El periodo neonatal se define como el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida (Ángulo et al., 2016), se puede clasificar a un neonato por sea su edad gestacional según Gómez et al., (2012) y Spong (2013):

- Recién nacido prematuro: es aquel que nace entre las 28 semanas a las 37 semanas de gestación, teniendo un peso aproximado de 1000 a 2,500 gramos.
- Recién nacido pretérmino o término temprano: es aquel de producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación.
- Recién nacido a término: es aquel recién nacido de 39 semanas a 40 semanas de gestación, con un peso de 2,500 gramos.
- Recién nacido posttérmino: es el producto de la concepción que tiene 42 semanas de gestación o más.

Para fines de esta investigación se dará hincapié al recién nacido prematuro, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018) define la prematurez como cualquier recién nacido vivo antes de las 37 Semanas de Gestación (SDG) o antes de los 260 días cumplidos, dividiendo los neonatos en categorías acorde a la edad gestacional:

- Prematuros extremos (menos de 28 semanas)
- Muy prematuros (28 a 32 semanas)
- Prematuros moderadamente tardíos (32 a 37 semanas)

Por lo que, el test *New Ballard Score* (NBS) funciona como método clínico para estimar la edad gestacional de los recién nacidos; consiste en la observación de características físicas y neurológicas para la asignación de puntuación (ver Tabla



1), según sea la percepción del evaluador se dará la puntuación que equivaldrá a la semana de gestación (ver Tabla 2) (Marín et al., 2006)

Tabla 1. New Ballard Score.

Fuente: Marín et al., 2006.

Madurez neuromuscular	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)	 > 90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Rebote de brazos		 180°	 140-180°	 110-140°	 90-110°	 < 90°	
Ángulo poplíteo	 180°	 180°	 140°	 120°	 100°	 90°	 < 90°
Síngo de la bufanda							
Talón oreja							

Madurez física	-1	0	1	2	3	4	5
Piel	Pegajosa, quebradiza, transparente	Gelatinosa, roja, translúcida	Rosa pálido, venas visibles	Descamación superficial y/o eritema, pocas venas	Áreas pálidas y agrietadas, venas raras	Engrosamiento, agrietado profundo, no venas	Dura, agrietada y arrugada
Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Fino	Áreas libres	Casi no hay lanugo	
Superficie plantar	Talón-dedo gordo 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm no hay pliegues	Marcas rojas mortecinas	Sólo pliegues transversos anteriores	Pliegues en los 2/3 anteriores	Los pliegues cubren toda la planta	
Mamas	Imperceptibles	Apenas perceptibles	Areola plana, no hay glándula	Areola granulosa, glándula de 1-2 mm	Areola sobrelevada, glándula de 3-4 mm	Areola completa, glándula de 5-10 mm	
Ojo/oreja	Párpados fusionados levemente: -1 fuertemente: -2	Párpados abiertos, pabellón liso, permanece arrugada	Pabellón ligeramente incurvado, blando, despliegue lento	Pabellón bien incurvado, blando pero con despliegue rápido	Formado y firme, despliegue instantáneo	Cartilago grueso, oreja enhiesta	
Genitales masculinos	Escroto aplanado, liso	Escroto vacío, con vagas rugosidades	Testículos en la parte alta del conducto, pliegues muy escasos	Testículos en descenso, rugosidades escasas	Testículos descendidos, rugosidades abundantes	Testículos colgantes, rugosidades profundas	
Genitales femeninos	Clitóris prominente, labios aplanados	Clitóris prominente y labios menores pequeños	Clitóris prominente, labios menores de mayor tamaño	Labios mayores y menores igualmente prominentes	Labios mayores grandes, labios menores pequeños	Los labios mayores cubren el clitóris y los labios menores	



Tabla 2. Puntuación de NBS según las semanas de gestación

Índice de madurez	
Puntuación	SDG
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Además, existen tablas para determinar el riesgo de mortalidad neonatal (Ver Ilustración 1 y 2) en el que se plantea una semaforización acorde al porcentaje: el color blanco indica un riesgo menor al 4%, el color amarillo equivale de un 4% a 25%, el azul de un 25 al 50% y el color rojo revela un riesgo mayor al 50 % de mortalidad, debido a que existe una estrecha correlación entre la edad gestacional y el peso al nacer. Estas tablas de percentiles establecidas por Lubchenco et al. Indican que todos los bebés encima del percentil nonagésimo se conocen como grandes para su edad gestacional (LGA), mientras aquellos por debajo del décimo percentil como pequeños para su edad gestacional (SGA), por lo que los neonatos que se encuentran entre el percentil 10 y 90 son apropiados para su edad gestacional (AGA) (Battaglia & Lubchenco, 1967).

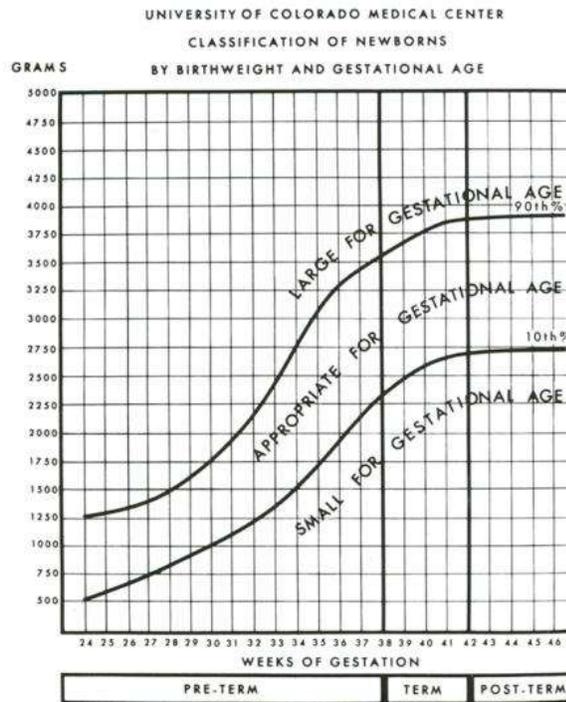


Ilustración 1. Clasificación de recién nacidos por peso al nacer y edad gestacional.
 Fuente: Battaglia & Lubchenco, 1967.

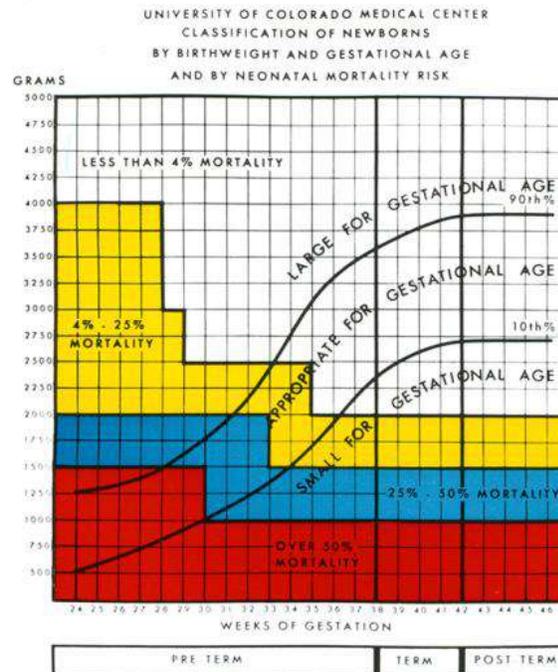


Ilustración 2. Clasificación de recién nacidos por peso al nacer, edad gestacional y por riesgo de mortalidad neonatal.

Fuente: Battaglia & Lubchenco, 1967.

Además, la Organización Mundial de la Salud (2006), propone tablas de comparación de la longitud, peso y perímetro cefálico respecto a la edad de 0 a 5 años y según sea el sexo del infante (ver Anexo 1). Los neonatos prematuros se encuentran debajo del percentil 90, es decir, tienen una longitud, peso y perímetro cefálico bajo al momento de nacer debido a la semana de gestación del nacimiento, por lo que tendrán dificultad para sobrevivir respecto a un niño a término. En este sentido, el Instituto Mexicano del Seguro Social indica que la incidencia del niño pretérmino en todo el país es de 9.8% (IMSS, 2017), mientras, que la OMS (2018) menciona que la prematuridad es la primera causa de muerte a nivel mundial.

La etiología del parto prematuro conlleva diferentes determinantes, sin embargo, se puede clasificar en dos grupos: parto prematuro espontáneo y parto prematuro indicado por un proveedor de salud o también llamado electivo o gestación interrumpida. El parto prematuro espontáneo tiene una mayor incidencia, es de origen multifactorial, puede presentarse cuando la mujer gestante presenta ruptura de membranas ovulares o cuando inicia espontáneamente el trabajo de parto; se han encontrado varios factores que pueden favorecer embarazo prematuro espontáneo como parto prematuro previo, edad de la madre menor a 20 años o mayor a 35 años, índice de masa corporal bajo, embarazo múltiple, infecciones del tracto urinario o del cuello uterino, sífilis, infección de VIH, abuso de sustancias, tabaquismo, alcoholismo, amniorrexis prematura, entre otros. Mientras que el parto prematuro indicado o electivo, se presenta solo en el 20% de todos los nacimientos; las complicaciones que se presentan para interrumpir la gestación se pueden presentar en la madre (desprendimiento de la placenta, preclamsia, embarazo múltiple, sangrado durante el segundo a tercer trimestre del embarazo, sepsis perinatal, diabetes gestacional) o del feto (restricción del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal, desnutrición intrauterina, hidropesía fetal), siendo las más comunes (Mendoza et al., 2016; Rodríguez et al., 2013).



II.2 Complicaciones de la prematurez

Por otro lado, la patología que se presenta con más frecuencia en niños pretérmino son derivados del binomio inmadurez-hipoxia, debido a las pocas semanas de gestación que tiene al nacer y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal provocada por la separación de la oxigenación placentaria, por lo que derivado de la prematurez el recién nacido presentará diversas patologías a corto plazo (ver Tabla 3) (Rellan et al., 2008). Cabe resaltar que, los RN prematuros de 35 semanas de gestación tienen un cerebro inmaduro, la superficie del cerebro se observa con menos surcos y el peso es del 60%, siendo predispuestos a retraso en el desarrollo y en el crecimiento (García, 2015).

Tabla 3. Alteraciones presentes en el recién nacido prematuro.

Fuente: Rellan et al., 2008.

Alteración	Derivado de:	Patologías
Problema respiratorio	Inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, escaso desarrollo alveolar.	Distrés respiratorio, apnea del prematuro, neumotórax, hipertensión pulmonar, edema atelectasias, pulmonar, neumonía.
Problemas neurológicos	Inmadurez del sistema nerviosos central, escasa adaptación postnatal, fragilidad de estructura vascular a nivel de matriz germinal y escasa migración neuronal, baja mielinización de la sustancia blanca y	Leucomalacia periventricular, kernicterus, entre otros.



crecimiento exponencial
de la sustancia gris.

Oftalmológicos.	Baja vascularización de la retina y posterior crecimiento desordenado de vasos sanguíneos. Daño de las áreas visuales centrales y de alteraciones de refracción.	Retinopatía del prematuro (ROP).
Cardiovasculares.	Hipovolemia, sepsis y disfunción cardiaca.	Hipotensión arterial precoz. Persistencia del ducto arterioso.
Gastrointestinales.	Maduración de succión y coordinación con la deglución. Baja motilidad, déficit de absorción de las grasas y vitaminas liposolubles.	Reflujo gastroesofágico, evacuación lenta.
Inmunológicos	Sistema inmune incompetente respecto al de un recién nacido a término.	Meningitis neonatal.
Metabolismo	Escasa producción de calor, baja reserva de grasa corporal.	Hipotermia.

Los niños que nacen prematuramente tienen mayor número de complicaciones a corto, mediano y largo plazo, que pueden llegar a afectar la niñez

hasta la edad adulta, teniendo necesidades relacionadas con sistemas de asistencia sanitaria (ver Tabla 4) (Mendoza et al., 2016).

Tabla 4. Complicaciones a largo plazo en individuos con antecedente de prematurez.

Fuente: Mendoza et al., 2006.

Complicación	Especificaciones
Deterioro visual	Ceguera o alta miopía posterior a la retinopatía del prematuro. Hipermetropía.
Deterioro auditivo	Pérdida auditiva gradual
Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad.	Alta o moderada dependencia al oxígeno en casa.
Enfermedad cardiovascular.	Aumento de la presión arterial, reducción de la función pulmonar, asma, ganancia de peso en la adolescencia y falta de crecimiento en la infancia.
Trastornos de ejecución de la marcha	Impedimento del aprendizaje, dislexia, disminución de logros académicos.
Retardo global del desarrollo.	Deterioro cognitivo moderado a severo, deterioro motor, parálisis cerebral.
Problemas psiquiátricos y conductuales.	Desorden de hiperactividad y déficit de atención, ansiedad y depresión.

Por lo anterior, es posible clasificar a los neonatos según el grado de riesgo neurológico: alto, moderado (medio o mediano) y bajo. Generalmente, el grupo de riesgo alto se caracteriza por tener altas morbilidades y mortalidad, así como una mayor probabilidad de presentar trastornos sensoriales y del neurodesarrollo durante la infancia y adolescencia. Los niños de bajo riesgo son aparentemente sanos, son de término (37 a 40 semanas de gestación), sin antecedentes de gravedad familiar, gestacional y perinatal, con buena adaptación al medio

extrauterino. El grupo de niños de riesgo moderado tiene bajas tasas de mortalidad pero altas de morbilidad, presentan enfermedades variadas que no ponen en peligro su vida, sin embargo, necesitan atención en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Se estima que el 12% de las embarazadas darán lugar a recién nacidos de riesgo medio o mediano, porcentaje que comprende a prematuros tardíos y niños nacidos a término con patologías como hiperbilirrubinemia, infecciones perinatales, problemas respiratorios, y a consecuencia de ello, tienen mayor prevalencia de alteraciones en el neurodesarrollo (Vericat A & Ab, 2017).

Para evidenciar el daño neurológico en un niño, debe realizarse una evaluación que contemple lo siguiente:

- Postura

Es la posición del tronco corporal con respecto a las extremidades, es valorada con el niño en decúbito supino, preferentemente desnudo. Durante los primeros tres meses de vida se encuentra una hipertonia de las extremidades, posteriormente disminuye notablemente comenzando por las extremidades superiores y después las extremidades inferiores, al mismo tiempo el tono muscular del cuello y el tronco aumenta. A su vez, puede presentar hipotonía generalizada, los signos clínicos son: postura en piernas de rana y muñeca de trapo, inclinación lateral de cabeza y cifosis excesiva al estar en sedestación (Soto & Fajardo, 2010).

- Tono muscular

El tono muscular es la resistencia que se produce ante la realización de una movilización pasiva, se evalúa con el niño despierto y tranquilo. La hipotonía es el signo neurológico anormal más frecuente como indicador para daño neurológico central o periférico. Para la extremidad superior, el signo de la bufanda y flexión de mano sobre antebrazo puede ser de utilidad para valorar la hipotonía y para miembro inferior, se utiliza la caída de distancia—respuesta (Soto & Fajardo, 2010), también con la maniobra de ángulo de los aductores, ángulo poplíteo, ángulo talón oreja, ángulo de dorsiflexión del pie. A su vez, puede ser valorado con un tono

activo, donde la tensión muscular se asocia con los movimientos voluntarios y espontáneos, puede ser valorado con la maniobra de sostén cefálico, sedestación, bipedestación y marcha, según sean sus meses de vida (Rizzoli et al., 2013).

- Reflejos primitivos y reacciones posturales.

Los reflejos primitivos y reacciones posturales son de gran importancia para la evaluación neurológica, ya que tienen una edad de aparición y desaparición, debido a que los centros corticales van realizando una correcta maduración funcional (ver Tabla 5) (Rizzoli et al., 2013; Soto & Fajardo, 2010).

