



---

---

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Ciencias de la Conducta

**Genotoxicidad por exposición a  
mercurio en profesionales del sector  
salud**

**TESIS**

Para Obtener el Grado de:  
Doctora en Ciencias de la Salud

Presenta:  
M en C.A. Juana Sánchez Alarcón  
No de Cta. 1930589

Comité Tutorial:

Dra. Ninfa Ramírez Durán  
Tutora Académico

Dra. Keila Isaac Olivé  
Tutora Interno

Dra. Lilia Patricia Bustamante Montes  
Tutora Externo

Toluca, Estado de México, noviembre de 2022





# Índice

Contenido	Página
Resumen.....	13
Introducción.....	15
1 Antecedentes.....	15
1.1 Características fisicoquímicas del mercurio (Hg) .....	15
1.2 Fuentes de liberación. ....	15
1.3 Fuentes naturales.....	16
1.4 Fuentes antropogénicas.....	17
1.5 Ciclo del mercurio .....	17
1.6 Usos de mercurio .....	17
1.6.1 Medicina.....	18
1.6.2 Instrumentos médicos.....	18
1.6.3 Otros .....	19
1.7 Toxicidad del mercurio (Hg) .....	19
1.7.1 Mercurio elemental o mercurio metálico .....	19
1.7.2 Mercurio inorgánico .....	20
1.7.3 Mercurio orgánico .....	20
1.8 Efectos en la salud .....	21
1.8.1 Mercurio elemental (metálico).....	21
1.8.2 Mercurio orgánico .....	22
1.8.3 Mercurio inorgánico .....	22
1.9 Fuentes de exposición.....	23
1.9.1 Exposición laboral.....	23
1.9.2 Exposición en la población general.....	24
1.9.3 Pescado y productos marinos .....	24
1.9.4 Amalgamas.....	25
1.9.5 Proximidad a incineradoras, cementeras, centrales y minas...25	

1.9.6	Vacunas .....	25
1.9.7	Rotura de termómetros u otro instrumento de medida.....	25
1.9.8	Elastómeros de poliuretano .....	26
1.9.9	Cosméticos y Rituales religiosos.....	26
1.10	Genotoxicidad.....	26
1.11	Biomarcadores .....	27
1.11.1	Biomarcadores de exposición.....	28
1.11.2	Biomarcadores de daño .....	28
2	Planteamiento del problema.....	39
3	Justificación.....	41
4	Hipótesis .....	43
5	Objetivos.....	45
6	Diseño Metodológico. ....	47
6.1	Diseño de estudio.....	47
6.2	Universo y muestra .....	47
6.3	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación. ....	47
6.4	Variables .....	48
6.5	Procedimiento .....	49
6.5.1	Consentimiento informado.....	49
6.5.2	Encuesta.....	49
6.5.3	Toma de muestras.....	50
6.5.4	Pruebas de MN .....	50
6.6	Recolección de datos .....	51
6.7	Análisis de datos .....	51
6.8	Aspectos éticos .....	52
7	Resultados.....	55
7.1	Artículo aceptado .....	55
7.1.1	Título del artículo aceptado.....	55
7.1.2	Página frontal del manuscrito.....	55
7.1.3	Carta de aceptación .....	56
7.1.4	Resumen .....	56

7.2	Artículo enviado .....	58
7.2.1	Título del artículo enviado .....	58
7.2.2	Carta de envío y/o recepción del artículo.....	58
7.2.3	Resumen .....	59
7.2.4	Divulgación .....	60
8	Discusión general .....	63
9	Conclusiones generales .....	65
10	Bibliohemerografía utilizada.....	67
11	Anexos.....	77



## Resumen

El potencial genotóxico del mercurio y sus derivados sigue siendo controversial, existen pocos estudios sobre su genotoxicidad en humanos con los biomarcadores genotóxicos más comunes como intercambio de cromátidas hermanas (ICH), aberraciones cromosómicas (AC), micronúcleos (MN), electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa). Aunque todas las especies de mercurio representan un riesgo, los derivados orgánicos resultan más tóxicos que los inorgánicos y/o elementales. Las exposiciones a especies inorgánicas de Hg se han evaluado en poblaciones expuestas de forma accidental, ocupacional, o iatrogénicas, así como en células humanas. Se estima que los termómetros que contienen mercurio son instrumentos clínicos que se rompen de manera cotidiana, pudiendo generar vapores tóxicos, por lo que las enfermeras son profesionales de salud que de manera frecuente se encuentran expuestas a materiales o equipos clínicos que contienen mercurio (termómetros, baumanómetros, tubos esofágicos). Por otra parte, existe evidencia de que las odontólogas se encuentran expuestas a los vapores de mercurio elemental en el ambiente laboral derivados de la manipulación de amalgamas lo que puede representar un riesgo. En el presente trabajo se realizó la determinación de la frecuencia de MN y la frecuencia de las diferentes Anormalidades Nucleares (AN), Células Binucleadas (BN), Cariorrexis (CR) Cariolisis (CL) Núcleo Picnotico (NP), Cromatina Condensada (CC), Núcleo lobulado (NL) como evidencia de daño genético y/o celular, en tres grupos de mujeres en Toluca estado de México. El estudio incluyó a mujeres profesionales del sector salud: 28 enfermeras, 48 odontólogas como grupo expuesto y 50 profesoras como grupo no expuesto. Al evaluar la presencia de MN y AN en mucosa bucal, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los incrementos en las frecuencias de micronúcleos (MN)  $P \leq 0.001$  y AN de Cariorrexis (CR)  $P \leq 0.0004$ , las otras AN: Células Binucleadas (BN), Cromatina condensada (CC), Núcleo Picnotico (NP), Cariolisis (CL) y Núcleo Lobulado (NL) no mostraron diferencias entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto. Por lo anterior se concluye que la actividad laboral en el sector salud, como enfermeras u odontólogas representa un riesgo potencial de daño genético en comparación con la actividad docente.





## **Introducción**

### **1 Antecedentes**

El ambiente se encuentra gravemente impactado por la contaminación con metales pesados (MP). Uno de ellos, que ha atraído la atención de los investigadores es el mercurio (Hg), el cual se encuentra en la naturaleza, en todos los ambientes, y es importante debido a sus características fisicoquímicas muy particulares. A escala global el Hg es uno de los metales importante por los problemas que produce<sup>1</sup>, ya que es transportado de un sitio a otro en el planeta, no se degrada por lo que permanece, se acumula en el ambiente y en los organismos (bioacumulación)<sup>2</sup>, llegando al hombre a través del consumo de alimentos contaminados, causando trastornos negativos sobre la salud humana y el ambiente<sup>3</sup>.