Tabla 5. Reflejos o reacciones presentes en el niño.

Fuente: Rizzoli et al., 2013; Soto & Fajardo, 2010.

Reflejo o reacción	Aparición	Desaparición
Reflejos segmentarios medulares: actividad respiratoria espontánea, reflejo cardiovascular, estornudo, deglución y succión.	3er trimestre de gestación	Presentes toda la vida.
Marcha automática	34 SDG	6to mes de vida
Presión palmar	28 SDG	5to-6to mes de vida
Reflejo de moro	32 SDG	6to mes de vida
Reflejo tónico asimétrico de cuello	36 SDG	3er-4to mes de vida
Reflejo de Galant	24 SDG	4to mes de vida
Presión plantar	30 SDG	10mo-15vo mes de vida
Reacción a la propulsión lateral del tronco	6to mes de vida	9no mes de vida
Reacción de paracaídas	7mo mes de vida	10mo mes de vida

- Sensibilidad



Se deberá valorar en niños mayores a 16 meses, siendo una edad donde el niño comienza a tener una consciencia corporal y a discriminar ambientes. (Rizzoli et al., 2013).

- Desarrollo psicomotor, lenguaje, habilidades sociales y adaptativas.

Debe ser evaluado en función de la edad, existen características que pueden dar indicio de problemas neurológicos, debido a que no son cumplidos en el tiempo estimado en que lo haría un niño aparentemente sano, por lo que son llamados signos de alarma (ver Tabla 6) (D. Gómez et al., 2015).

Tabla 6. Desarrollo normal y signos de alarma de desarrollo psicomotor, lenguaje, habilidades sociales y adaptativas.

Fuente: D. Gómez et al., 2015).

Meses de vida	Desarrollo normal	Signo de alarma
1 mes	Sigue objetos 90°. Eleva la cabeza momentáneamente. Mira a su madre cuando le habla y se detiene ante una voz familiar	Irritabilidad. Reflejo de succión disminuido. No fijación de mirada. Reacción ausente a estímulos auditivos.
2 meses	Comienza sostén cefálico.	Irritabilidad. Exaltación ante estímulo auditivo. Atrapamiento de pulgar.
3 meses	Agarre palmar, mira las manos y las junta en línea media. Sigue un objeto a 180°, gira en supino ante estímulo sonoro.	No sonríe. Falta de movilidad de las manos. No realiza seguimiento visual. Sin respuesta a estímulos auditivos.
4 meses	Control cefálico. Pasa de prono a supino. Extensión de brazos	Sostén cefálico inexistente.



	para alcanzar objetos. Reconoce objetos familiares.	Tranquilidad excesiva. Manos cerradas. No emite sonidos. No se orienta hacia una voz.
6 meses	Sedestación con apoyo. Pasa de supino a prono. Sujeta los pies. Transferencia de objetos entre las manos, coge objetos pequeños. Reconoce personas a distancia, gira la cabeza siguiendo un estímulo sonoro.	Hipertonía en extremidades e hipotonía en cuello y tronco. No se rota sobre sí mismo. Reacción de Moro presente. Cifosis dorsal marcada o bajo indicio de sedestación. No balbucea.
9 meses	Sedestación sin apoyo, comienza a dar pasos con y sin apoyo. Gateo o reptar, comienza bipedestación con apoyo. Comienza pinza índice-pulgar. Busca objetos escondidos, desarrolla mayor agudeza auditiva.	No realiza desplazamientos. Hipotonía del tronco. No realiza sedestación estable. No ejecuta transferencias de objetos entre sus manos. No emite bisílabos.
12 meses	Bipedestación sin apoyo, da pasos con y sin apoyo. Realiza apertura de la mano para soltar objetos, pinza índice-pulgar con mayor precisión, señala con el dedo. Reconoce objetos en imágenes o fotos, imita sonidos.	No hay bipedestación con apoyo. No reconoce su nombre. Parece no escuchar cuando lo llaman.
15 meses	Marcha independiente, puede agacharse a recoger objetos	No da más de 4 o 5 pasos sin apoyo. Ausencia de pinza. No



	sin apoyo. Realiza torre de 2 cubos y comienza garabatear.	arroja objetos. Sin vocabulario de 3 o 4 palabras.
18 meses	Sube escaleras con apoyo, puede patear una pelota y salta con ambos pies. Realiza torre de 3-4 cubos, pasa hojas de un libro.	No sube escaleras. No tiene vocabulario de 7 a 10 palabras. No conoce las partes del cuerpo. No garabatea ni hace torres de 2 cubos. No bebe de un vaso.
24 meses	Sube y baja escaleras, puede correr. Realiza torre de 5-6 cubos, dibuja líneas horizontales y verticales, desenrosca tapones.	No corre. Le es difícil construir torre de 4 cubos. No combina 2 palabras diferentes, ni dice "no". Movilidad, tono o postura anormal.

De tal manera, dichos factores de riesgo neurológico pueden ser de origen biológico, genómico, de entorno ambiental, entre otras e influyen en el desarrollo intrauterino. Ambos factores, biológico y entorno ambiental, pueden trabajar de modo individual o en conjunto, provocando alteraciones mayores (Sameroff AJ, 1993).

Para fines de este trabajo, tal es el caso de la exposición pasiva a sustancias de abuso o ambientes contaminados, que dependiendo de la intensidad de exposición, sean obtenidos de origen en el periodo de vida prenatal o posnatal, así como también el tipo de intoxicación ya sea aguda o crónica, puede causar efectos dañinos múltiples para la salud de la madre y del niño (Sierra, 2013).

Dichos problemas presentados por el contacto a agentes dañinos pueden preceder a las malformaciones congénitas (MC) que ocurren durante la vida intrauterina. Las MC son defectos estructurales primarios de un órgano, parte de él o zonas extensas del organismo, o alteraciones funcionales, resultado de una alteración durante el desarrollo fetal, que puede ser detectadas durante el embarazo o durante el posparto (Santos et al., 2016). No existe una causa específica, sin

embargo, se pueden mencionar algunos factores que pueden predisponer una MC, tales como: factores socioeconómicos o demográficos (pobreza, edad de la madre), factores genéticos, infecciones (madre con sífilis o rubeóla), estado nutricional de la madre (sobrepeso, exceso o falta de nutrientes, enfermedades crónicas de la madre), factores ambientales (exposición materna a plaguicidas, ingesta de medicamentos, alcohol, tabaquismo, radiación, ocupación minera, en fundiciones o en basureros), anomalías de causa multifactorial (poligenéticas y/o ambientales), entre otras (Rubio, 2019). Se ha estimado que el 10 % de las malformaciones son de origen ambiental, el 25% a factores genéticos y el 65% a factores desconocidos probablemente multifactoriales; siendo los factores ambientales los desencadenantes para anomalías multifactoriales.

Dentro de las diferentes malformaciones congénitas en los niños, la más frecuente es el labio y/o paladar hendido (LPH) o también llamado fisura labio palatina, es una malformación craneofacial congénita que se produce por la falta de fusión parcial o completa de los procesos embrionarios donde también son afectados los maxilares y los tejidos blandos, aproximadamente entre la cuarta y duodécima semana de gestación, siendo la sexta la de mayor riesgo, esto derivado a exposiciones a una noxa. Generalmente las áreas más afectadas por la fisura bucal son el labio superior (más común en género masculino y más incidente del lado izquierdo), el reborde alveolar, el paladar duro (más presente en el género femenino) y el paladar blando, estas se pueden presentar como labio hendido aislado (LH) y el asociado con paladar hendido y el asociado con paladar hendido (PH). El origen de la LPH se puede dividir en genéticas y ambientales; las últimas pueden dividirse a su vez en físicas, químicas y biológicas; son por agentes teratógenos como uso de fármacos, drogas, consumo de alcohol, tabaquismo materno, edad materna, diabetes en el embarazo, uso de pesticidas en la agricultura y deficiencias nutricionales de la madre. En México la incidencia varía entre 1/2000 y 1/5000 nacimiento por año, y los niños que nazcan con esta malformación serán

sometidos a varias cirugías para reconstrucción de la zona afectada (González et al., 2011; Picazo et al., 2019).

Otra alteración derivada de teratógenos es la Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) es definido como una velocidad de crecimiento fetal por debajo de lo esperado para el potencial genético; a su vez, se puede considerar a un neonato nacido con un peso situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional o fetos detectados con bajo crecimiento por biometría fetal. El diagnóstico de la RCIU durante la gestación es difícil cuando no se cuenta con la tecnología y la experiencia del personal sanitario, por ello se cree que el 50% de los fetos con esta condición no es detectada dentro del útero sino hasta el nacimiento presentando desnutrición. Por ello, en ocasiones cuando es detectado la RCIU con retraso mínimo de crecimiento se considera la posibilidad del embarazo interrumpido, sin embargo, se ha optado por llevar al niño a término para que las complicaciones presentadas por un prematuro no aumenten la posibilidad de muerte o secuelas a largo plazo (Arteaga-Mancera et al., 2015).

La RCIU se puede clasificar según sea el grado de severidad: RCIU severo (percentil 3 para la edad gestacional, tiene peor pronóstico), RCIU temprano (aparece antes de las 32 SDG, tiene relación con la prematuridad, preeclampsia y alteraciones placentarias) y RCIU tardío (más frecuente, aparece después de las 32 SDG). La etiología para que se presente una restricción del crecimiento intrauterino puede ser derivado de tres factores: placentarios, fetales y maternos; los primeros son placenta previa, infartos placentarios, placenta circunvalada y tumores placentarios; los factores fetales están constituidos por aneuploidías, malformaciones congénitas, prematuridad y gestación múltiple; por último, los factores maternos, que incluyen trastornos hipertensivos (hipertensión arterial y preeclampsia), trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), trombofilias, trastornos del ánimo (depresión), ingesta de fármacos, desnutrición y, el más importante, el estilo de vida (abuso de sustancias, consumo de tabaco, alcohol y cocaína) (Infantea et al., 2015).

Además, la exposición de la madre a entornos contaminados, en especial al tabaquismo, puede provocar problemas durante el embarazo, por lo que, en un estudio de tipo longitudinal realizado por (Canals et al., 2013) se le dio seguimiento a 282 mujeres embarazadas desde las primeras 10 semanas de gestación hasta el parto, se les aplicó una serie de preguntas sobre si eran fumadoras activas, pasivas o si no eran fumadoras, la cantidad de cigarros durante el día, etcétera. Durante las revisiones bimestrales se les volvía a hacer la misma encuesta, el 13.8% de ellas dejaron el tabaquismo en el primer trimestre del embarazo. Resultó que las mujeres embarazadas que tuvieron exposición activa o pasiva al cigarro durante la vida prenatal se asocian a un riesgo mayor de tener partos prematuros y que el recién nacido tenga bajo peso al nacer. Por lo que el uso, consumo o exposición a diversas sustancias durante la etapa gestacional puede afectar al nacimiento del feto y a su desarrollo.

Las sustancias de abuso como el cigarro, contiene más de 3.600 sustancias químicas tanto en la hoja del tabaco como en el humo, además contiene también metales pesados tales como arsénico, cadmio, plomo, entre otros, altamente perjudiciales para la salud (Martínez & Pérez, 2012).

Por lo que, las consecuencias en el niño son mayores cuanto antes ocurra su exposición a drogas o metales pesados, especialmente en los primeros meses del embarazo (Pentland, 2015), siendo un periodo donde existe una diferenciación celular, proliferación, migración y mielinización se puede generar pérdida neuronal en el feto (Falck et al., 2015). Además la etapa más sensible ante los teratógenos se extiende entre la tercera y la octava semana después de la fecundación, debido a que es el periodo en el que se están formando la mayoría de los órganos y sistemas, después de la octava semana existe una menor sensibilidad (Rojas & Walker, 2012). En este sentido, al estar en contacto con metales pesados, por ejemplo el Mn, induce a neurotoxicidad, donde la exposición puede ser durante el desarrollo y presentarse una respuesta inflamatoria en el cerebro y progresar con ruptura de astrocitos y lesión o muerte neuronal (Pérez et al., 2016).

II.3 Metales pesados

Para comprender el concepto de metal pesado primero se debe entender de metal, su clasificación y la historia. Según la Real Academia Española (2001) un metal es un elemento químico que es buen conductor de calor y de la electricidad, con un brillo característico, que además se encuentran en la naturaleza en estado sólido a temperatura ordinaria, salvo el mercurio.

Los metales pueden ser clasificados en diferentes formas, según León (2008) son divididos desde un punto de vista químico o un punto de vista práctico. La clasificación desde el aspecto químico está conformada por los metales alcalinos, alcalinotérreos, tierras raras y metales pesados o de transición, este último comprende los metales pesados frágiles, dúctiles y de bajo punto de fusión.

Desde la vista práctica, se encuentran dos grupos según el contenido de hierro: ferrosos y no ferrosos; los primeros incluye el hierro y materiales aleantes (silicio, manganeos, cromo, níquel, molibdeno, vanadio y wolframio), en cambio, los no ferrosos están comprendidos por metales pesados, ligeros y ultraligeros (Ver Tabla 7) (Hervás, V., 2010).

Tabla 7. Metales pesados no ferrosos: clasificación, densidad y los metales pesados comprendidos.

Fuente: Villalba Hervás, 2010.

Clasificación	Densidad	Metales
Pesados	Igual o mayor a 5 gr/cm ³	Cobre, estaño, plomo, zinc, níquel, cromo, cobalto, wolframio, bronce, mercurio.
Ligeros	2 a 3 gr/cm ³	Aluminio, titanio.
Ultraligeros	Menos a 2 gr/cm ³	Berilio, magnesio.

El hierro es un metal que probablemente fue descubierto de manera accidental por las civilizaciones antiguas, pues al momento de hacer fogatas observaron pequeños trozos de residuo en forma de piezas porosas, resultado de quemar leña que había estado en contacto con rocas de alto contenido férrico, por lo que se comenzó a analizar y ver qué se podía hacer con lo que había encontrado. Comenzaron fundiéndolo y encontraron la forma de hacer acero para utilizarlo forjando herramientas, haciendo maquinaria, además ha sido un material muy utilizado durante la Revolución Industrial, ya que su dureza permite una alta durabilidad (UPC, 2016). La mayor parte de los elementos encontrados en la corteza terrestre son metales y en diferentes partes del mundo la concentración de los mismos varía según la región, por lo que el ser humano convive diariamente con estas sustancias, sin embargo, algunos pueden representar un riesgo para el medioambiente y las personas, este grupo de metales son metales pesados o metales tóxicos (Rangel , 2017).

Por otro lado, algunos macronutrientes esenciales para el organismo son el calcio, cobre, fósforo, hierro, magnesio, potasio, silicio y sodio; mientras que los oligoelementos necesarios son el boro, manganeso, molibdeno, selenio, vanadio y zinc; por otro lado los metales altamente tóxicos son: aluminio, arsénico, bario, cadmio, mercurio, níquel, plomo (*Mineral Hair Test*, n.d.) cobalto, cromo, cobre y estaño (Rangel , 2017).

Para fines de este trabajo, los metales pesados se pueden definir como elementos de elevado peso atómico potencialmente tóxicos que se emplean en procesos industriales (Barreiro & Roche, 2000). El proceso de elaboración de los insecticidas y rodenticidas (raticida) que son de uso común en los hogares, son producidos con cantidades importantes de sustancias químicas y metales pesados, tales como: arsénico, plomo y mercurio, que incluso en cantidades bajas puede ser dañino para la salud (Pleasure, 2015). La contaminación producida por la industria, tecnología, actividad agropecuaria, minería y el uso desmedido de fertilizantes en el

suelo, son encontrados en los ríos, vegetales, animales y alimentos, provocando riesgos en el ecosistema y en la sociedad (Londoño Franco et al., 2016).