#### **1.1 Características fisicoquímicas del mercurio (Hg)**

El Hg es el único metal en estado líquido a temperatura ambiente, su número atómico es 80, con peso atómico de 200.59 UMAS, sus temperaturas de fusión y ebullición son  $-38.87^{\circ}\text{C}$  y  $356.58^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. De coloración blanco-plateado y brillante, presenta baja solubilidad en agua y es muy denso ( $13.53\text{ g/cm}^3$ ).

Es un buen conductor de la electricidad, presenta una elevada tensión superficial,  $0.51\text{ N/m}$ , y una viscosidad baja, por lo que no moja ninguna superficie, es volátil, produce vapores incoloros e inodoros a partir de los  $13^{\circ}\text{C}$ . Tiene la capacidad de alearse con otros metales formando amalgamas de oro y plata<sup>4</sup>. Tiene 7 isótopos estables (196,198,199,200,201,202,204) y cuatro radioactivos inestables (194,195,197,203) puede existir en tres estados de oxidación, en forma elemental (metálica), inorgánica y orgánica<sup>5</sup>.

#### **1.2 Fuentes de liberación.**

Este metal llega al ambiente por procesos naturales como la actividad volcánica, depósitos minerales, incendios forestales, emisiones oceánicas y desgasificación de la corteza terrestre<sup>6</sup>, así como por actividades antrópicas, como la minería y la combustión industrial,

las cuales contribuyen con un aporte significativo. El Hg también puede presentarse en forma de gas encontrándose en la atmósfera, lo que facilita su transporte por toda la biósfera <sup>7,8</sup>.

### **1.3 Fuentes naturales**

El Hg natural proviene de los volcanes por la desgasificación de la corteza terrestre, estos gases pueden tener niveles de 25,000 y 125,000 toneladas por año. La abundancia de yacimientos de Hg está relacionada con zonas de actividad volcánica por ejemplo el Cinturón de Fuego, la Cordillera del Pacífico Oriental, el Arco Mediterráneo, el Himalaya y la Cordillera Mesoatlántica<sup>9</sup>.

Depósitos de este elemento se encuentran en países de Europa (Rusia, España, Italia, Yugoslavia y Turquía); de América (Estados Unidos de América, México, Chile, Colombia y Perú), y de Asia (China, Japón y Filipinas)<sup>9</sup>.

A nivel mundial, España tiene las reservas de Hg más importante del mundo después de la antigua URSS. Con una producción alrededor de 1,600 toneladas anuales, una exportación de 1,100 y un consumo de alrededor de 500 toneladas anuales, donde el 80% se utiliza en la fabricación de sales orgánicas e inorgánicas del metal, como materia prima en la industria electrónica, en la fabricación de lámparas, equipo médico, aparatos electrodomésticos, etc.<sup>9</sup>.

En México los estados de Zacatecas, Querétaro, Guerrero, San Luis Potosí y Durango. Chihuahua, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Sonora y Tlaxcala, tienen reservas de Hg<sup>10</sup>.

En la Sierra Gorda de Querétaro en México, se encuentra la principal fuente de Hg. De acuerdo con los registros del Servicio Geológico Mexicano, en los años 70', Querétaro era el primer productor de Hg a nivel nacional gracias a los municipios: Pinal de Amoles, Peñamiller, Jalpan, San Joaquín, y Cadereyta de Montes<sup>10</sup>.

#### **1.4 Fuentes antropogénicas**

Son varios los tipos de actividades humanas que lo liberan hacia el ambiente. Una de ellas es la quema de combustibles fósiles. Otros son el uso intencional en la actividad minera de oro artesanal. Se utiliza como catalizador en varios procesos industriales como la fabricación de productos químicos y papel entre otros, donde gran parte de éste se volatiliza hacia la atmósfera<sup>11</sup>.

#### **1.5 Ciclo del mercurio**

El Hg existe en la naturaleza principalmente como Hg elemental o como sulfuro y se encuentra en la corteza terrestre a una concentración aproximada de 0.5 partes por millón. Las emisiones a la atmósfera se producen por la desgasificación de la roca o por actividad volcánica. El Hg elemental atmosférico se deposita en el agua, donde los microorganismos lo convierten en Hg orgánico (metilo o etilo), que es ingerido por organismos pequeños que eventualmente son consumidos por peces más grandes. Los peces de niveles superiores de la cadena alimentaria (por ejemplo, atún, pez espada o tiburón) pueden acumularlo en cantidades considerables en sus tejidos<sup>11</sup>.

#### **1.6 Usos de mercurio**

El sulfuro de mercurio (HgS), conocido como cinabrio, se ha utilizado desde el siglo IV a.C, se empleaba como pigmento para decoración corporal y en pinturas rupestres y Aristóteles describió su uso en ceremonias religiosas<sup>9,11-12</sup>.

Fue utilizado por los egipcios, griegos y romanos en cosméticos, en preparaciones médicas, así como en amalgamas. En el siglo XIII se utilizaban derivados del Hg para curar enfermedades dérmicas crónicas<sup>9,11-12</sup>.

En el siglo XVI se incrementó su consumo al utilizarse en la metalurgia y la amalgamación. Las aplicaciones científicas aumentaron su demanda, después de la fabricación del barómetro por Torricelli en 1643 y el termómetro por Fahrenheit en 1720.

Con el conocimiento de sus propiedades físicas y químicas diversificó su utilización en la industria: El descubrimiento de la pila en 1944, aumento significativamente su consumo. Finalmente, en la primera mitad del siglo XX se utilizó de manera terapéutica en preparaciones bactericidas, como el cloruro de mercurio ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ), oxicianuro de mercurio, óxido de mercurio y diuréticos como el novasural<sup>9,11-12</sup>.

### **1.6.1 Medicina**

Los médicos han utilizado con frecuencia los compuestos de Hg como medicamentos. El calomel o  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ , se ha empleado desde el siglo XVI para tratar la malaria y la fiebre amarilla<sup>10</sup>, el mercurocromo es un compuesto orgánico mercurial empleado como antiséptico, el cual se aplicaba en las heridas para prevenir las infecciones<sup>11</sup>.

El HgS mejor conocido como cinabrio se ha utilizado en la medicina tradicional china por miles de años, para remediar diversos malestares<sup>11</sup>.

El timerosal se utiliza como antiséptico, para prevenir la proliferación de hongos y bacterias, es conocido como mertiolato, mercuriotiolato, ácido etilmercuritiosalicílico, mercuriotiolato y 2-(etilmercuriotio) benzoato de sodio, es utilizado en vacunas, gotas para los ojos y la nariz, en envases para guardar lentes de contacto y en tintas para elaborar tatuajes<sup>11</sup>.

### **1.6.2 Instrumentos médicos**

En hospitales y centros de atención a la salud se han usado durante mucho tiempo instrumentos que contienen este metal, como los termómetros, que pueden contener de 3-5 g de Hg, los instrumentos para medir la presión sanguínea (esfigmomanómetros) con 100-200 g y los dilatadores esofágicos con aproximadamente 1 kg. Al romperse estos instrumentos, el Hg contenido se vaporiza, exponiendo a los profesionales de la salud, así como a los

pacientes. Una encuesta reportó que, en un hospital con 250 camas, en un año se rompieron más de 4000 termómetros<sup>11</sup>.