Los metales pesados se pueden obtener a través de la exposición ambiental, la dieta, inhalación de estos a través del polvo e ingesta de agua contaminada, por solo mencionar algunas de las formas (Wright & Baccarelli, 2007); de hecho una considerable cantidad de los productos y alimentos que se consumen diariamente contienen metales pesados, es importante mencionar que los humanos, animales y plantas necesitan cantidades bajas de metales, sin embargo, excesivamente pueden dañar la salud (Camacho, Aurora & Ariosa, 2000) (Ver tabla 8).

Del mismo modo, metales pesados tales como el mercurio (Hg), cobre (Cu), hierro (Fe) y manganeso (Mn), son minerales que dependiendo del tiempo y cantidad de exposición a los mismos por mujeres gestantes, pueden resultar ser contaminantes tóxicos de fácil acceso para cruzar la placenta y afectar al feto, lo que repercutirá en el crecimiento del niño presentando alteraciones en su neurodesarrollo. De igual manera, existen otros metales pesados como el plomo (Pb), cadmio (Cd) y arsénico (As) proclives a inducir neurotoxicidad comprometiendo el cerebro inmaduro (Wright & Baccarelli, 2007). Mientras que Falck et al (2015), menciona que los metales pesados además de pasar hacia el feto a través de la placenta también han sido encontrados en el cordón umbilical mediante la toma de sangre al ser cortado después del parto.

Cabe mencionar que, la placenta es el órgano por el cual los nutrientes pasan al feto y entre sus funciones es de detener sustancias tóxicas para que no le afecten, sin embargo, cuando la madre está expuesta a metales pesados como el mercurio, cobalto, arsénico, selenio y plomo en concentraciones altas, estos pueden traspasar la membrana placentaria. Es común que la cantidad de sustancias tóxicas que recibe la madre son reflejadas proporcionalmente en el feto (Rudge et al., 2009)

Además, existen algunos metales pesados, como el Talio (Tl), que puede cruzar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, ocasionando alteraciones



como degeneración neuronal y desmielinización, sin embargo, es escasa la información respecto al paso de minerales a través de esta estructura (Yu et al., 2011).

Tabla 8. Productos o alimentos en los que se pueden encontrar algunos metales pesados y sus efectos en la salud.

Fuente: Londoño et al. (2016); Llop et al. (2013).

Metal	Producto o alimento	Efectos
Pesado		
Cadmio	Pinturas, plásticos, pilas, baterías, asbestos, pigmentos, fotografía, porcelana.	Anemia, disfunción renal, cálculos renales, osteoporosis, alteraciones cromosómicas, efectos teratógenos y congénitos. En niños se existe una asociación a alteraciones verbales e intelectuales.
Arsénico	Madera, pesticidas, bronceadores de piel, vidrio, pigmentos, medicamentos.	Hiperqueratosis, hiperpigmentación, lesiones vasculares en sistema nervioso e hígado, leucopenia. Relacionado en problemas en el lenguaje y alteraciones en el intelecto.
Plomo	Aditivo en la gasolina, baterías, monitores de computadoras, joyería, latas de conserva, tintes para el cabello, cosméticos, insecticida.	Discapacidad mental, intelectual, alteraciones neuropsicológicas, encefalopatía en niños. Hipertensión y enfermedades cardiovasculares.
Mercurio	Amalgamas, empastes dentales, lámparas fluorescentes, cosméticos, cremas,	La exposición durante el embarazo provoca la aparición de lesiones congénitas del sistema nervioso, alteraciones del desarrollo, de las

jabones corporales, habilidades motrices y pesticidas y fungicidas. psicológicamente. En el adulto daño renal, temblores, hipertrofia de tiroides, pérdida de memoria, depresión, delirios, alucinaciones, cáncer.

II.4 Muestras biológicas

Los metales pesados pueden ser analizados en base a muestras biológicas, las más utilizadas para verificar la cantidad de sustancias en niños es:

- Sangre de cordón umbilical.

La sangre es una matriz biológica utilizada frecuentemente para conocer la exposición a metales como el plomo y el cadmio, debido a la eficiencia y sensibilidad de la prueba es posible determinar intoxicación aguda, es decir, de días o algunas semanas (Tirado et al., 2015). Es recolectada de la vena del cordón umbilical posterior al parto, se recolecta alrededor de 9 ml y es enviada al laboratorio, se considera que la cantidad de metales pesados que tiene la madre son pasados al feto mediante la conexión del cordón umbilical, por lo que el nivel de sustancias es proporcional al que tendrá el recién nacido. La recolección de la muestra puede ser recolectada por una enfermera o personal capacitado, es de fácil acceso y no es invasivo para el feto (Huang et al., 2017).

- Orina

Es una muestra biológica de fácil acceso pues está disponible durante varias horas al día y la cantidad puede ser suficiente para el análisis y diagnóstico de diferentes enfermedades (Tirado et al., 2015). Empero, solo es utilizada para la detección de sustancias o elementos sin conocer cuáles son, solo arroja resultados positivos o negativos (Palencia et al., 2008).

- Saliva

La saliva es un fluido de la cavidad oral que realiza diferentes funciones como proteger la salud bucal, ayuda a formar el bolo alimenticio, comienza la digestión de la comida, fomenta la percepción del gusto, la masticación, entre otras (Barriga & Hernández, 2015)

La cantidad del flujo salival varía por diversas condiciones fisiológicas en las personas como la edad, toma de medicamentos, enfermedades que presenta y al transcurso del día puede variar. Se considera una matriz biológica para la determinación de sustancias en el cuerpo, pues es un método seguro, sencillo y no invasivo para su obtención, el almacenamiento es fácil y de bajo costo, sin embargo, la saliva no puede ser considerada un método de excelencia, ya que los elementos que contenga por la alimentación o por tratamientos odontológicos, influyen en su análisis pudiendo no ser conciso, además no existe protocolos ni valores de referencia fiables de los humanos (Tirado et al., 2015).

- Uñas

Las uñas carecen de actividad metabólica, por lo que constituye una matriz biológica fácil de recolectar, es un método no invasivo, el almacenamiento es sencillo y es útil para determinar exposición crónica a contaminantes, tales como mercurio, cadmio, plomo y zinc; sin embargo, al no tener actividad metabólica, algunos metales pesados que han sido obtenidos por ingesta no pueden ser descubiertos a través de la uñas (Tirado et al., 2015).

- Cabello

El desarrollo del cabello comienza desde la décima semana de gestación, las células mesénquimas dan comienzo a un epitelio donde se van formando pequeñas invaginaciones que se proyectan hacia abajo, son regulares y espaciadas entre ellas, estas invaginaciones epiteliales se condensan y dan paso a la papila dérmica, posterior a ello se da el folículo piloso; el folículo piloso, formado de células

epiteliales, toma una figura alargada como un cordón y en la parte más profunda de éste, se conforma la bulba y la matriz, que con el paso de los días va dando origen al cabello y a una vaina interna de la raíz. La vaina externa de la raíz forma tres protuberancias, cada una de éstas da paso a diferentes estructuras; la primera protuberancia, da origen a los folículos en la región anogenital, axiales, areolar, párpados, canales auditivos; la protuberancia media, inicia la glándula sebácea; y el último, corresponde a las células madre epiteliales y el músculo piloerector (Restrepo & Calonje, 2012).

Es por ello que, cierto número de recién nacidos nacen con cabello, ya que desde la vida intrauterina presentan crecimiento, aunque es más delgado y no es de larga longitud, sin embargo, antes del nacimiento se pierde una cantidad considerable de pelo y es así como algunos niños son vistos con menor o mayor volumen de cabello.

Así mismo, el cabello tiene un ciclo de crecimiento, desde que comienza hasta que existe una pérdida del cabello. Este proceso está comprendido por tres fases: anágena, catágena y telógena. La primera de ellas, es la fase de crecimiento del folículo piloso del cuero cabelludo durante 3-4 años, con una velocidad media de 0,34 mm diarios de crecimiento. La siguiente fase, catágena, es una fase de transición que tiene una duración de 2 semanas, a continuación se inicia la fase telógena que comprende varias semanas (Nikolowski, 1971). Por lo tanto, mientras algunos folículos pilosos van iniciando el ciclo de crecimiento, otros ya se han desprendido y dejado su lugar dando parte al desarrollo de cabello nuevo, es decir, es un proceso que es llevado aleatoriamente y en distintas partes del cuero cabelludo, por lo que en ningún momento deja de existir un crecimiento y una pérdida de cabellos.

El cabello es un método de cribaje que permite obtener un historial de la exposición a diferentes sustancias de forma crónica. Algunos elementos que se pueden encontrar al analizar muestras de cabello son aluminio, arsénico, bario, cadmio, mercurio, níquel y plomo siendo estos metales tóxicos; así como

macronutrientes esenciales como calcio, cobre, fósforo, hierro, magnesio, potasio, silicio y sodio; también oligoelementos, tales como: boro, cromo, cobalto, manganeso, molibdeno, selenio, vanadio, zinc (*Mineral Hair Test* Análisis de elementos minerales en cabello, n.d.).

Es un método de análisis importante para la toxicología ya que a través de este, se pretende conocer la presencia de drogas y otras sustancias en una persona viva o muerta que está expuesta a diferentes agentes pudiendo ser de una semana hasta meses y años (Precetox, 2016). Por lo que, el cabello se considera la matriz de referencia para conocer si un niño o un adulto ha estado expuesto a sustancias de abuso o químicas de manera crónica cuando presentan intoxicación aguda o que viven en un ambiente de riesgo por productos que atentan su salud. Cada centímetro de cabello indica un mes anterior a partir del cuero cabelludo (García-Algar et al., 2016), además, el uso de cabello como análisis ha sido justificado por su fácil obtención y por brindar información más antigua en comparación con la orina, la sangre o saliva, sin embargo, existen diferencias en la toma de muestra del cabello, transporte, almacenamiento y procesamiento para su estudio a causa de no existir un proceso estandarizado (Tirado et al., 2015).

III. Fundamentación teórica

La contaminación por metales pesados es una problemática que ha ido en aumento en México, debido a las actividades que se desempeñan como la minería la metalurgia, agricultura y la alta demanda de vehículos motorizados. (Covarrubias & Peña Cabriales, 2017). Según el Fideicomiso de Fomento Minero (2018), México es el décimo segundo país en producción minera, siendo de los principales productores de al menos 15 minerales, siendo sexto productor de plomo, considerándose uno de los mayores productores de este y otros metales pesados.

En el estado de Querétaro, en el municipio de San Joaquín se realizó un estudio para conocer la calidad y cantidad de metales pesados contenido del suelo, agua de los pozos de agua potable y sedimentos. Los resultados mostraron mercurio, arsénico, zinc y antimonio en el suelo y sedimentos; en el agua potable se encontró mercurio, arsénico, zinc, selenio y estroncio. Los niveles obtenidos de metales pesados encontrados fue en algunas regiones en concentración baja, mientras que en otros son incluso superiores a los permitidos por la Norma Oficial (IPN, 2008).

Mientras que, en el municipio de Cadereyta de Montes, Querétaro, existen zonas donde trabajan la alfarería de loza vidriada a baja temperatura, tal es el caso de la comunidad Boxni, siendo la principal actividad económica que comprende tanto a hombres como mujeres. Ortiz et al. (2018), realizaron un estudio en dicha región para conocer la cantidad de plomo contenido en sangre de los habitantes que en casa hicieran usos de utensilios para comer derivados de la alfarería o que fabricaran objetos, encontrando índices altos de Pb en sangre, que se relacionaba con problemas de salud tal como la hipertensión arterial.

Además, la obtención de metales pesados no solamente se debe al rol laboral de la población, sino también de la exposición a ambientes contaminados tal como abuso de sustancias.

Por lo que, en un estudio realizado por Trasande & Bopp (2015) en la comunidad de San Pedro Tesistán, municipio de Jacotepec, Estado de Jalisco, México, donde se incluyeron madres de recién nacidos que no tuvieran complicaciones dentro del embarazo, tuvieran más de un año viviendo en San Pedro Tesistán y acudieran al centro de salud de la comunidad; se obtuvo una muestra de cabello de los recién nacidos de 0 a 30 días de vida extrauterina, el cual se analizó a través de técnica de espectrometría de absorción atómica con vapor frío para obtener el contenido de mercurio total. Los resultados obtenidos sugieren que la acumulación de mercurio en las mujeres durante el embarazo es similar al presentado por los recién nacidos de la comunidad.

Así mismo, esta alta exposición a metales pesados genera en niños problemas neurológicos, que pueden ser evidenciados ante el comportamiento del niño o bien, corroborando a partir de una correcta evaluación.

Por lo que, en un estudio hecho por Mora et al (2018), investigaron el desarrollo neurológico en recién nacidos hasta los 12 meses de edad. A partir de la escala Bayley-III, se evaluó la habilidad motriz, el lenguaje, la cognición y la adaptación social, además, se analizó el manganeso contenido en las muestras biológicas de orina, sangre y cabello. Se determinó que los niveles altos de Mn en las muestras biológicas analizadas se asocian con el deterioro cognitivo y la falta de adaptación emocional.



IV. Hipótesis

Hipótesis

La exposición a metales pesados es asociada a daño neurológico en niños con antecedente de prematuridad y en edad de 0 a 3 años.

Hipótesis alterna

Ha: La exposición a metales pesados es asociada a daño neurológico en niños con antecedente de prematuridad y en edad de 0 a 3 años.

Hipótesis nula

Ho: La exposición a metales pesados no es asociada a un daño neurológico en niños con antecedente de prematuridad y en edad de 0 a 3 años.



V. Objetivos

V.1 Objetivo general

Asociar el daño neurológico y exposición a metales pesados en niños con antecedente de prematurez.

V.2 Objetivos específicos

1. Revisar y analizar el daño neurológico causados por exposición a metales pesado en prematuros y en niños de 0 a 3 años de edad.
2. Identificar los métodos de análisis de muestras biológicas en niños prematuros expuestos a metales pesados y su asociación al daño neurológico.
3. Desarrollar una propuesta metodológica que establezca cuáles son los métodos actuales para la detección de exposición a metales pesados en niños.

VI. Material y métodos

VI.1 Tipo de investigación

Este proyecto es una investigación no experimental, ya que, según Hernández et al. (2014), no se pretende crear un contexto ni manipular variables, sino que se realizó una revisión de artículos de bases de datos Pubmed y Science Direct, para recopilar información y distinguir la asociación de la exposición a metales pesados y el daño neurológico, así como, obtener datos actuales sobre el análisis de metales pesados a partir de muestras biológicas.

Además, es un estudio transeccional o transversal por recolectar los datos en un solo momento, pues se realizó una toma de artículos en octubre y noviembre del 2020 para su posterior análisis e interpretación. A su vez, es un diseño transeccional exploratorio pues se pretende dar a conocer el procedimiento que utilizaron diferentes autores para la toma de las muestras biológicas, su preparación y su análisis de los metales pesados contenido en ellas; ya que no existe un procedimiento establecido para su realización, se pretende investigar y fundamentar un proceso adecuado para la obtención de metales pesados y en un futuro pueda ser llevado a cabo (Hernández et al., 2014).

Se realizó una revisión de la literatura de artículos publicados en el periodo 2015 al 2020, en idioma inglés, con tema de daño neurológico en niños, principalmente con antecedente de prematurez y que fueran expuestos en la vida prenatal, a través de la madre, a metales pesados; así como publicaciones donde se especifique la población estudiada, la patología presentada por los niños y el metal pesado asociado, y, en el caso de que analizaran muestras biológicas, el procedimiento, técnicas utilizadas y resultados, para poder demostrar la asociación de los metales pesados y sus repercusiones.

VI.2 Población

Artículos publicados en el periodo de 2015 a 2020 en las bases de datos Pubmed y Science Direct.

Artículos publicados donde la población de estudio sean niños con antecedente de prematuridad o que comprendan la edad de 0 a 36 meses.

Artículos publicados que realicen una asociación de metales pesados y el daño neurológico.

VI.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

- Tipo de estudio: ensayos clínicos, excluyendo revisiones sistemáticas y guías clínicas.
- Año de publicación: artículos publicados entre 2015 al 2020, con la finalidad de conocer los métodos de análisis de muestras biológicas más actuales.
- Participantes: se incluirán estudios realizados en seres humanos, específicamente niños con antecedente de prematuridad y/o que contemplen la edad de 0 a 3 años.
- Intervención: niños con exposición a metales pesados durante el periodo pre y/o posnatal y sus repercusiones a nivel neurológico.
- Idioma: inglés, con la finalidad de encontrar mayor cantidad artículos actuales.

Criterios de exclusión

- Artículos donde la población de estudio sean animales.
- Artículos donde la población de estudio sean únicamente adultos.

Criterios de eliminación

- Artículos donde no se presenten los resultados finales.
- Artículos incompletos o no encontrados.

VI.4 Variables estudiadas

Las variables estudiadas fueron artículos de tipo ensayo clínico que la población de estudio fueran niños con antecedente de prematurez o bien, en edad de 0 a 36 meses, debido a que muy pocos estudios precisan de población prematura; que tuvieran exposición a metales pesados tanto en la vida intrauterina como en la extrauterina.

Así mismo, en caso de que se hubiera analizado el metal pesado del niño desde una muestra biológica, que tuviera explicación del procedimiento utilizado.

También, estudios donde la relación fuera entre metales pesados y el daño neurológico, normalmente medido con escalas para valoración psicomotriz, cuestionario de comportamiento, entre otras.

VI.5 Procedimientos

Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Science Direct.

Science Direct es una plataforma de Elsevier que brinda más de 16 millones de artículos, 2500 revistas, 39,000 capítulos de libros y 330,000 contenidos de acceso abierto. Cada uno de los artículos publicados desde esta plataforma está revisado por pares, dando un porcentaje mayor de confiabilidad ante la información obtenida. Cuenta con información de investigaciones científicas, técnicas y médica, además el contenido es dividido en 5 apartados: ciencias físicas e ingeniería, ciencias de la vida, ciencias de la salud y ciencia sociales humanidades. Además,

es considerada la herramienta más usada, fomenta que un investigador encuentre información con mayor rapidez, debido a que registra las búsquedas realizadas y ayuda a encontrar investigaciones interdisciplinarias y novedosas (Elsevier, 2021).

Por otro lado, Pubmed es una base de datos que contiene únicamente investigaciones de área de la salud, es actualizada cada semana con nuevas publicaciones. El contenido es de fechas posteriores a 1950, lo que indica que se puede encontrar información antigua y en tendencia, cada año aumenta con aproximadamente 800 mil artículos nuevos. Es un proyecto de la plataforma de NCBI, parte de la Librería Nacional de Medicina (NLM) de Estados Unidos de América que permite el acceso a títulos de forma gratuita (González, 2005; Trueba-Gómez & Estrada-Lorenzo, 2010)

Para Pubmed se utilizaron los términos Mesh: “metals, heavy”, “Infant, premature”, “neurodevelopmental disorders”, “Infant”.

Para Science Direct: “neurotoxicity”, “heavy metal”, “exposure”, “premature”, “neurological damage”.

Además, para la búsqueda más detallada de los artículos fue utilizado el Sistema Booleano, con el uso de las palabras “AND”, “OR”, “NOT” y corchetes, con la finalidad de acortar opciones de resultados de publicaciones.

VI.6 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en el mes de octubre de 2020 en las bases de datos: Pubmed y Science Direct, con un total de 1647 resultados.

Se aplicó el filtro de año de publicación entre 2015 al 2020, resultando 370 estudios.

Tras dar lectura al título y al resumen de cada artículo se eliminaron 314 de los 370, debido a que no cumplían con los criterios de inclusión o no se encontraban

completos. Resultando un total de 56 artículos para incluir en esta revisión de la literatura, sin embargo, al dar lectura completa de cada artículo se eliminaron 39 artículos, puesto que aparentemente, plasmaban en su resumen ser candidatos para esta investigación, pero al ser leídos no cumplían con criterios específicos, tales como la edad de los participantes, tomas de muestra, revisiones sistemáticas, entre otros, ver ilustración 4. Finalmente se obtuvo un total de 17 artículos para incluir.

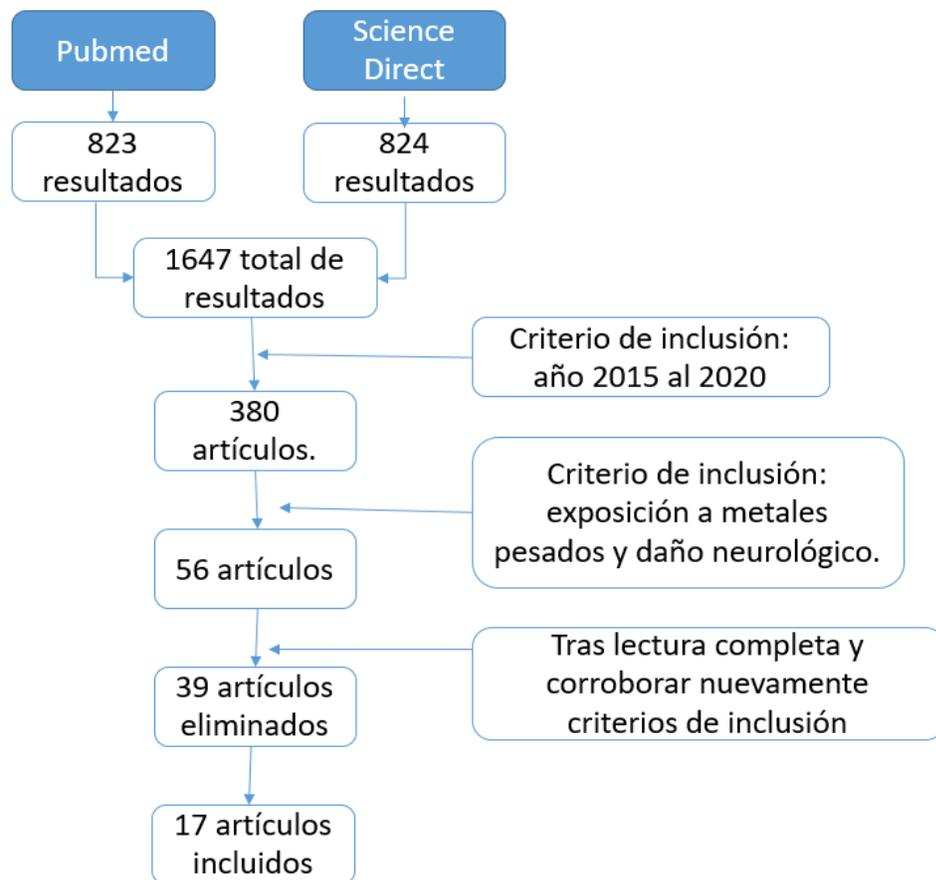


Ilustración 3. Diagrama de bases de datos y artículos incluidos.

VI.7 Consideraciones éticas



En las investigaciones científicas comúnmente la población de estudio es de seres humanos, por lo que es importante que existan normas éticas que brinden una estructura legal necesaria para realizar una intervención, toma de datos personales, análisis y demás procedimientos, sin afectar al sujeto estudiado.

Debido a que en esta investigación la población de estudio son artículos de bases de datos, no es necesario la utilización de leyes, reglamentos y disposiciones mexicanas para el desarrollo de este trabajo.

Así mismo, los códigos de bioética no serán violentados, debido a que es una revisión de la literatura, se citará correctamente y en todo momento a los autores de la información y datos utilizados, respetando los nombres de los autores, año de publicación, título del artículo y editorial o revista donde se puede encontrar.

VII. Resultados

En esta revisión de la literatura se incluyeron 17 artículos acorde a los criterios de inclusión, con año de publicación de 2015 al 2020, en idioma inglés. Con la finalidad de responder a los objetivos planteados en esta investigación: la asociación de metales pesados y daño neurológico en niños, así como investigar los métodos que se emplean para el análisis de metales pesados a través de muestras biológicas en base a los procedimientos realizados por los autores de los artículos incluidos.

Uno de los objetivos de esta investigación fue conocer los metales pesados que pueden desencadenar daño neurológico en niños por exposición a éstos en un periodo pre y posnatal. Se encontró que los metales pesados analizados por los autores incluidos en esta revisión de la literatura fueron Hg, Pb, Cd, Mn, Se, Sr, Zn, Cu, Co, Ni, Rb, Cr, V, Ba, Ti y Al, elegidos por la exposición de la madre o de los niños a entornos contaminados, en la Ilustración 4, se observa que el metal pesado que se presentó con mayor frecuencia de análisis de la literatura fue el plomo. Además, se encontró que la exposición del mercurio puede darse en los periodos prenatal o posnatal; dentro del periodo prenatal se puede encontrar la exposición a Hg por medio de amalgamas, consumo de productos del mar y ocupacionalmente (Al-saleh et al., 2016; Barbone et al., 2019); por otro lado, el Cd puede ser obtenido a partir del uso de tintes para el cabello usados por la madre durante el embarazo o pigmentos de maquillaje (K. Huang et al., 2016); mientras que el Pb puede estar presente tanto durante la gestación como en la vida extrauterina por vivir en zonas urbanas donde la industria está en aumento o cerca de basureros, polvo, materiales del suelo, ventanas metálicas, uso de pintura y beber agua de tubería con residuos de éste metal (Braun et al., 2018; Ji et al., 2018; Rodrigues et al., 2016). Los metales como son el Se y Ba pueden adquirirse en zonas de ataques militares, residuos de

explosiones o armas (Manduca et al., 2019); además, el Mn es empleado en fungicidas que es utilizado en sembradíos (Mora et al., 2018).

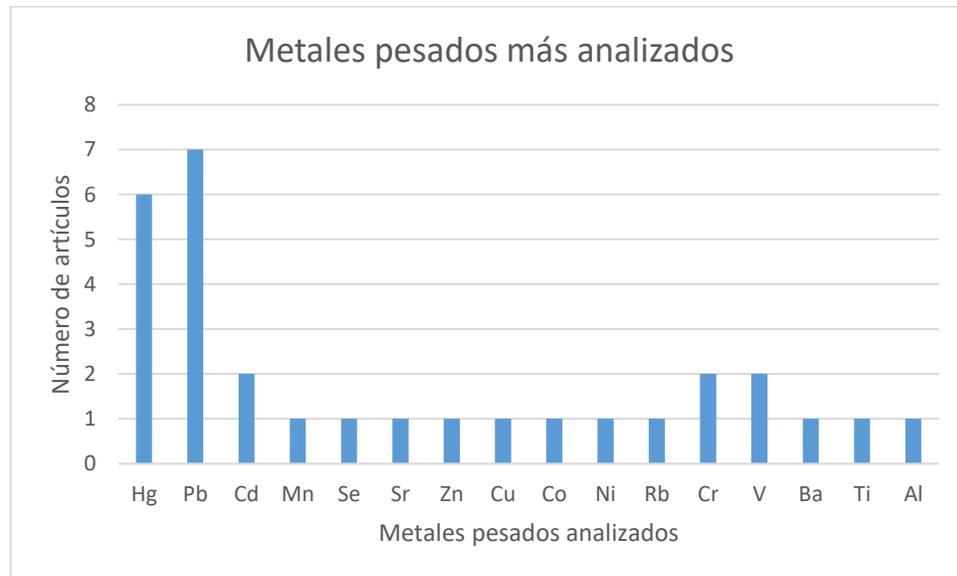


Ilustración 4. Metales pesados más analizados por los autores de los artículos incluidos.

Otro de los criterios de inclusión de los artículos analizados fue la edad de los participantes de 0 a 3 años de edad, con la finalidad de asociar la exposición de los metales pesados con una edad temprana y el daño neurológico. La escala de evaluación neurológica más utilizada por los autores para conocer el daño neurológico fue la Escala de Bayley para el Desarrollo de Bebés y niños pequeños en su tercera edición (BSID- III), la cual permite conocer adaptación social, lenguaje, motricidad fina, motricidad gruesa y cognición (Barbone et al., 2019; Braun et al., 2018; Li et al., 2020; Mora et al., 2018; Rodrigues et al., 2016), así como el Test de Chequeo del desarrollo de Denver (DDST) que evalúa solamente el uso de habilidades motoras (finas y gruesas), lenguaje y adaptabilidad social (Al-saleh et al., 2016; Al-Saleh et al., 2015), mientras que Kashala et al. (2016) utilizó la escala Gensini-Gavito aplicada al niño en conjunto con el Cuestionario de Características del Bebé (BCQ) respondido por los padres, éste último se utilizó con la finalidad de



conocer la percepción que tienen del temperamento de sus hijos. Otras escalas aplicadas fueron la Prueba de Rendimiento Continuo de Conners y Cuestionario Abreviado de Síntomas de Conners (Braun et al., 2018; Tong et al., 2019), con la finalidad de conocer el estado emocional que presentaban los niños. Los metales pesados, además de estar relacionados con aspectos de la psicomotricidad, lenguaje, cognición y adaptación social, fue encontrado que pueden presentarse trastornos psicológicos, en la tabla 9 se puede observar los trastornos o hallazgos que asociaron los autores a los metales pesados encontrados en la población de estudio.

Tabla 9. Metales pesados asociados a daño neurológico o prematurez, según artículos incluidos en esta investigación.

No	Año	Autor	Metal pesado	Asociación con:	Sin asociación:
1	2015	Al-Saleh et al.	Hg	Bajo nivel motricidad fina y gruesa	Social/personal, lenguaje, cognición.
2	2016	Al-Saleh et al.	Hg	Bajo nivel de lenguaje y motricidad fina	Social/personal, Motricidad gruesa, cognición.
3	2018	Barbone et al.	Hg	Bajo nivel motricidad gruesa	Social/personal, lenguaje, motricidad fina, cognitivo,
4	2018	Braun et al.	Pb	Ansiedad	Social/personal, motricidad fina y gruesa, cognición, comunicación receptiva y expresiva.
5	2016	Huang et al.	Cd	Prematurez y bajo peso al nacer	



6	2018	Ji et al.	Pb	Desorden hiperactivo y desorden de atención predominante en niños.
7	2016	Kashala et al.	Pb	Bajo nivel social/personal. Irritabilidad, temperamento difícil, agitación, llanto intenso. Lenguaje, motricidad fina y gruesa, cognición.
8	2020	Li et al.	Mn, Se, Sr, Zn, Cu, Co, Ni, Rb, Cr, V	(Sr, Se, Mn) Lenguaje y adaptación social/personal. Motricidad gruesa y fina baja en niñas y cognición.
9	2019	Manduca et al.	Se, Hg, Ba	Prematurez, bajo peso al nacer y alteraciones del nacimiento.
10	2018	Mora et al.	Mn	Baja adaptación social/personal, lenguaje, motricidad fina y gruesa en niños. Cognición.
11	2016	Pan et al.	Cr	Prematurez.



12	2016	Rodríguez et al.	Pb	Bajo motricidad gruesa.	lenguaje, fina y cognición.	Adaptación social/personal y
13	2019	Sánchez et al.	Pb	Daño en mitocondrial		
14	2019	Tinkov et al.	Mg, Se, Hg, V, Al, Cd	Trastorno del espectro autista y catatonía		
15	2019	Tong et al.	Ti	Desorden hiperactivo y déficit de atención		
16	2019	Yildirim et al.	Pb, Hg, Se	Ninguna.		Prematurez.
17	2015	Yun et al.	Pb	Reacciones generales bajas (reflejos primitivos, movilidad pasiva y activa)		

Para conocer las cantidades de los metales pesados en la población de estudio de los artículos incluidos en este proyecto, se realizaron mediante el análisis de muestras biológicas, tales como el cabello, sangre, orina o sangre del cordón umbilical que son las que se reportan en el estado del arte.