### **1.6.3 Otros**

Algunos productos como jabones, cremas y lociones que se utilizan para aclarar el color de la piel o quitar las manchas oscuras, muy frecuentemente contienen  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  o mercurio amoniacal. Varios tipos de interruptores eléctricos, interruptores de inclinación y de flotador, los termostatos, relés electromagnéticos o relevadores que controlan circuitos electrónicos lo contienen. Las lámparas de Hg son mucho más eficientes energéticamente y de mayor duración que las incandescentes y algunas otras formas de iluminación<sup>11-13</sup>.

## **1.7 Toxicidad del mercurio (Hg)**

La forma o compuesto en la cual se encuentra el Hg, va a determinar la forma específica de ingresar y distribuirse en el cuerpo humano, así como también el tipo de reacción al interactuar con las moléculas de un sistema biológico<sup>14, 15</sup>.

### **1.7.1 Mercurio elemental o mercurio metálico**

El Hg elemental o metálico, en su forma no combinada, es líquido a temperatura ambiente, debe permanecer aislado para evitar que se evapore lentamente, la cantidad de vapor que se forma aumenta a medida que aumenta la temperatura.

En humanos, el vapor de mercurio ( $\text{Hg}^0$ ) se absorbe fácilmente a través del tracto respiratorio (aproximadamente el 80%), de manera deficiente en el tracto gastrointestinal (GI) (aproximadamente 0.01%) y de manera limitada a través de la piel<sup>14</sup>.

Una vez absorbido, se distribuye ampliamente a los tejidos ricos en grasa, debido a su alta afinidad por los lípidos, se transfiere fácilmente a través de las barreras placentarias y hematoencefálicas, el  $\text{Hg}^0$  puede oxidarse a  $\text{Hg}^{2+}$  en presencia de catalasa y peróxido de

hidrógeno, se acumula en el cerebro o los tejidos fetales, encontrando que los niveles de sangre del cordón umbilical a menudo son más altos que los de la sangre materna<sup>16</sup>.

### **1.7.2 Mercurio inorgánico**

El grado de absorción por inhalación o vía dérmica es incierto, pero la absorción oral de sales inorgánicas puede variar entre 2 y 38%, llegando a la mayoría de los órganos, es soluble en agua, su baja afinidad por los lípidos limita su capacidad de penetrar las barreras hematoencefálicas y placentarias<sup>16</sup>.

Induce la síntesis de proteínas del tipo metalotionina en el riñón, la exposición a conjugados de  $\text{Hg}^{2+}$  induce nefropatía severa<sup>5</sup>. Su excreción es principalmente a través de la orina, aunque también a través de la bilis y las heces; el aire exhalado, el cabello, el sudor, la leche materna y la saliva contribuyen de manera mínima a su excreción<sup>17</sup>.

### **1.7.3 Mercurio orgánico**

Existen varias formas de Hg orgánico, las más comunes son fenilmercurio, dimetilmercurio y monometilmercurio. De éstas, el metilmercurio ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ) (MeHg), es el más frecuente en el ambiente, se forma cuando los iones mercúricos inorgánicos son metilados por microorganismos presentes en el suelo y el agua<sup>5</sup>.

Son fácilmente absorbidas por el tracto gastrointestinal (donde aproximadamente se absorbe el 95%)<sup>17</sup>.

Aproximadamente 14 días después de la exposición al  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ , con una vida media en el cuerpo de 70 a 80 días, una fracción del compuesto absorbido puede oxidarse para formar  $\text{Hg}^{2+}$  o ser metabolizado a Hg inorgánico (10–90% en citosol renal, 5% en mitocondrias cerebrales y 30% en mitocondrias hepáticas) a través de la acción de la flora microbiana, por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y por interacciones con grupos sulfhídrico<sup>17</sup>.

Se acumula en los riñones, donde su presencia estimula la producción de metalotioneína, a la cual se une. (esta proteína también está presente en el hígado fetal, materno y en algunos otros órganos)<sup>17</sup>.

La excreción de MeHg ocurre como  $Hg_2^+$  (90% en heces y 10% en orina) y también en la leche materna (16% del total en la leche materna es MeHg)<sup>17</sup>.

## **1.8 Efectos en la salud**

### **1.8.1 Mercurio elemental (metálico)**

Al romperse los materiales que contienen Hg metálico, este se derrama y queda expuesto al aire, formando un vapor tóxico, el cual puede absorberse por las mucosas y el pulmón, pudiendo llegar al cerebro. Algunos de los síntomas de exposiciones crónicas son: temblores, cambios de humor, irritación, nerviosismo, timidez excesiva, insomnio, debilidad, atrofia muscular, espasmos, jaquecas, perturbaciones en las sensaciones, cambios en las respuestas nerviosas, poco desempeño en evaluaciones de función mental, las exposiciones agudas por periodos largos de tiempo produce neumonitis severa, púrpura trombocitopénica idiopática, puede afectar los riñones, causar insuficiencia respiratoria y en algunos casos la muerte<sup>18,19,20</sup>.

Una fuente de exposición crónica, la constituye el empaste de las amalgamas que se desgasta a razón de 2-28 microgramos por superficie por día, de lo cual el 80% se absorbe. Se puede acumular en diferentes partes del cuerpo, por ejemplo, cerebro, tiroides, mama, miocardio, musculo, glándulas (salivales, sudoríparas, suprarrenales) hígado, riñones, piel, páncreas, pulmones, testículo y próstata<sup>18,19,20</sup>.

En el caso de mujeres embarazadas, se deposita en placenta, tejidos fetales y leche materna. Los efectos en el sistema nervioso central se encuentran entre los problemas de salud que con mayor frecuencia se atribuyen a la exposición a Hg en dentistas e higienistas dentales que trabajan con amalgamas. Se han observado síntomas poco característicos de exposición

crónica al vapor de Hg de bajo nivel, que incluyen debilidad, fatiga, anorexia, pérdida de peso, trastornos gastrointestinales, retraso en el tiempo de reacción, falta de control motriz fino, depresión, ira excesiva y ansiedad, en algunos casos gingivitis y salivación abundante<sup>18,19,20</sup>.

### **1.8.2 Mercurio orgánico**

El MeHg es una potente neurotoxina, la exposición ocurre por consumo de pescado y mariscos contaminados. La intoxicación grave (envenenamiento), contempla los siguientes síntomas: deterioro sensorial de las extremidades con sensaciones de cosquilleo, pérdida de la visión periférica, ataxia cerebelosa, pérdida auditiva y visual, debilidad muscular, temblor, trastorno del habla, audición, debilidad muscular y falta de coordinación en el movimiento, afectando la habilidad de caminar, en ocasiones extremas la muerte<sup>18,20</sup>.