El cabello fue utilizado como material de análisis para los metales pesados en niños de 0 a 3 años de edad en sólo 4 del total de los artículos incluidos en el presente estudio. Al-saleh et al. (2015) no mencionan las técnicas que utilizaron para obtener Hg, mientras que Al-Saleh et al. (2016) cortaron 100 cabellos de la zona proximal al cuero cabelludo de la región occipital de la cabeza, que posteriormente fueron cortados en 1 cm de largo y puestos en bolsas de plástico



con cierre o sellado; las muestras fueron lavadas con Tritón al 1%, enjuagadas 1 vez con acetona, 2 veces con agua desionizada y una última vez con acetona, posteriormente se dejan secar a 60° C en horno durante toda la noche. Que finalmente se colocan en crisoles sellados con Parafil para su posterior análisis en el equipo de espectrometría de absorción atómica, para conocer la cantidad de Hg. Además, Tinkov et al., (2019) refiere que cada participante lavó su cabello con su champú de uso diario, se seleccionó el cabello de la parte occipital con un peso de 0.005-0.1 gr, que fue posteriormente lavado con acetona, 3 veces con agua destilada y secado a 60°C a temperatura ambiente en el laboratorio. Después, se colocó 0.04 gr de la muestra previamente lavada en un tubo con capacidad con 5 ml de HNO₃ para ser digestionado por 20 minutos a una temperatura entre 170 – 180° C mediante un microondas, después se dejó reposar hasta su enfriamiento para su análisis por Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP/MS) para cuantificar y analizar los elementos: Mg, Se, Hg, V, Al, Cd. Igualmente, Manduca et al. (2019) también utilizaron la ICP/MS como método de análisis para observar los elementos Se, Hg y Ba, sin embargo, no detallan el procedimiento previo de la preparación de las muestras (Ver ilustración 5).

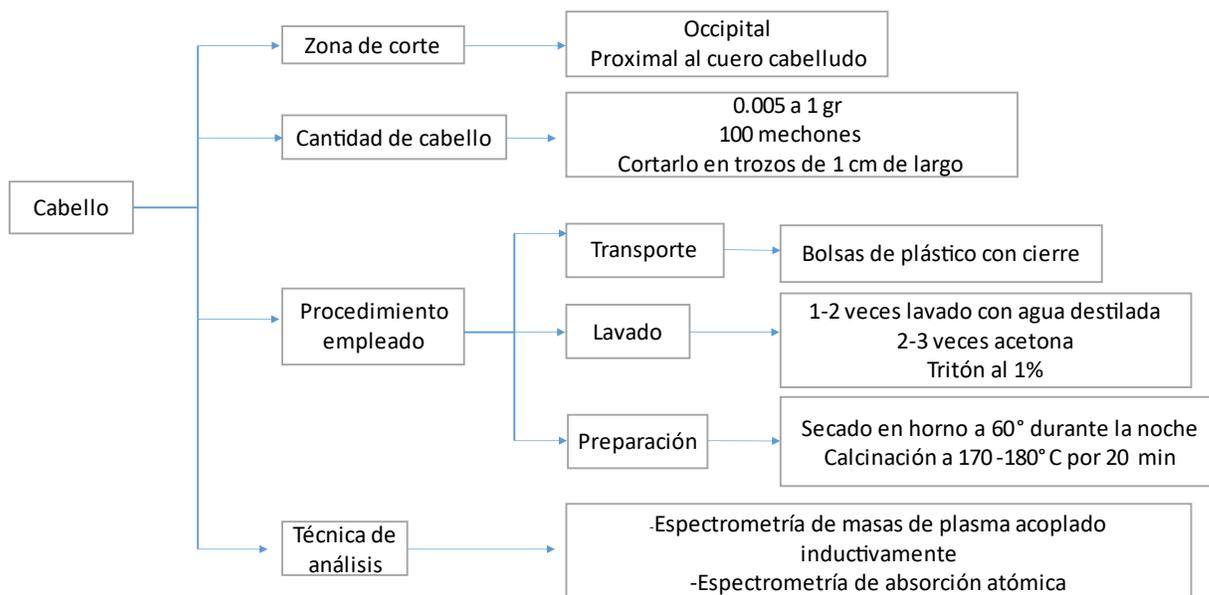


Ilustración 5. Metodología para el análisis de metales pesados con cabello.

Fuente: según Al-saleh et al. (2016); Al-Saleh et al., (2015); Manduca et al., (2019); Tinkov et al., (2019).

Por otro lado, la orina fue la muestra biológica menos utilizada por los autores, debido a que solamente 2 artículos mencionaron que emplearon la orina como medio de análisis de Hg, por un lado Al-saleh et al., (2015) no mencionan el procedimiento ni la técnica que utilizaron; mientras que (Al-Saleh et al., 2015) describen el procedimiento experimental, partiendo de la utilización de una bolsa plástica estéril en el perineo para la toma de muestra, la cual fue almacenada en tubos con rosca de capacidad de 10 ml a una temperatura de -20° C; se digestionó 1 ml de orina con 1.5 ml de permanganato de potasio al 6% en 0.2 ml de ácido sulfúrico durante toda la noche a temperatura ambiente, el exceso de permanganato fue eliminado con 0.3 ml de hidrócloruro de hidroxilamina al 50% y 10 ml de agua desionizada, por último, la muestra fue analizada mediante espectrómetro de absorción atómica, ver Ilustración 6.

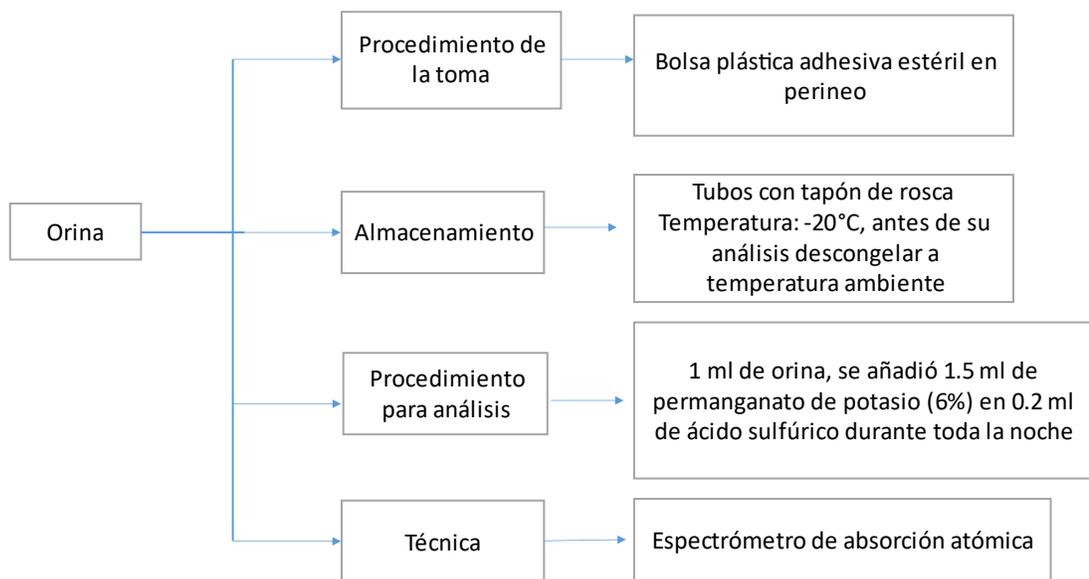


Ilustración 6. Metodología para el análisis de metales pesados en orina.

Fuente: Al-Saleh et al., (2016) y Al-Saleh et al. (2015).

El cordón umbilical usado como muestra para análisis de metales pesados fue reportado por 5 artículos. Para conocer la cantidad de Pb, Hg y Se Yıldırım et al. (2019) tomaron 5ml de sangre del cordón umbilical posterior al parto, fue transportado a -80°C para su posterior análisis mediante espectrómetro de absorción atómica; así mismo, Barbone et al. (2019) utilizaron ésta técnica para conseguir Hg, sin embargo, el transporte de la muestra fue a una temperatura de -24°C . Además, la cantidad de Pb puede ser referida mediante Agilent 8800 Triple Quadrupole (ICP-QQQ), donde la muestra es almacenada a -20°C después de su toma y descongelada para su digestión en ácido HNO_3 durante 48 horas, que posteriormente será diluida en agua desionizada (Sanchez et al., 2019). El Ti fue analizado mediante ICP/MS, después centrifugado por 15 minutos a 3000 rpm, y almacenado a -80°C para su posterior análisis (Tong et al., 2019). Por otro lado, Huang et al. (2016) no menciona el procedimiento para obtener Cd de ésta muestra biológica, ver Ilustración 7.

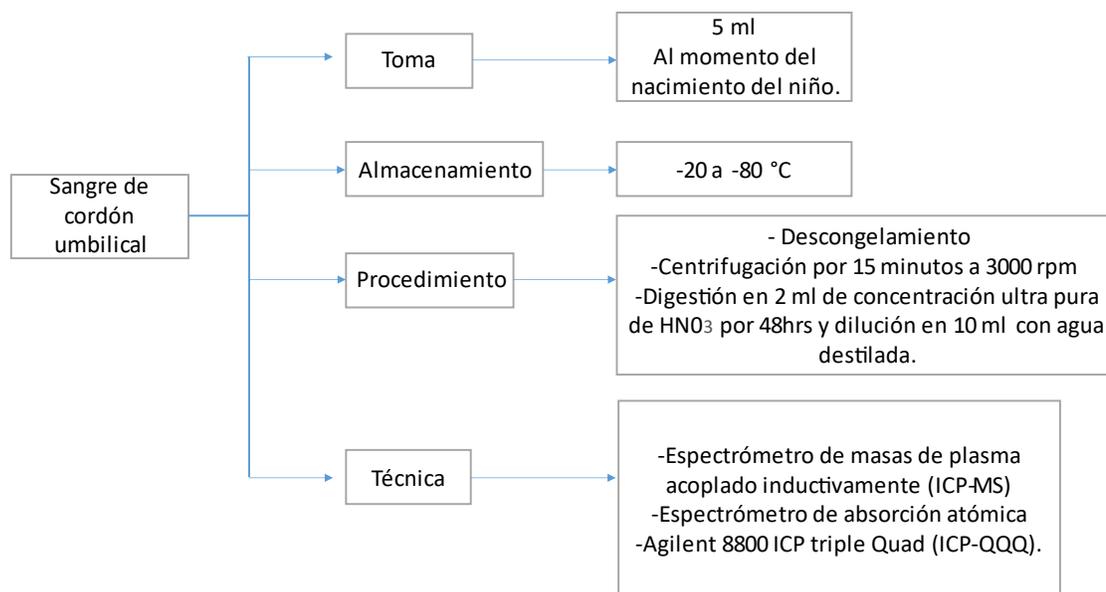


Ilustración 7. Metodología para el análisis de metales pesados con sangre de cordón umbilical.

Fuente: Barbone et al. (2019); Tong et al. (2019); Yıldırım et al. (2019).

Por último, la sangre es una muestra comúnmente utilizada, sin embargo, es difícil la toma al ser una población de edad pequeña. Tinkov et al. (2019) menciona tomar 9 ml de sangre de la vena cubital, posteriormente fue centrifugada por 10 minutos hasta la obtención del suero, fue diluido en butanol (1%), Tritón (0.1%) y HNO₃ (0.07%) en agua destilada, y analizada mediante ICP/MS. Kashala et al. (2016) guardó la muestra de sangre en tubo a 4 °C antes de obtener el metal pesado por espectrometría de absorción atómica, mientras que, Braun et al. (2018) lo mantuvo a -80°C hasta su mediante ICP/MS. Además, para conocer el nivel de plomo en ésta muestra de sangre, Rodrigues et al. (2016) utilizó sistema portátil Lead-Care® II, sin mencionar el procedimiento, ver Ilustración 8.

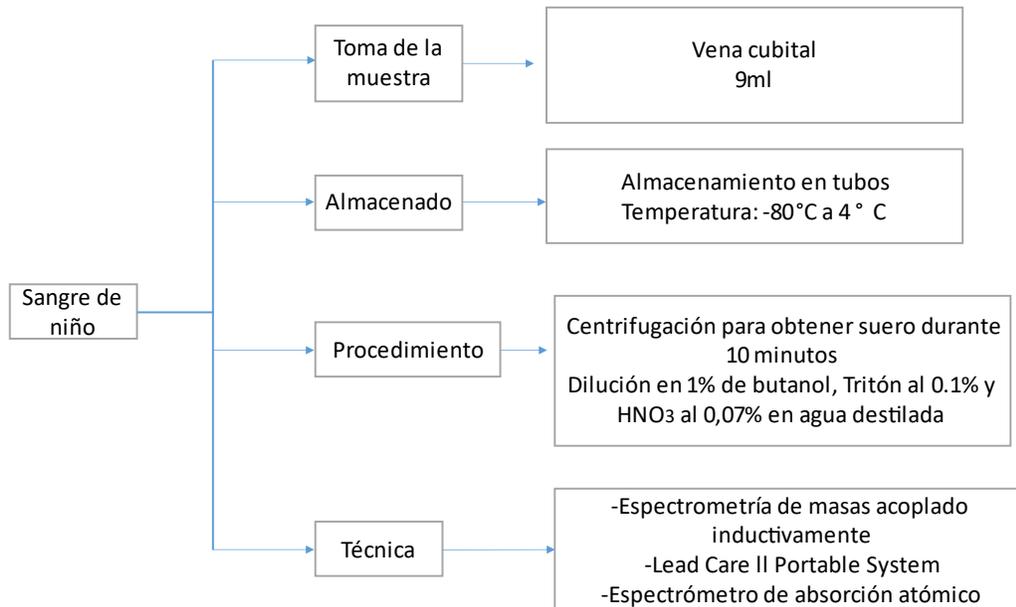


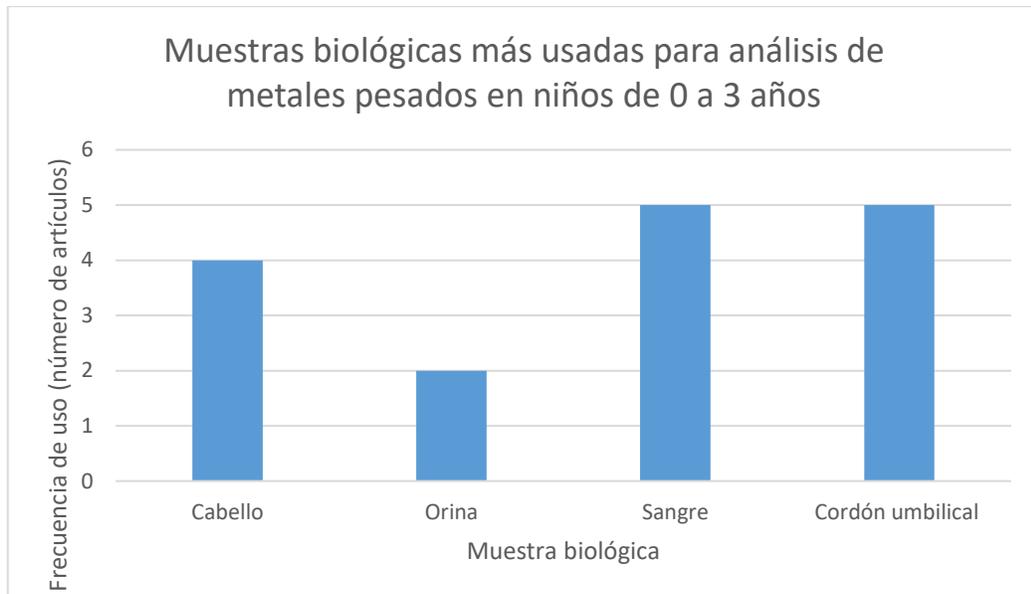
Ilustración 8. Metodología para el análisis de metales pesados con sangre.