En las mujeres embarazadas la exposición produce reducción en el tiempo de gestación y en el crecimiento fetal, afecta el sistema nervioso del bebe, pudiendo alterar algunas habilidades motoras, visuales, de atención y del lenguaje, después del nacimiento, presentando un coeficiente intelectual bajo, la exposición durante la niñez, produce reducción en la función neuromotora fina, disminución del sistema visual y de la frecuencia cardiaca<sup>18,20</sup>.

### **1.8.3 Mercurio inorgánico**

La exposición aguda a este tipo de Hg está relacionada con erupciones en la piel y dermatitis, cambios de humor, pérdida de memoria, trastornos mentales, debilidad muscular. Al consumir agua contaminada por largo tiempo (años) puede producir daño al sistema nervioso y los riñones.



## 1.9 Fuentes de exposición

### 1.9.1 Exposición laboral

Definida como el riesgo de las personas en su entorno laboral, que pueden provocar enfermedades ocupacionales, la exposición a Hg puede ser derivada del trabajo relacionado con la minería y la industria. La Comunidad Europea menciona que el Hg sigue siendo utilizado en muchos procesos industriales y en la fabricación de diferentes productos<sup>21</sup>, en España se han establecido valores para la exposición ambiental diaria de Hg elemental y de compuestos inorgánicos en  $0,025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , de los alquil-compuestos en  $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y de los aril-compuestos en  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ <sup>22</sup>.

El valor límite para el Hg elemental y compuestos inorgánicos en sangre es de  $15 \mu\text{g}/\text{L}$  y en orina es de  $35 \mu\text{g}/\text{g}$  de creatinina, medido al inicio y final de la semana laboral respectivamente. La exposición laboral en la industria cloroalcalina, en la elaboración de amalgamas dentales, la fabricación de lámparas y focos ahorradores, trabajar la minería artesanal y el uso del Hg como catalizador en la producción de elastómeros de poliuretano, representa un riesgo ya que se considera que solo el 0,2% del metal llega al producto final<sup>23</sup>.

En todo el mundo la extracción de oro de manera artesanal a pequeña escala sigue utilizando Hg para el proceso, constituyendo una fuente importante de emisiones al ambiente. Se considera que más de 100 millones de personas alrededor del planeta practican esta actividad para su supervivencia, principalmente en las regiones de África, Asia y América del Sur<sup>24</sup>.

Además de la actividad en pequeña escala que constituye el 30% de la producción mundial de oro, que genera una liberación aproximada de 650 toneladas de residuos de Hg por año<sup>25</sup>, recientemente una actividad que genera preocupación es el incremento del uso del  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  como catalizador en la producción de monómeros de cloruro de vinilo (MCV)<sup>26</sup>.

### **1.9.2 Exposición en la población general**

Para la población en general las fuentes de exposición, además de la ambiental, son el consumo de productos marinos contaminados y las amalgamas dentales<sup>27</sup>.

Otras contribuciones podrían ser a través del aire y agua, algunos productos farmacéuticos como las vacunas, la rotura de un termómetro u otro objeto que lo contenga, la utilización del metal en rituales religiosos y la exposición a Hg ambiental en instalaciones con suelos a base de elastómeros de poliuretano<sup>27</sup>.

### **1.9.3 Pescado y productos marinos**

En el ciclo del Hg más del 75% del Hg que ingresa al medio marino proviene de la atmósfera, en forma inorgánica: elemental ( $\text{Hg}^0$ ), divalente ( $\text{Hg}^{2+}$ ), así como particulado ( $\text{Hg}_p$ ), y en menor medida como MeHg ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ). La forma elemental es transformada por algunas bacterias en MeHg, considerada la forma más tóxica ya que se acumula en los organismos acuáticos incorporándose en la cadena trófica de alimentos, donde se biomagnifica<sup>28,29,30,31</sup>.

Se calcula que las cantidades de MeHg en los diferentes eslabones de la cadena alimentaria es de un 10% en la columna de agua, un 15% en el fitoplancton, un 30% en el zooplancton y un 95% en los peces. Siendo los peces pequeños no depredadores donde se encuentran las cantidades mínimas, ya las concentraciones mayores se encuentran en los peces depredadores como el pez espada, el tiburón, la caballa, el atún o el lucio entre otros. El 90% del contenido de MeHg en los peces se encuentra unido a las proteínas<sup>32</sup>.

El cambio de Hg inorgánico a MeHg se da en ambientes con bajas concentraciones de oxígeno, como en los sedimentos y la zona mesopelágica, impulsada por bacterias reductoras de sulfato<sup>33,30,34</sup>. Debido a esta biotransformación, las concentraciones de MeHg en agua, sedimentos y biota de aguas profundas son generalmente más altas que en aguas someras<sup>33,35,31</sup>.

#### **1.9.4 Amalgamas**

Otra fuente de exposición son las amalgamas dentales que están formadas por la combinación de plata (25%), Hg (50%) y por una mezcla de cobre, zinc y estaño (25%). Dependiendo de los hábitos de masticación, las amalgamas pueden liberar vapores de Hg en la boca<sup>36</sup>. La cantidad de Hg que se puede absorber a razón de 3 y 17 µg de Hg por día, se encuentra relacionado el número de amalgama presentes<sup>16</sup>.

Se ha demostrado la asociación entre el número de amalgamas y el tiempo de exposición con el daño al ADN. El principal mecanismo subyacente a la genotoxicidad lo atribuyen a la capacidad del Hg, de desencadenar la generación de especies reactivas de oxígeno<sup>37</sup>.

#### **1.9.5 Proximidad a incineradoras, cementeras, centrales térmicas y minas.**

Podría considerarse un riesgo de exposición el vivir cerca de incineradoras, cementeras, centrales térmicas o minas, ya que utilizan combustibles fósiles, contribuyendo con el 85% de las emisiones de Hg. Durante la incineración algunas partículas de Hg se quedan adheridas a las cenizas, aunque una gran parte de Hg elemental se evapora hacia la atmósfera. Vivir en zonas mineras representa un riesgo para la salud, la exposición al Hg en el suelo se asocia con efectos citogenotóxicos, que dependen de la cercanía a estas áreas<sup>24,38</sup>.

#### **1.9.6 Vacunas**

Para evitar la proliferación de microorganismos en las vacunas, se utiliza tiomersal el cual contiene aproximadamente 50% de Hg, es efectivo cuando se almacenan multidosas de algunas vacunas en viales. Actualmente no hay evidencia de su toxicidad<sup>39</sup>.

#### **1.9.7 Rotura de termómetros u otro instrumento de medida**

La rotura de termómetros u otros instrumentos de medida que contienen Hg representa una fuente de exposición importante. Ya que el Hg se vaporiza rápidamente<sup>39</sup>.

### **1.9.8 Elastómeros de poliuretano**

Los elastómeros de poliuretano se utilizan como adhesivos de alto rendimiento, en pinturas, fibras, componentes de automóvil, en las industrias de la construcción, del calzado, del mueble, así como en suelos de gimnasios, guarderías, parques infantiles. El Hg se utiliza como catalizador para producir elastómeros de poliuretano, dejando gran cantidad de residuos ya que solo el 0.2% se incorpora a la estructura del polímero<sup>21</sup>.

### **1.9.9 Cosméticos y Rituales religiosos**

Algunas cremas y jabones que se utilizan para aclarar la piel contienen Hg, también algunos rituales religiosos lo utilizan<sup>27</sup>.

### **1.10 Genotoxicidad**

La exposición humana a agentes químicos genera cambios en el material genético con posibles consecuencias mutagénicas, carcinogénicas o teratogénicas.

El Hg es un contaminante ambiental altamente peligroso con efectos mutagénicos y teratogénicos reconocidos, los mecanismos mediante los cuales induce tales efectos son muy escasos y controvertidos<sup>41</sup>.

Algunos compuestos de Hg son conocidos como agentes teratogénicos, afectan específicamente el desarrollo normal del sistema nervioso central. Entre esos compuestos el MeHg se transfiere directamente al feto a través de la placenta, mientras que el Hg inorgánico se retiene en el líquido amniótico<sup>40,43-45</sup>.

Se ha descrito que este metal genera estrés oxidante en las células debido a la generación de radicales libres. Estos últimos son agentes químicos altamente reactivos, como las especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden causar peroxidación de lípidos, daño en el ADN, reducción de grupos sulfhídrico, así como alteración de las vías de señalización, y eventualmente, llevar a procesos cancerígenos<sup>46</sup>.

Estas especies químicas transitorias e inestables reaccionan fácilmente con moléculas cercanas liberando energía. Los radicales libres también son responsables de iniciar reacciones auto catalíticas a través de las cuales las proteínas, los lípidos y los hidratos de carbono se convierten en radicales libres, propagando así una reacción en cadena<sup>46</sup>.

Los compuestos de Hg tienen la capacidad de inducir daño celular a través de un aumento de los niveles de ROS, implicadas en los diferentes mecanismos de patogenicidad<sup>46</sup>.

Los ROS puede dar lugar a una amplia variedad de efectos, la acción directa sobre los ácidos nucleicos puede generar mutaciones genéticas, indirectamente inducen, cambios conformacionales en las proteínas responsables de la formación y mantenimiento del ADN, tales como enzimas reparadoras, ADN-polimerasas e incluso proteínas motoras tubulínicas y kinesinas, responsables de la segregación cromosómica y del huso mitótico<sup>46-48</sup>. En la década de los 70, se describió que la tubulina y kinesina, principales proteínas de los microtúbulos, eran blancos para la unión al Hg. Recientemente estas alteraciones se han relacionado con efectos genotóxicos<sup>48-50</sup>.

### **1.11 Biomarcadores**

Para evaluar el riesgo derivado de la exposición a algún toxico, a sus metabolitos o a un xenobiótico, se requiere el manejo de un biomarcador <sup>51</sup>. La palabra biomarcador hace referencia a la respuesta biológica del organismo frente a la agresión de un xenobiótico.

Los marcadores biológicos se clasifican en: biomarcadores de exposición, de efecto o daño y de susceptibilidad. En muchos casos la frontera entre uno y otro tipo es difícil de establecer, pudiéndose traslapar en algunos casos. Son una herramienta útil para evaluar los riesgos de las diferentes exposiciones ambientales, a nivel individual, poblacional o de comunidad, los resultados obtenidos sirven para apoyar o rechazar el diagnóstico de un efecto adverso provocado por estos agentes<sup>52</sup>.

### **1.11.1 Biomarcadores de exposición**

Son compuestos exógenos o metabolitos en el organismo, que indican la exposición a un xenobiótico. Cuantifica la dosis interna de un determinado agente o subproductos de su biotransformación en medios biológicos. Los análisis se realizan en fluidos corporales como sangre, mucosa, orina, aunque también puede realizarse en estructuras donde pueden ser acumulados, como cabello, piel o uñas entre otros<sup>53-54</sup>.

### **1.11.2 Biomarcadores de daño**

Son indicativos de cambios químicos, biológicos, morfológicos, bioquímicos o fisiológicos como resultado de la exposición a xenobióticos. Pueden ser alteraciones en la composición celular sanguínea, modificación de las actividades enzimáticas, aparición de daño en el ADN, incrementos de alguna proteína, o la aparición de anticuerpos específicos contra un xenobiótico o fracciones celulares (núcleo y membrana), pudiendo ser identificados como un reflejo o marca de un agente tóxico. Dentro de este grupo se encuentran los biomarcadores de genotoxicidad tales como las aberraciones cromosómicas (AC), los intercambios de cromátidas hermanas (ICH), los aductos, los micronúcleos (MN) y el ensayo cometa entre algunos otros<sup>53</sup>.

#### **1.11.2.1 Micronúcleos**

Son un biomarcador de daño, utilizado en el estudio de personas ocupacionalmente expuestas a agentes genotóxicos. Los micronúcleos (MN) son evidencias de daño en los cromosomas y representan un marcador de enfermedades crónicas en estado inicial. En seres humanos, cuando su frecuencia es mayor de la conocida como basal, implica que el sujeto puede estar en riesgo de padecer cáncer<sup>34</sup>. Pueden analizarse en diferentes tipos celulares, sin embargo, el ensayo de MN realizado en células de exfoliación del epitelio bucal constituye un método poco invasivo para el monitoreo de poblaciones humanas expuestas a agentes tóxicos<sup>55-57</sup>.

Se reconoce que los MN pueden formarse debido a alteraciones en la mitosis, daño en los mecanismos de reparación del ADN, o como consecuencia de aberraciones cromosómicas<sup>56</sup>.

El origen de los MN puede deberse a la acción de sustancias que causan el rompimiento de los cromosomas (compuestos clastógenos) así como agentes que afectan el huso acromático (aneugénicos)<sup>58</sup>. Siendo el único biomarcador que permite evaluar tanto efectos clastogénicos como aneugénicos. Su análisis se realiza durante la interfase<sup>59</sup>.

Se ha documentado que diferentes condiciones individuales tienen la capacidad de incrementar la frecuencia de MN, entre ellas se pueden mencionar: desnutrición; exposición a diversos fármacos, disolventes y radiaciones; o bien el padecimiento de algún síndrome de inestabilidad cromosómica<sup>57,60</sup>.