Fuente: Braun et al. (2018); Ji et al. (2018); Kashala et al. (2016); Rodríguez et al. (2016); Tinkov et al. (2019).

En la tabla 10 se muestra la muestra biológica más utilizada para el análisis de metales pesados en niños con una edad de 0 a 3 años, según los artículos incluidos en esta revisión sistemática (ver Tabla 10).



Tabla 10. Muestras biológicas más usadas para análisis de metales pesados en niños de 0 a 3 años, según los artículos incluidos en esta revisión de la literatura.



De acuerdo con el tipo de metal pesado y el tipo de muestra biológica, se observó que los autores reportados en la presente investigación coinciden en utilizar una sola técnica, la cual citan con mayor frecuencia para el análisis de las muestras biológicas para la cuantificación de los diferentes elementos metálicos en cantidades variables. En la tabla 10 se resumen los resultados de los artículos incluidos en esta revisión de la literatura.



Tabla 11. Metales pesados (gr/dl) encontrados en las muestras biológicas, según sea el autor.

Autores	Muestra biológica	Espectrofotómetro de absorción atómica	ICP/MS	Agilent 8800 Triple Quad ICP- QQQ	Sistema portátil Lead-Care® II
Al-Saleh et al.	Cabello	Hg = 0.037			
Al-Saleh et al.	Cabello	Hg = 0.037			
Tinkov et al.	Cabello		Hg = 0.002 Mg = 23.04 Se = 0.082 V = 0.009		
Al-Saleh et al.	Orina	Hg = 0.153			
Al-Saleh et al.	Orina	Hg = 0.153			
Barbone et al.	S. de cordón umbilical	Hg = 4.0			
Sánchez et al.	S. de cordón umbilical			Pb = 6.57	
Tong et al.	S. de cordón umbilical		Ti = 38.40		
Yildirim et al.	S. de cordón umbilical	Cd = 0.26 Hg = 4.98 Pb = 37.07 Se = 50.90			



Braun et al.	Sangre		Pb = 2.5
Kashala et al.	Sangre	Pb = 6.9	
Rodríguez et al.	Sangre		Pb = 3.3
Tinkov et al.	Sangre	Al = 0.015 Cd = 0.00001	

VIII. Discusión

En esta investigación, el objetivo principal fue distinguir el daño neurológico producido por la exposición a metales pesados en una población de niños con antecedente de prematurez, a partir de una revisión de la literatura en las bases de datos de Pubmed y Science Direct.

De los 380 publicaciones encontradas, se incluyeron 17 artículos para esta revisión de la literatura, con fechas de publicación que abarcan desde el 2015 al 2020, de los cuales sólo 4 artículos utilizaron como población de estudio niños con antecedente de prematurez; 3 de estas publicaciones hacen mención que existe una asociación directa de la prematurez y la exposición de las madres a metales como el Cd, Se, Hg, Ba, y Cr, sin embargo, los autores aclaran que la población utilizada fue baja por lo que no se pueden considerar los resultados contundentes o valores de referencia para otros estudios (K. Huang et al., 2016; Manduca et al., 2019; Pan et al., 2016), mientras que el Pb, Hg y Se, no fueron relacionados a la prematurez según (Yıldırım et al., 2019).

Los metales pesados analizados por los autores de los artículos de esta revisión de la literatura fueron Hg, Pb, Cd, Cr, V, Mn, Se, Sr, Zn, Cu, Co, Ni, Rb, Ba, Ti y Al. Según la *Agency for Toxic Substances an Disease Registry* (ATSDR, 2017) en su lista de las sustancias con mayor prioridad por problemáticas en la salud, considera al arsénico, plomo y mercurio como los 3 principales metales dañinos para el ser humano; ninguno de los autores relacionó el As con problemas de daño neurológico en niños, mientras que el plomo y mercurio fueron los más evaluados en los que se encontró en el estado del arte.

El metal pesado con mayor frecuencia de análisis fue el Pb, debido a que los factores relacionados para obtenerlo son de convivencia cotidiana como: el polvo, vivir en zona urbana con crecimiento industrial, gasolina, suelo, ventanas de plomo, pintura, utensilios de cocina y principalmente beber agua de grifo o de tuberías del

hogar viejas y que contengan altos contenidos de este metal. El plomo es un metal muy estudiado, promueve la toxicidad en el organismo debido a su cualidad de imitar a otros metales en el cuerpo, tal como el calcio, hierro, y zinc; interfiriendo en funciones reguladoras y afectando en procesos biológicos de las células cerebrales, principalmente en áreas de la corteza cerebral, hipocampo y cerebelo, derivando en problemas neurológicos, así como alterando la producción de neurotransmisores que promueven el retraso cognitivo en niños con cerebro inmaduro, por lo que, es de gran importancia para muchos investigadores conocer los efectos que puede ocasionar en el organismo (Sharma et al., 2014). En relación con lo anterior, en esta revisión de la literatura, los autores estudiaron el plomo y los trastornos identificados en los niños, tales como: desorden de hiperactividad, déficit de atención, problemas de lenguaje, ansiedad y baja adaptabilidad social, a su vez, los padres identificaron comportamientos de agitación, irritabilidad constante y llanto en sus hijos (Braun et al., 2018; Ji et al., 2018; Kashala et al., 2016; Rodrigues et al., 2016). Lo que corresponde, a una asociación positiva entre los niveles altos de plomo y problemas cognitivos, acorde a esta revisión de la literatura.

El mercurio (Hg) fue el segundo metal más analizado por los autores incluidos en esta revisión de la literatura. Esta sustancia puede ser obtenida a través de la ingesta de alimentos contaminados como el pescado, vacunas, antisépticos, tratamientos odontológicos como las amalgamas, ocupaciones como ama de casa, dentistas, laborar con uso de productos nocivos para la salud o cerca de zonas de guerra. El mercurio puede afectar el cerebro, sistema nervioso y provocar daño neurológico durante el desarrollo de los niños, como problemas cognitivos, de memoria, lenguaje y habilidades motoras (OMS, 2017). En esta revisión de la literatura, se encontró una relación del mercurio con alteraciones en el cumplimiento del desarrollo de la motricidad, así como del lenguaje; también se encontró una asociación con Trastorno del Espectro Autista (TEA) y catatonía. Se ha demostrado que el mercurio es mayor en niños con TEA que en niños aparentemente sanos, además, entre mayor sea la cantidad de Hg en piel, cabello y sangre, mayor será la

severidad de autismo que presentan los niños, así como, son más propensos a sufrir una disfunción autoinmune (Kern et al., 2016).

Para el análisis de los metales pesados en muestras biológicas, solo 13 de los 17 artículos incluidos en esta revisión de la literatura tomaron muestras a los participantes, de los cuáles 5 utilizaron sangre de cordón umbilical, 5 sangre venosa, 4 cabello y 2 orina, mientras que ninguno optó por el uso de saliva (Al-saleh et al., 2016; Al-Saleh et al., 2015; Barbone et al., 2019; K. Huang et al., 2016; Ji et al., 2018; Kashala et al., 2016; Li et al., 2020; Manduca et al., 2019; Mora et al., 2018; Pan et al., 2016; Rodrigues et al., 2016; Sanchez et al., 2019; Tinkov et al., 2019; Tong et al., 2019; Yıldırım et al., 2019; Yun et al., 2015).

La sangre de cordón umbilical es la muestra biológica de mayor uso por los autores incluidos en esta revisión de la literatura. Debido a que es de fácil acceso al ser tomada después del parto, además, brinda un panorama de las cantidad de metales pesados que presenta el recién nacido sin practicar técnicas invasivas, por lo que ha sido utilizada para analizar Pb mediante espectrofotometría de absorción atómica (Guillén et al., 2013; Castro et al., 2012), tal como se describió previamente el procedimiento en la sección anterior. Por otro lado, la sangre venosa fue la segunda muestra más utilizada para conocer la cantidad de metales en el organismo, sin embargo, es una técnica que provoca dolor, estrés y traumatismo en la zona de punción a los niños, además de que muestra solamente una exposición aguda a metales pesados y otras sustancias (Sevilla, 2015).

Mientras que el cabello es una muestra biológica utilizada para el análisis de metales y otras sustancias desde hace varias décadas, es excelente para la detección de una exposición crónica y aguda en comparación con la sangre (Tirado et al., 2015). Un método validado para detección de As, Hg, Pb y Mn a partir de ésta muestra biológica, comienza cortando cabello de la nuca con tijeras de acero inoxidable, usando Tritón, agua desionizada y HNO₃, posteriormente se coloca a 80°C para su secado y después se lleva a cabo la digestión de la muestra mediante HNO₃ para la determinación de los metales con un equipo de espectrofotometría de

absorción atómica Varian 55B (Bello et al., 2002; laquinta et al., 2019) mismo equipo y procedimiento utilizado por los autores de las publicaciones incluidas en esta revisión. Por lo anterior, se considera que la metodología antes mencionada, es la indicada para conocer la cantidad de metales pesados en niños con daño neurológico, a través de muestras de cabello.

En la Tabla 12, se muestra un resumen de los datos obtenidos en esta revisión de la literatura, según el metal pesado analizado, el daño neurológico, la muestra biológica usada por el autor y la técnica empleada.

Tabla 12. Metal pesado, daño neurológico, muestra biológica y técnica utilizada, según los autores incluidos en la revisión de la literatura.

Autor	Metal pesado	Daño neurológico	Muestra biológica	Técnica utilizada
Braun et al.	Pb	Ansiedad	Sangre venosa	ICP/MS
Ji et al.	Pb	Desorden hiperactivo y desorden de atención		
Kashala et al.	Pb	Bajo nivel social/personal. Irritabilidad, temperamento difícil, agitación y llanto intenso.	Sangre venosa	Espectrofotómetro de absorción atómica
Rodríguez et al.	Pb	Bajo lenguaje, motricidad fina y gruesa	Sangre venosa	Sistema portátil Lead-Care® II



Sánchez et al.	Pb	Daño en ADN mitocondrial	Sangre de cordón umbilical	Agilent 8800 Triple Quad ICP- QQQ
Yun et al.	Pb	Reacciones generales bajas (reflejos primitivos, movilidad).		
Yildirim et al.	Pb, Hg, Se	No se encontró ninguno	Sangre de cordón umbilical	Espectrofotómetro de absorción atómica
Al-Saleh et al.	Hg	Baja motricidad fina y gruesa	Cabello, Orina	Espectrofotómetro de absorción atómica
Al-Saleh et al.	Hg	Baja motricidad fina y lenguaje	Cabello, Orina	Espectrofotómetro de absorción atómica
Barbone et al.	Hg	Baja motricidad gruesa	Sangre de cordón umbilical	Espectrofotómetro de absorción atómica
Tinkov et al	Hg, Se, V, Mg, Al, Cd	Trastorno del espectro autista y catatonia	Cabello, sangre venosa	ICP/MS
Manduca et al.	Hg, Se y Ba	Prematurez, bajo peso al nacer, alteraciones de nacimiento.		
Huang et al.	Cd	Prematurez y bajo peso al nacer		



Mora et al.	Mn	Baja motricidad fina y gruesa, adaptación social/personal.	
Li et al.	Mn, Se, Sr, Zn, Cu, Co, Ni, Rb, Cr, V.	Baja motricidad gruesa y fina.	
Pan et al.	Cr	Prematurez	
Tong et al.	Ti	Desorden hiperactivo y déficit de atención	Sangre de ICP/MS cordón umbilical

Actualmente se conoce que los metales pesados causan daños a la salud en los seres humanos, se cree que la afectación es mayor y tiene peor pronóstico durante la vida intrauterina o en los primeros meses de vida en el niño. Dichos agentes tóxicos pueden ser obtenidos por el ambiente, ocupación y la dieta. Monroy Torres et al., (2016) sugieren que es poco probable consumir productos libres de metales pesados, debido a que los procedimientos para la elaboración de los mismos pueden favorecer a su contaminación, comenzando en el hogar, al ingerir verduras, frutas, caldos y demás alimentos cocinados o lavados con agua de grifo o garrafón, conteniendo metales como el As, o bien, cocinar en trastes con plomo como el peltre.

Así mismo, la exposición ocupacional y ambiental pueden ser en conjunto aspectos críticos a considerar para la exposición a metales pesados. En el estado de Sonora, Méx., las principales ocupaciones son la agricultura y minería, por tanto, existe una alta contaminación por metales pesados. Valdés et al., (2017) hicieron una investigación para conocer las principales alteraciones en el nacimiento y



muerte de niños, lo que arrojó una prevalencia de partos antes de las 37 semanas de gestación, malformaciones congénitas y bajo peso al nacer. Mientras, en el estado de Querétaro se han llevado a cabo estudios en las 7 regiones mineras: Pinal de Amoles, San Joaquín, Bernal, Querétaro, Cadereyta, Colón y Amealco; los principales minerales extraídos son el oro, plata, zinc, plomo y cobre, los últimos dos considerados metales pesados (Servicio Geológico Mexicano, 2019) y SESEQ (2017) refirió que diariamente nacen 2 niños con prematurez. Por lo anterior, es importante conocer más información sobre los metales pesados y daños producidos en la población prematura, así como en también en edad temprana.



IX. Conclusiones

La contaminación a nivel mundial ha aumentado considerablemente en los últimos años, así como los problemas de salud sobre todo en población vulnerable como los niños. Conocer las formas de exposición y el daño neurológico que causan los metales pesados a niños permite conocer el riesgo sanitario al que se enfrenta la sociedad y, por lo tanto, se deben tomar cartas sobre el asunto.

El mercurio y plomo son los principales metales pesados asociados a daño neurológico, que contempla problemas cognitivos, de lenguaje y motricidad. No obstante, se encuentran pocas investigaciones sobre los problemas causados por los metales pesados específicamente en niños con antecedente de prematurez, sin embargo, son extensos los autores que refieren que existen mayores repercusiones en esta población vulnerable y en niños pequeños aparentemente sanos.

El uso de matrices biológicas como método de análisis para conocer la exposición a metales pesados en niños, proporciona información sobre la cantidad a la que se está expuesto y la que se encuentra en el organismo. Es importante, promover la investigación en México respecto a la cantidad de metales pesados en muestras biológicas que puedan indicar un riesgo a sufrir daño neurológico en niños, principalmente con antecedente de prematurez, para que pueda reducirse la probabilidad de desarrollar alteraciones neurológicas mediante la disminución de las formas de exposición.



X. Propuestas

Se propone el desarrollo de investigaciones acerca de metales pesados en muestras biológicas en infantes del estado de Querétaro, para tener valores de referencia y disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad en niños.

Se sugiere la utilización de esta investigación para realizar trabajos a futuro dirigidos al análisis de metales pesados en niños, con la finalidad de buscar dichos valores. Se espera, que con la información obtenida se pueda ayudar a disminuir factores de riesgo para daño neurológico en niños, reduciendo la exposición a los metales pesados.