La prueba de MN puede realizarse en casi cualquier linaje celular, los mayormente utilizados son los linfocitos, eritrocitos y tejidos del tipo epitelial, incluyendo el oral, el urotelial, el nasal, el pulmonar, el cervical y el bronquial <sup>61,62</sup>, además, de que es una prueba eficiente y estadísticamente significativa, ya que se efectúa un conteo de por lo menos mil células, es muy sencilla de realizar, su análisis suele ser simple y barato en cuanto a tecnología requerida, así como en cuanto a costo económico y laboral<sup>61</sup>. Sin embargo, una de las desventajas del uso de este tipo de biomarcadores es su límite en la caracterización de la naturaleza del daño nuclear inducido, ya que existe una considerable variación intra e interindividual<sup>63</sup>.

La prueba de MN en epitelio oral comenzó a utilizarse en los años ochenta para evaluar el efecto genotóxico en individuos que consumían nueces de areca y que masticaban betel. El primer estudio en este tejido lo realizaron Stich y Rosin en 1984. El ensayo en mucosa bucal se ha utilizado eficazmente en la evaluación del daño genotóxico en casos de exposición aguda a diversos agentes tóxicos los cuales han sido relacionados con el incremento de daños genéticos, envejecimiento acelerado, y algunas enfermedades degenerativas, es eficiente en análisis epidemiológicos, para estudiar el estado nutricional, así como prueba diagnóstica y monitoreo en pacientes con cáncer de la región oral, o bien para conocer los procesos de muerte celular en este tejido<sup>64,65</sup>.

Este linaje celular presenta varias ventajas para su estudio, ya que su obtención es poco invasiva, por lo que, puede ser utilizado en poblaciones vulnerables como niños, ancianos o enfermos, además de ser una técnica sencilla y de bajo costo, que no requiere ningún tipo de cultivo, ni de condiciones de esterilidad<sup>60</sup>.

### **1.11.2.2 Alteraciones nucleares**

El análisis de MN y de anomalías nucleares permite el estudio de daño al ADN, inestabilidad cromosómica, muerte celular y el potencial regenerativo del tejido de la mucosa bucal<sup>66</sup>. El tipo de células que pueden ser observadas son las siguientes:

- Células basales: presentan un núcleo ovalado o circular de gran tamaño por lo que el espacio citoplasmático se ve reducido. Típicamente presentan un tamaño más pequeño que las células diferenciadas<sup>67</sup>.
- Células diferenciadas: son células que presentan un núcleo teñido de manera uniforme, cuya forma es usualmente redonda u ovalada. Se distinguen de las células basales debido a su gran tamaño y por la diferencia del espacio ocupado en su mayoría por el citoplasma en comparación con el núcleo, esto ocurre de manera contraria en células basales<sup>66,67</sup>.
- Puente nuclear: en la célula se observa el núcleo unido por medio de una constricción Feulgen negativo a lo que parece un pequeño núcleo, lo que sugiere la eliminación de material nuclear a través de un puente. El proceso principal para la formación de puentes nucleares aún no se conoce, pero puede estar relacionado con la eliminación de DNA amplificado o debido a algún mecanismo de reparación<sup>68</sup>.
- Células binucleadas: células con dos núcleos. Son un indicio de una probable falla en el proceso de citocinesis seguido de una división celular tardía en la capa basal celular. Se ha demostrado recientemente que la no disyunción cromosómica ocurre en una alta frecuencia en células binucleadas que no completan la citocinesis, a diferencia de aquellas en las que se completa con éxito la división celular. Una alta tasa de este tipo de anomalía nuclear puede relacionarse con individuos portadores de alguna aneuploidía<sup>68</sup>.



- Cariolisis o disolución nuclear: el núcleo es Feulgen negativo, por lo que no se tiñe, se observa como un “núcleo fantasma”. Puede originarse por un proceso de necrosis, relacionado a daño tisular<sup>67,68</sup>. Se sugiere que las células que presentan cariolisis, se derivan directamente de células con cromatina condensada<sup>69</sup>.
- Picnosis o núcleo reducido: se caracteriza por un pequeño núcleo contraído (con un diámetro aproximado de 1/3 a 2/3 del núcleo celular), con una alta densidad de material nuclear que está uniforme e intensamente teñido. Puede representar un mecanismo alternativo a la desintegración nuclear y muerte celular que origina a la cromatina condensada y a las células con cariorrexis<sup>67,68</sup>.
- Cariorrexis o desintegración nuclear: involucra la pérdida de la integridad nuclear. El núcleo se caracteriza por una agregación de cromatina más extensa en comparación con la cromatina condensada. Además, presenta un patrón densamente moteado, que indica una fragmentación que conduce a una eventual desintegración del núcleo. Su origen parte de un proceso de muerte celular programada<sup>67,68</sup>.
- Cromatina condensada: el núcleo presenta un patrón de coloración estriado de forma paralela en el cual el agregado de cromatina se encuentra intensamente teñido<sup>67,68</sup>. Su origen también es apoptótico.

### 1.11.2.3 Electroforesis unicelular alcalina

En 1976 Cook y colaboradores investigaron la estructura nuclear basada en la lisis celular con detergente no iónico y sal de alta molaridad para remover membranas, citoplasma, nucleoplasma y romper nucleosomas. La primera demostración de cometas fue realizada por Östling y Johanson 1984<sup>70</sup>, empleando un pH menor de 10 describiendo la cauda en términos de ADN, años más tarde fue modificada por Singh *et al.* 1988<sup>71</sup>.

En la década pasada, el ensayo cometa o electroforesis unicelular alcalina, se convirtió en uno de los métodos estándar para evaluar daño al ADN, con aplicaciones en genotoxicidad, bio-monitoreo humano, epidemiología molecular y ecotoxicología, así como investigaciones en daño y reparación del ADN, ganando adherencias debido a su simplicidad, sensibilidad, versatilidad, rapidez y economía. La electroforesis en una sola célula es ampliamente usada para la detección y medición del rompimiento de hebras sencillas y dobles del ADN<sup>72,73</sup>.

Es un procedimiento empleado para visualizar y medir rupturas de hebras de ADN en células individuales con ayuda de un microscopio de fluorescencia, las células son inmovilizadas en agarosa y sumergidas en una solución de lisis para remover lípidos y proteínas, las células son expuestas a un campo eléctrico débil, para que los fragmentos se muevan hacia la carga negativa (el ánodo)<sup>74,75</sup>. Los parámetros más importantes son la longitud e intensidad de la fluorescencia de la cauda y fluorescencia de la cabeza<sup>72</sup>.

Las aplicaciones incluyen monitoreo ocupacional por exposición a agentes físicos (p.e. radiación), químicos (p.e. Hg), evaluación de estrés oxidante entre muchas otras<sup>72</sup>.

Esta metodología, puede realizarse con células proliferantes y no proliferantes, en células de tejidos, como son las mucosas oral y nasal; sangre completa, linfocitos de sangre periférica y células germinales, entre otros<sup>75,76</sup>.