XI. Bibliografía

1. Al-saleh, I., Elkhatib, R., Al-rouqi, R., Abduljabbar, M., Eltabache, C., Al-rajudi, T., & Nester, M. (2016). Alterations in biochemical markers due to mercury (Hg) exposure and its influence on infant's neurodevelopment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.07.002>
2. Al-Saleh, I., Nester, M., Abduljabbar, M., Al-Rouqi, R., Eltabache, C., Al-Rajudi, T., & Elkhatib, R. (2015). Mercury (Hg) exposure and its effects on Saudi breastfed infant's neurodevelopment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219(1), 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.10.002>
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2017). Substance Priority List.
4. Ángulo, E., García, E., Estrada, I., García, H., Gutiérrez, J., López, J., López, L., Reyes, V., Reyes, H., & Mancilla, J. (2016). Neonatología, Programa de actualización continua en neonatología. In *Alimentacion en el recién nacido*.
5. Arteaga-Mancera, M. P., Rendón-Macías, M. E., Iglesias-Leboreiro, José Bernárdez-Zapata, I., & Ortiz-maldonado, F. (2015). Complicaciones por desnutrición y restricción del crecimiento intrauterino en niños prematuros. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 52(2), 204–211.
6. Barbone, F., Rosolen, V., Mariuz, M., Parpinel, M., Casetta, A., Sammartano, F., Ronfani, L., Vecchi Brumatti, L., Bin, M., Castriotta, L., Valent, F., Little, D. L., Mazej, D., Snoj Tratnik, J., Miklavčič Višnjevcevec, A., Sofianou, K., Špirić, Z., Krsnik, M., Osredkar, J., ... Horvat, M. (2019). Prenatal mercury exposure and child neurodevelopment outcomes at 18 months: Results from the Mediterranean PHIME cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.07.011>
7. Barreiro, A., Roche, L. (2000). Diccionario de términos ambientales.



Publicaciones Acuario.

8. Barriga, G., & Hernández, E. (2015). Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*, 1–6.
9. Battaglia, F., & Lubchenco, L. (1967). *A practical classification of newborns by weight and gestational age*. 7(2), 159–163.
10. Bello, S., Rodríguez, M., Fernández, R., Vásquez, A., Ocando, A., Contreras, J., & Granada, V. (2002). *Niveles de mercurio en cabello de individuos expuestos ocupacionalmente en el área odontológica*. https://www.actaodontologica.com/ediciones/2002/2/niveles_mercurio.asp?print=true
11. Braun, J. M., Hornung, R., Chen, A., Dietrich, K. N., Jacobs, D. E., Jones, R., Khoury, J. C., Liddy-Hicks, S., Morgan, S., Vanderbeek, S. B., Xu, Y., Yolton, K., & Lanphear, B. P. (2018). Effect of Residential Lead-Hazard Interventions on Childhood Blood Lead Concentrations and Neurobehavioral Outcomes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 172(10), 934–942. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2382>
12. Camacho, Aurora & Ariosa, L. (2000). Diccionario de términos ambientales. In *Diccionario de términos ambientales*. <http://www.ipesad.edu.mx/repositorio1/BG-B18-3.pdf.pdf>
13. Canals, J., Ribot, B., Isern, R., & Herna, C. (2013). *Exposición pasiva al tabaco y dejar de fumar durante la Tabaquismo , exposición . Afectaciónn de la salud del recién nacido gestación. x*. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.09.040>
14. Castro, J., Chirinos, D., Tejada, D. (2012). *Plomo en la sangre del cordón umbilical y su impacto sobre el peso , longitud , hemoglobina y APGAR en zonas con diferente grado de contaminación*.
15. Covarrubias, S. A., & Peña Cabriales, J. J. (2017). Contaminación ambiental por metales pesados en México: Problemática y estrategias de fitorremediación. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, 33, 7–



21. <https://doi.org/10.20937/RICA.2017.33.esp01.01>
16. Elsevier (2021). ¿Qué es Science Direct?. <https://www.elsevier.com/es-mx/solutions/sciencedirect>
17. Falck, A. J., Mooney, S., Kapoor, S. S., White, K. M. R., Bearer, C., & Metwally, D. El. (2013). Developmental Exposure to Environmental Toxicants Toxicant Environmental exposure Fetus Child. *Pediatric Clinics of NA*, 62(5), 1173–1197. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.05.005>
18. Garcia-Algar, Ó., Cuadrado González, A., & Falcon, M. (2016). Utilidad del cribado toxicológico en pediatría. *Anales de Pediatría*, 85(3), 160.e1-160.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.036>
19. García, M. G. (2015). Intervenciones de enfermería. *Gpc*, 1–12. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/645GRR.pdf>
20. Gómez, D., Pulido, I., & Fiz, L. (2015). *Desarrollo neurológico normal del niño. XIX (9)*.
21. Gómez, M., Danglot, C., & Aceves, M. (2012). Clasificación de los niños recién nacidos. *Revista Mexicana de Pediatría*, 79(1), 32–39.
22. González, C., Medina, C., Pontigo, A., Casanoca, J., Escoffié, M., Corona, M., & Maupomé, G. (2011). Estudio ecológico en México (2003-2009) sobre labio y / o paladar hendido y factores sociodemográficos , socioeconómicos y de contaminación asociados. *Análes de Pediatría*, 74(6). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.01.011>
23. González, Carlos. (2005). Buscar en MEDLINE con PubMed (Guía breve de uso). *Biblioteca Del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de A Coruña (España)*. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=47544>
24. Guillén, D., Escate, F., Rivera, F., & Guillén, D. (2013). *Lead in umbilical cord blood of neonates born in North Lima Hospital*. 30(2), 224–228.
25. Hernández, E. (2016). Efecto de los anestésicos en el desarrollo cerebral de niños. *Anestesia En México*, 26.
26. Huang, K., Li, H., Zhang, B., Zheng, T., Li, Y., Zhou, A., Du, X., Pan, X., & Yang, J. (2016). *Prenatal cadmium exposure and preterm low birth weight in*



- China. May*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.41>
27. Huang, S. H., Weng, K. P., Lin, C. C., Wang, C. C., Lee, C. T. C., Ger, L. P., & Wu, M. T. (2017). Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, manganese, iron, and copper in southern Taiwan: A cross-sectional study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80(7), 442–451. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.06.007>
28. Hervás, V. (2010). Tipos de materiales. *Materiales de Uso Técnico*, 1–11.
29. laquinta, F., Álvarez, C., Cousilla, A., & Mañay, N. (2019). Desarrollo y optimización de una metodología para la determinación de metales y semimetales en cabello. *Innotec*, 18(18), 142–153. <https://doi.org/10.26461/18.01>
30. Infantea, L. M. P., Andrea, M., & Avendaño, B. (2015). *Artículo de Revisión Restricción del crecimiento intrauterino : una aproximación al diagnóstico , seguimiento y manejo*. 80(6), 493–502.
31. IMSS (2017). Incidencia población infantil. Instituto Mexicano del Seguro Social.
32. IPN. (2008). *Evaluación de la contaminación por metales en San Joaquín, Querétaro*. 1, 6–8. <https://doi.org/10.16309/j.cnki.issn.1007-1776.2003.03.004>
33. Ji, Y., Hon.g, X., Wang, G., Chatterjee, N., Riley, A. W., Lee, L. C., Surkan, P. J., Bartell, T. R., Zuckerman, B., & Wang, X. (2018). A Prospective Birth Cohort Study on Early Childhood Lead Levels and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: New Insight on Sex Differences. *Journal of Pediatrics*, 199, 124-131.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.076>
34. Kashala, E., Mumbere, P. P., Mishika, J. M., Ndjukendi, A. O., Mpaka, D. B., Bumoko, M. M. G., Kayembe, T. K., Tshala-Katumbay, D., Kazadi, T. K., & Okitundu, D. L. E. A. (2016). Lead exposure and early child neurodevelopment among children 12–24 months in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 25(12), 1361–1367. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0860-3>

35. Kern, J. K., Geier, D. A., Sykes, L. K., Haley, B. E., & Geier, M. R. (2016). The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 37, 8–24. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.002>
36. León, E. N. C. Y. (2008). Los metales. *Castilla y Leon, Primera Ed*, 3–4. <http://www.siemcalsa.com/images/pdf/Los metales.pdf>
37. Li, C., Xia, W., Jiang, Y., Liu, W., Zhang, B., Xu, S., & Li, Y. (2020). Low level prenatal exposure to a mixture of Sr, Se and Mn and neurocognitive development of 2-year-old children. *Science of the Total Environment*, 735, 139403. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139403>
38. Llop, S., Porta, M., Martínez, M., Aguinagalde, X., Fernández, M., Fernández, A., Casa, M., Vrijheid, M., Ayerdi, M., Tardón, A., Ballester, F. (2013). Estudio de la evolución de la exposición a plomo en la población infantil española en los últimos 20 años. ¿Un ejemplo no reconocido de salud en todas las políticas?. *Gaceta Sanitaria Española*, Von 27, 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.01.019>
39. Londoño Franco, L. F., Londoño Muñoz, P. T., & Muñoz Garcia, F. G. (2016). Los Riesgos De Los Metales Pesados En La Salud Humana Y Animal. *Biotecnología En El Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 14(2), 145. [https://doi.org/10.18684/bsaa\(14\)145-153](https://doi.org/10.18684/bsaa(14)145-153)
40. Manduca, P., Al Baraquni, N., Al Baraquni, L., Abu Abadi, D., Abdallah, H., Hamad, G. A., Mosa, T. A., Balousha, S., Miqdad, H., Mohammed, W., Salah, M., & El Shawwa, R. (2019). Hospital centered surveillance of births in Gaza, Palestine, 2011–2017 and heavy metal contamination of the mothers reveals long-term impact of wars. *Reproductive Toxicology*, 86(February), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.003>
41. Marcinek-Jacel, M., Albińska, J., Pawlaczyk, A., & Szykowska, M. I. (2017). The impact of demographic factors, behaviors and environmental exposure to mercury content in the hair of the population living in the region of Lodz (central Poland). *Environmental Toxicology and Pharmacology*,



- 55(December 2016), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.09.001>
42. Marín Gabriel, M. A., Martín Moreiras, J., Lliteras Fleixas, G., Delgado Gallego, S., Pallás Alonso, C. R., De La Cruz Bértolo, J., & Pérez Estévez, E. (2006). Valoración del test de Ballard en la determinación de la edad gestacional. *Anales de Pediatría*, 64(2), 140–145. <https://doi.org/10.1157/13084173>
43. Martínez González, R., Pérez Carceles, M. D., Motas, M., Sibón Olano, A., Jeréz Rodríguez, S., Pallares Martínez, F. J., Luna Maldonado, A., Universidad de Murcia, & Instituto de Medicina Legal y Forense de Cádiz. (2012). *Estudio post mórtem de metales pesados y elementos traza en pulmón y su relación con cambios debidos a la exposición crónica al tabaco. Congreso Nacional del Medio Ambiente.*
44. Mendoza, L., Claros, D., Mendoza, L., Arias, M., & Peñaranda, C. (2016). *Epidemiología de la prematuridad , sus determinantes y prevención del parto prematuro.* 81(4), 330–342.
45. Mineral Hair Test. *Análisis de elementos minerales en cabello.* (n.d.). 900.
46. Monroy Torres, R., Espinoza Pérez, J. A., & Pérez González, R. M. (2016). Evaluación de las prácticas de alimentación y nutrición en una población expuesta a arsénico: una propuesta para integrar indicadores de exposición nutricional. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 36(2), 140–149. <https://doi.org/10.12873/362monroytorres>
47. Mora, A. M., Córdoba, L., Cano, J. C., Hernandez-Bonilla, D., Pardo, L., Schnaas, L., Smith, D. R., Menezes-Filho, J. A., Mergler, D., Lindh, C. H., Eskenazi, B., & de Joode, B. van W. (2018). Prenatal mancozeb exposure, excess manganese, and neurodevelopment at 1 year of age in the infants' environmental health (ISA) study. *Environmental Health Perspectives*, 126(5), 1–9. <https://doi.org/10.1289/EHP1955>
48. Nikolowski, W. (1971). Piel y embarazo. *Revista Clinica Espanola*, 121(6), 501–504. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-550-0/00069-9>
49. Organización Mundial de la Salud (2006). Patrones de crecimiento infantil.



<https://www.who.int/childgrowth/standards/es/>

50. Organización Mundial de la Salud (2017). El mercurio y la salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>
51. Organización Mundial de la Salud (2018). Nacimientos prematuros. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
52. Ortíz, M., Juárez, A., López, N. (2018). Describir la presión arterial en pacientes de la comunidad de Boxasni Cadereyta de Montes Querétaro, por exposición a plomo en el periodo de enero a junio del 2013. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 37, núm. 4, pp. 368-373.
53. Palencia, A., Romero, G., & De Danielle, E. D. (2008). Las muestras en toxicología forense. *Salus*, 12(3), 92–100. <http://www.redalyc.org/pdf/3759/375938988011.pdf>
54. Pan, X., Hu, J., Xia, W., Zhang, B., Liu, W., Zhang, C., Yang, J., Hu, C., Zhou, A., Chen, Z., Cao, J., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., Lv, B., Song, R., Zhang, J., Xu, S., & Li, Y. (2016). Prenatal chromium exposure and risk of preterm birth: A cohort study in Hubei, China. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03106-z>
55. Pentland, B. (2020). 8 - The nervous system. In *Medical Sciences* (Third Edit). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7337-3.00008-0>
56. Péres, T. V, Schettinger, M. R. C., Chen, P., Carvalho, F., Avila, D. S., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2016). “ Manganese-induced neurotoxicity : a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies .” *BMC Pharmacology and Toxicology*. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>
57. Picazo, J. P., Fernanda, M., & Gallegos, R. (2019). *Labio y paladar hendido. Conceptos actuales*. 17(4), 372–379.
58. Pleasure, D. (2015). Toxic Neuropathies. In *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence 2e* (Second Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417044-5.00023-8>
59. Precetox. (2016). Guía para la obtención, conservación y transporte de muestras para análisis toxicológicos. In *Ministerio de Salud de la Nación*.



<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=muestras+d+eorina+en+intoxicaciones+>

60. Rangel, R. (2017). *Metales tóxicos en alimentos*. 48, 6–8.
61. Real Academia Española. (2001). Definición de metal. <https://dle.rae.es/metal>
62. Rellan, S., García, C., & Paz, M. (2008). El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de La AEP: Neonatología*, 68–77.
63. Restrepo, R., & Calonje, E. (2012). Diseases of the hair. In *McKee's Pathology of the Skin* (Fifth Edit). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-5649-2.00022-6>
64. Rizzoli, A., Vargas, G., Pizarro, M., Guadarrama, J., Romo, B., & Liendo, S. (2013). Manual de Exploración Neurológica para Niños Menores de Cinco Años en el Primer y Segundo Nivel de Atención. In *Comisión Nacional de Protección Social en Salud*. <https://doi.org/10.1021/ja062683+>
65. Rodríguez, E. G., Bellinger, D. C., Valeri, L., Hasan, M. O. S. I., Quamruzzaman, Q., Golam, M., Kile, M. L., Christiani, D. C., Wright, R. O., & Mazumdar, M. (2016). Neurodevelopmental outcomes among 2- to 3-year-old children in Bangladesh with elevated blood lead and exposure to arsenic and manganese in drinking water. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0127-y>
66. Rodríguez, S., Ramos, R., & Hernández, R. (2013). *Factores de riesgo para la prematurez. Estudio de casos y controles*. 499–503.
67. Rojas, M., & Walker, L. (2012). *Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos*. 30(4), 1256–1265.
68. Rubio, S. (2019). *Malformaciones congénitas en neonatos relacionadas con contaminación ambiental*.
69. Rudge, C. V., Röllin, H. B., Nogueira, C. M., Thomassen, Y., Rudge, M. C., & Odland, J. O. (2009). The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *Journal of Environmental Monitoring*, 11(7), 1322–1330.