Se ha empleado en estudios clínicos para investigar las consecuencias de ciertas condiciones patológicas por exposición terapéutica a agentes químicos, encontrado elevada fragmentación del ADN en sujetos mal nutridos o con infección parasitaria, diabetes, cáncer en vejiga urinaria, aborto y daño tisular localizado. Ampliamente empleado en ensayos de genotoxicidad, estudios de biomonitoreo en humanos, en epidemiología molecular y en ecotoxicología<sup>75</sup>.

Se basa en la visualización microscópica de las imágenes de núcleos celulares, que cuando son dañados tienen la apariencia de un cometa con una cabeza y una cauda brillante y fluorescente y los núcleos que no han sido dañados aparecen intactos, sin cauda. El desplazamiento de los fragmentos de DNA del núcleo puede ser usado como un indicador de daño temprano, lo que permite implementar estrategias de intervención oportunas<sup>77-79</sup>.

El Hg es tóxico para el ser humano, está establecido que produce neurotoxicidad, nefrotoxicidad, y que las poblaciones más susceptibles son las mujeres embarazadas y los niños.

Son pocos los estudios que tratan de relacionar la genotoxicidad con la exposición a Hg, el daño al ADN o la carcinogénesis.

En estos momentos la información sobre la toxicidad del Hg es todavía es controversial, como se muestra en los párrafos siguientes.

Aunque el Hg es poco absorbido a través de la piel y el tracto gastrointestinal, el vapor de Hg se absorbe eficientemente a través del pulmón<sup>80</sup>, permanece en la sangre y atraviesa la barrera hematoencefálica, se elimina muy lentamente, aunque los síntomas y signos típicos de la exposición desaparecen de manera rápida, el Hg persiste en los tejidos del cuerpo durante muchos años. Si se encuentra una concentración de Hg en la orina superior a 0.6 mg/L, las alteraciones del comportamiento neurológico podrían registrarse 20 a 35 años después de la exposición<sup>81</sup>.

Los síntomas del sistema nervioso central se encuentran entre los problemas de salud que con mayor frecuencia se atribuyen a la exposición a Hg en dentistas y asistentes dentales que trabajan con amalgama<sup>19</sup>, ya que están expuestos de manera crónica a bajas concentraciones de vapor de Hg<sup>82</sup>.

La principal fuente de exposición en el caso de enfermeras que no trabajan con amalgamas dentales, son la exposición a derrames de Hg, de vapor de Hg en la atmósfera de trabajo y el mal manejo del equipo médico que contiene este metal<sup>19,82</sup>.

Existen factores que contribuyen a la acumulación de Hg en el cuerpo humano, la ingesta de etanol, la actividad de fumar, y la alimentación rica en pescados y mariscos, con trazas de MeHg<sup>81</sup>.

Para la evaluación de la exposición se utilizan los marcadores de exposición. La sangre y la orina son muestras comunes para evaluar la exposición laboral al Hg, mientras que el cabello se considera el mejor indicador de la exposición ambiental al MeHg<sup>81</sup>.

Se considera que las muestras de orina son el mejor determinante de la carga corporal de la exposición a largo plazo al Hg elemental e inorgánico. Las formas inorgánicas de Hg no se excretan en una cantidad significativa en el cabello del cuero cabelludo, lo que hace que el cabello sea un biomarcador inapropiado de exposición al Hg inorgánico. Los estudios ocupacionales muestran que la exposición reciente al Hg se refleja en la sangre y la orina<sup>80,83</sup>. Las concentraciones totales de Hg en el cabello y la sangre reflejan principalmente la exposición orgánica a Hg (MeHg)<sup>84</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017 hizo del conocimiento público el desarrollo de estrategias para promover la eliminación de dispositivos de medición que contienen Hg, en todo el sistema de salud con la aprobación del Convenio de Minamata sobre el Hg en octubre de 2013.

Para el año de 2020 se pretendía que los termómetros y esfigmomanómetros incluidos en la categoría de dispositivos médicos no electrónicos fueran eliminados del sector salud, con la posibilidad de tener una prórroga hasta el 2030, existiendo la posibilidad de excepción por tiempo indefinido para el caso de productos destinados a la investigación, la calibración de instrumentos y el uso como estándar de referencia<sup>85</sup>.

En algunos países de Asia, América Latina y África, el protocolo para limpiar los derrames de Hg no se sigue, ni se realiza de manera adecuada la disposición final de los residuos. Con frecuencia, dispositivos rotos y obsoletos que contienen Hg, se colocan en un lugar y no existe una ruta de disposición adecuada<sup>85</sup>.

En el Estado de México se realizaron dos estudios en hospitales de tercer nivel, en uno de los estudios se encontró que el personal de salud tiene poco conocimiento sobre los riesgos que implica para la salud humana, el mal manejo de los instrumentos que contienen Hg, y de los residuos que se generan<sup>86</sup>. Se identificaron como las principales fuentes de exposición los esfigmomanómetros y termómetros, además de lámparas fluorescentes, analizadores de sangre, desfibriladores, monitores, marcapasos, bombas y el área de laboratorio donde utilizan sustancias que contienen Hg<sup>86</sup>.

En un segundo estudio participaron 160 personas entre médicos, enfermeras, químicos y personal administrativo, encontrando que se desconocen aspectos relevantes como: la principal vía de exposición, el material y equipo presente en el hospital que contiene este metal, los efectos a la salud, y el destino final de los residuos. Los residuos producto de la ruptura de termómetros y baumanómetros, frecuentemente van a la basura y el personal de limpieza es el encargado de realizar esta actividad<sup>87</sup>.

En la actualidad las evidencias de la genotoxicidad producida por el Hg se encuentran en controversia tanto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como por la Agencia Internacional Para la Investigación del Cáncer (IARC)<sup>88</sup>.

Franchi et al. 1994<sup>89</sup> estudiaron 51 pescadores intoxicados con mariscos en el norte del mar Tirreno, encontrando una correlación entre la frecuencia de MN en linfocitos periféricos y la concentración de Hg en sangre, señalando la presencia de MN como una herramienta útil, para la detección de daño al ADN por este metal.

Amorim et al. 2000<sup>90</sup> estudiaron 98 adultos, del río Tapajós principal afluente del río Amazonas con edades comprendidas entre 15 y 81 años, examinando parámetros citogenéticos en linfocitos periféricos (índice mitótico, poliploidías y rupturas de cromátidas) utilizando Hg capilar como indicador biológico de exposición, encontrando una relación entre la contaminación por MeHg y el daño citogenético en los linfocitos a niveles muy inferiores a 50 µg/g, también registraron disminución del índice mitótico, poliploidía y rupturas cromatídicas.