<https://doi.org/10.1039/b903805a>

70. Sameroff, A. J. (1993). *Models of development and developmental risk*
71. Sanchez, M., Peng, C., Trevisi, L., Cardenas, A., Wilson, A., Osorio-yáñez, C., Niedzwiecki, M. M., Zhong, J., Svensson, K., Teresa, M., Solano-gonzalez, M., Amarasiriwardena, C. J., Estrada-gutierrez, G., Brennan, K. J. M., Schnaas, L., Just, A. C., Laue, H. E., Wright, R. J., Téllez-rojo, M. M., ... Baccarelli, A. A. (2019). Altered cord blood mitochondrial DNA content and pregnancy lead exposure in the PROGRESS cohort. *Environment International*, 125(June 2018), 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.077>
72. Santos, M., Vivian, S., Vázquez, R., Cristobal, M., Torres, J., Grisel, G., & Vázquez, T. (2016). *Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos , 2008-2013* *Relevant risk factors associated to congenital malformations in the Cienfuegos province , 2008-2013*. 2008–2013.
73. Servicio Geológico Mexicano (2019). Panorama Minero del Estado de Querétaro. *Secretaría de Economía*.
74. Sevilla, S. (2015). *Técnicas de extracción de sangre en neonatos. Manejo del dolor*.
75. Sharma, B., Singh, S., & Siddiqi, N. (2014). Retracted: Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. *BioMed Research International*, 2014, 1913853. <https://doi.org/10.1155/2020/1913853>
76. Sierra, O. G. A. M. (2013). Exposición a drogas de abuso en pediatría. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 79(2), 65–67. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.05.014>
77. Soto, J., & Fajardo, B. (2010). Exploración neurológica en el niño de 0 a 1 año de edad. *Revista Médica MD*, 43–51.
78. Spong, C. Y. (2013). Defining “term” pregnancy: Recommendations from the defining “term” pregnancy workgroup. *JAMA - Journal of the American*



- Medical Association*, 309(23), 2445–2446.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.6235>
79. Tinkov, A. A., Skalnaya, M. G., Simashkova, N. V., Klyushnik, T. P., Skalnaya, A. A., Bjørklund, G., Notova, S. V., Kiyayeva, E. V., & Skalny, A. V. (2019). Association between catatonia and levels of hair and serum trace elements and minerals in autism spectrum disorder. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(August 2018), 174–180.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.051>
80. Tirado, L., González, F., Martínez, L., Wilches, L., & Celedón, J. (2015). Niveles de metales pesados en muestras biológicas y su importancia en salud. 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00789163>
81. Tong, J., Liang, C. M., Huang, K., Xiang, H. Y., Qi, J., Feng, L. L., Lai, Y. P., Shao, S. S., Wu, X. Y., & Tao, F. B. (2019). Prenatal serum thallium exposure and 36-month-old children's attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Ma'anshan birth cohort study. *Chemosphere*, 244, 125499.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125499>
82. Trasande, L., & Bopp, R. (2015). Determinación del metirmercurio del recién nacidos como evaluación de exposición gestacional. *Perinatología y Reproducción Humana*, 29(1), 2–7.
<https://doi.org/10.1016/j.rprh.2014.11.001>
83. Trueba-Gómez, R., & Estrada-Lorenzo, J. M. (2010). La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*, 11(2), 49–63.
<https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.02.005>
84. UPC. (2016). *Historia de la siderurgia*.
85. Valdés, J., Reyes, E. A., Navarrete, E., & Canún, S. (2017). Bajo peso al nacer y defectos congénitos en relación con sitios mineros y campos agrícolas en Sonora, México. Prevalencia 2008-2012. *Región y Sociedad*, 5, 9–36.
<https://regionysociedad.colson.edu.mx:8086/index.php/rys/article/view/290/9>



86. Vericat A, & Ab, O. (2017). *Acta Pediátrica de México Neurological risk in children of moderate neonatal risk.* 38(4), 255–266. <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2017/apm174e.pdf>
87. Wright, R. O., & Baccarelli, A. (2007). Metals and Neurotoxicology. *The Journal of Nutrition*, 137(12), 2809–2813. <https://doi.org/10.1093/jn/137.12.2809>
88. Yıldırım, E., Derici, M. K., Demir, E., Apaydın, H., Koçak, Ö., Kan, Ö., & Görkem, Ü. (2019). Is the Concentration of Cadmium, Lead, Mercury, and Selenium Related to Preterm Birth? *Biological Trace Element Research*, 191(2), 306–312. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1625-2>
89. Yu, X., Yan, C., Shen, X., Tian, Y., Cao, L., Yu, X., Zhao, L., & Liu, J. (2011). Neurotoxicology and Teratology Prenatal exposure to multiple toxic heavy metals and neonatal neurobehavioral development in Shanghai , China. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(4), 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.05.010>
90. Yun, L., Zhang, W., & Qin, K. (2015). *Relationship among maternal blood lead, ALAD gene polymorphism and neonatal neurobehavioral development.* 8(6), 7277–7281.

XII. Anexos

XII.1 Tablas de longitud, peso y perímetro cefálico respecto a la edad de 0 a 5 años de edad para niños y niñas.

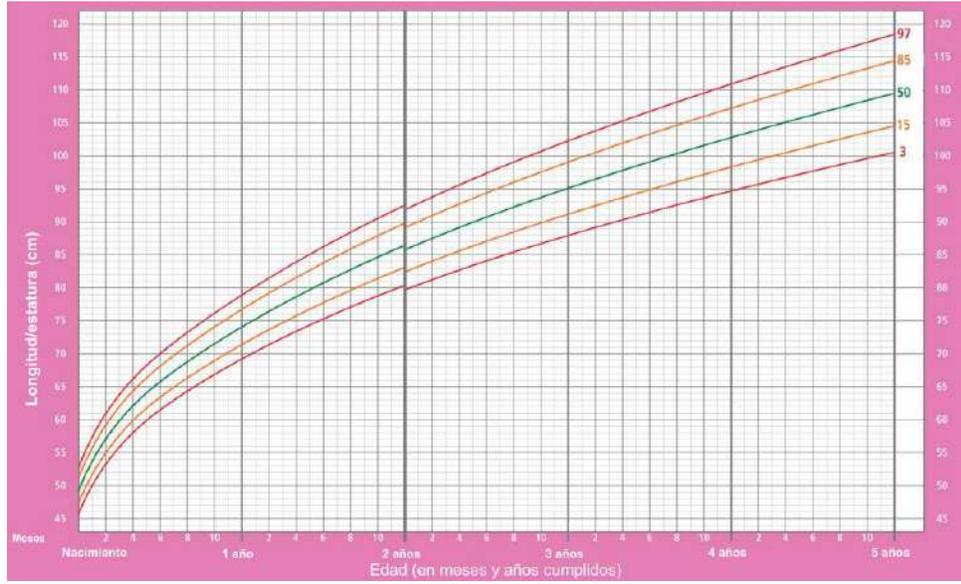


Ilustración 9. Longitud/estatura para la edad en niñas.

Fuente: OMS, 2006.

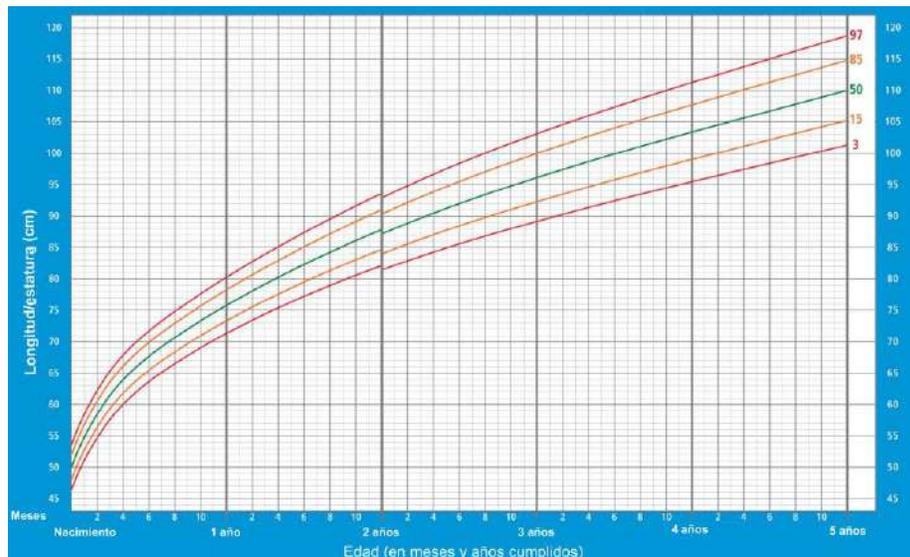


Ilustración 10. Longitud/estatura para la edad en niños.

Fuente: OMS, 2006.

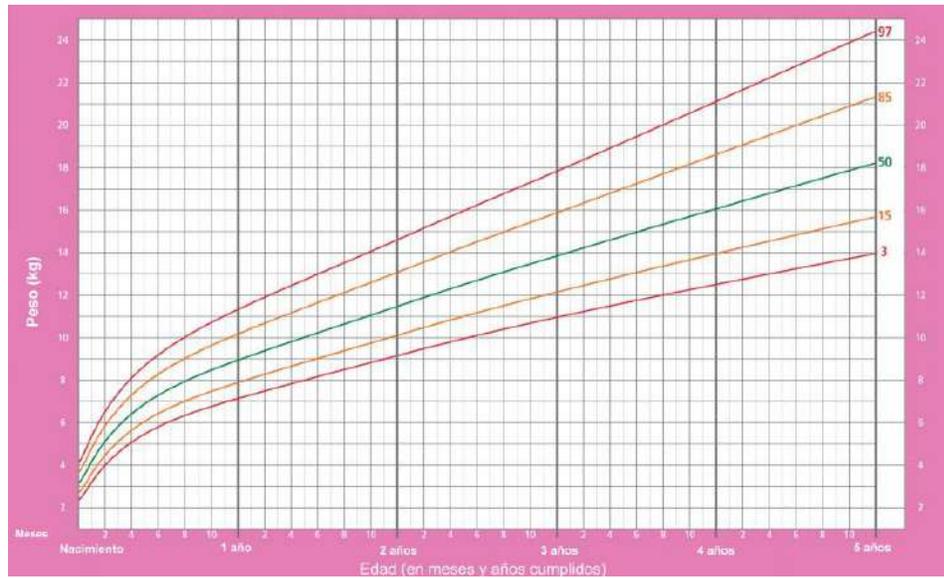


Ilustración 11. Peso para la edad en niñas.

Fuente: OMS,2006.

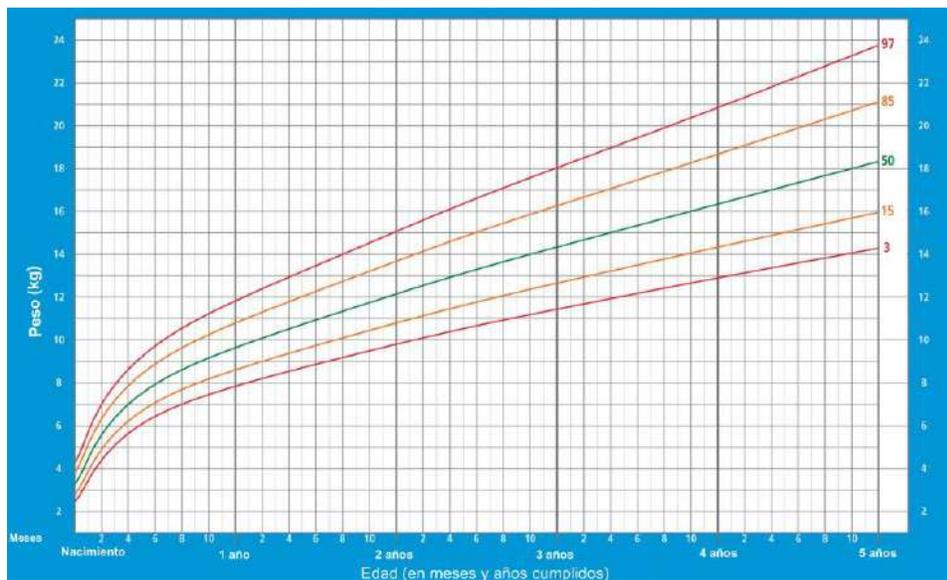


Ilustración 12. Peso para la edad en niños.

Fuente: OMS, 2006.

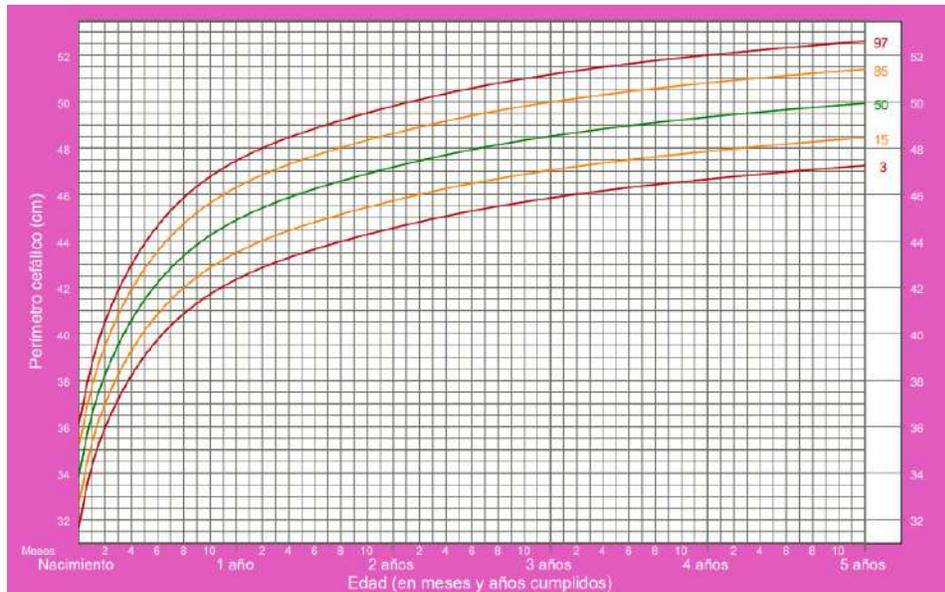


Ilustración 13. *Perímetro cefálico para la edad en niñas.*

Fuente: OMS, 2006.

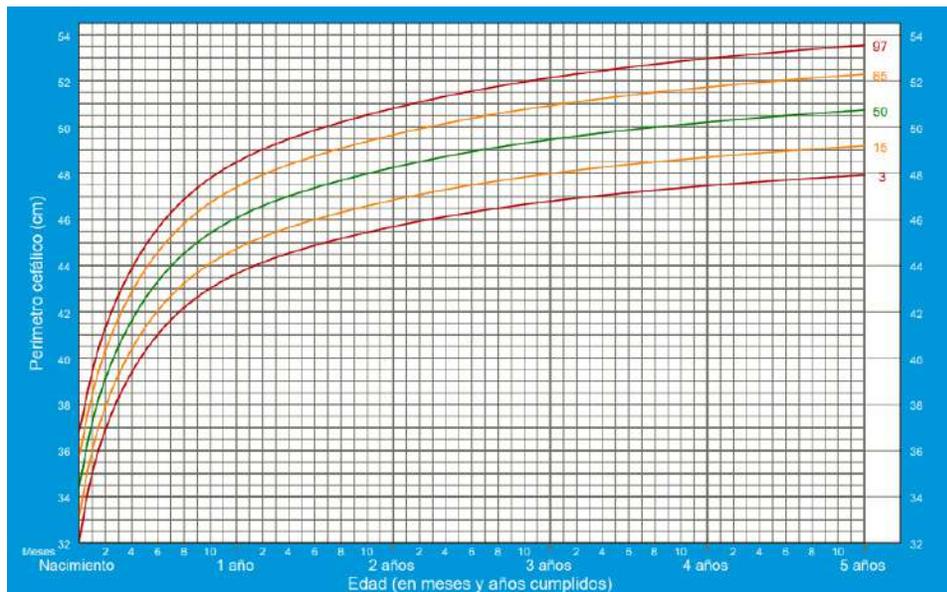


Ilustración 14. *Perímetro cefálico para la edad en niños.*

Fuente: OMS, 2006.