Rao et al. 2001<sup>91</sup> evaluaron el índice de proliferación (IP), así como la frecuencia de ICH y AC en cultivos tratados con Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 3 concentraciones (1.052, 5.262 y 10.524 µM) con y sin suplementos de vitamina C, encontrando que el HgCl<sub>2</sub> no tiene ningún efecto sobre la cinética del ciclo celular, pero la frecuencia de ICH / célula fue significativamente mayor en una forma dependiente de la dosis al compararlo con el testigo, también indujo mitosis anormales.

Silva-Pereira et al. 2005<sup>92</sup> determinaron los cambios inducidos *in vitro* por diferentes concentraciones (0.1, 1, 10, 100 y 1000 µg/l) de HgCl<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>HgCl, de manera individual y combinada, en linfocitos humanos de 10 donadores sanos. La genotoxicidad se evaluó mediante AC y células poliploides. El índice mitótico se utilizó como medida de citotoxicidad. Se observó un aumento significativo (P <0.05) en la frecuencia relativa de AC y la frecuencia de las células poliploides para todas las concentraciones de CH<sub>3</sub>HgCl individualmente o en combinación con HgCl<sub>2</sub> en comparación con el testigo. El CH<sub>3</sub>HgCl provocó una disminución del índice mitótico (P <0.05) a 100 y 1000 µg/L de manera individual, y a 1, 10, 100 y 1000 µg/L cuando se combinó con HgCl<sub>2</sub>, mostrando un efecto citotóxico sinérgico.

Cebulska-Wasilewska et al. 2005<sup>93</sup> investigaron la genotoxicidad por exposición ocupacional en una empresa productora de cloro en Cracovia Polonia, 25 muestras de sangre de trabajadores expuestos y 50 testigos fueron analizados obteniendo como resultados que la exposición no causó diferencias significativas entre los trabajadores y los testigos en cuanto a ICH, pero si produjo en promedio una longitud de caudas de ADN elevada en el ensayo cometa y en la frecuencia de AC.

Di Pietro et al. 2008<sup>37</sup> evaluaron el ensayo cometa en linfocitos de 44 sujetos con amalgamas y empastes dentales(expuestos) y 24 testigos. La media de superficies restauradas fue de 3.0 y 3.8 en hombres y mujeres, respectivamente. La longitud y el momento de la cauda, así como el porcentaje de ADN, fueron dos veces más elevados en el grupo expuesto que en el testigo, con diferencias estadísticamente significativas.

Soto-Ríos et al. 2010<sup>38</sup>, evaluó la citogenotoxicidad en células uroepiteliales (MN) de mujeres expuestas a Hg en un área minera, encontrando disminución del daño conforme su vivienda se situaba más alejada de la zona minera.

Visalli et al. 2013<sup>94</sup> evaluaron el daño genotóxico en células de mucosa oral de sujetos portadores de restauraciones dentales a base de Hg (amalgamas) empleando el ensayo cometa

y la prueba de MN y anormalidades nucleares como marcadores de muerte celular, encontrando incremento de la frecuencia de MN, y daño detectado a través del ensayo cometa. Concluyendo que los sujetos con materiales de restauración a base de Hg están expuestos a este metal de forma continua y durante largos períodos de tiempo.

Mary et al. 2018<sup>95</sup> empleando la prueba de MN en células de la mucosa oral. El análisis de las alteraciones se realizó en el mismo sujeto antes y después de la restauración dental con amalgamas, siendo el mismo su propio testigo. Las muestras de mucosa se tomaron antes de la intervención y 10 días después de esta. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias de MN al comparar ambas muestras. De igual manera el daño se incrementó conforme se incrementó el número de restauraciones en el individuo

Los antecedentes muestran que el daño al ADN ha sido evaluado en linfocitos humanos, células uro-epiteliales, y células de la mucosa bucal en personas expuestas, así como *in vitro* con diferentes concentraciones de Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Se tiene evidencia de que el Hg es un agente genotóxico, que provoca, aberraciones cromosómicas (rupturas de cromosomas) poliploidías (daño en la división celular y/o el reparto equitativo del material genético) y fragmentación del ADN evidenciado por el ensayo cometa.

Pero de acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) esta evidencia no es concluyente.





## **2 Planteamiento del problema.**

El Hg es considerado por la OMS como uno de los 10 agentes de mayor preocupación por representar una amenaza al ambiente y a la salud de las personas a nivel mundial, ya que en todas sus formas es tóxico para el ser humano. La forma más tóxica es el MeHg que se encuentra en alimentos contaminados. Sin embargo, la forma elemental, también es tóxica ya que se evapora de manera lenta y conforme aumenta la temperatura. Esta última forma se encuentra en amalgamas dentales, lámparas, pilas, termómetros y equipo médico utilizado ampliamente en hospitales.

La ruptura de los termómetros es un suceso diario, las enfermeras son el profesional que con mayor frecuencia se enfrenta a un derrame de Hg, ya que utilizan de manera cotidiana termómetros y esfigmomanómetros, no reciben capacitación, en el manejo de derrames de Hg y acceso a un kit de limpieza adecuado<sup>96</sup>.

No existe una capacitación específica en el manejo de equipos o en el manejo de derrames de Hg para profesionales de la salud y solo el 10% de los servicios de salud tienen kits de limpieza de derrames específicos<sup>96</sup>.

Por otra parte, un estudio de la utilización de la amalgama a nivel mundial concluye que muchos países en desarrollo todavía usan amalgama dental. Desde un punto de vista epidemiológico, muchos países desarrollados como Japón, Estados Unidos y Escandinavia han reducido enormemente la exposición al Hg humano en las últimas décadas, pero los países en desarrollo incluido México, aun utilizan la amalgama<sup>97</sup>.

Además, los profesionales dentales, así como los profesionales de la salud, están expuestos ambientalmente al MeHg a través del consumo de pescado, posiblemente más que la población promedio debido al estado socioeconómico que hace que este grupo sea relevante para el estudio de la exposición crónica a bajas dosis a dos especies de Hg en la población general<sup>84</sup>.

Los estudios en ratones sugieren que el Hg inorgánico se elimina más rápidamente en los machos debido a una mayor acumulación en los riñones, mientras que las neuronas absorben más Hg en las hembras<sup>84</sup>.

La utilización de instrumentos médicos que contienen Hg representa un riesgo, si se considera la ruptura de estos, lo cual forma vapores que puede dañar la salud de las personas que se encuentran en el lugar, de la misma forma el destino final de los residuos son factores de riesgo.

La mayoría de los países de Asia, América Latina y África, no siguen adecuadamente el protocolo para la limpieza de los derrames de Hg<sup>97</sup>.

El personal de salud de los hospitales en Estado de México desconoce el manejo adecuado de los residuos peligrosos derivados del derramamiento accidental de Hg, de tal forma que los derrames exponen a médicos, enfermeras, odontólogos, y usuarios a través de la inhalación de vapores que se desprenden de equipos rotos. Estudios de exposición realizados en odontólogos y enfermeras reflejan que la exposición crónica afecta el sistema nervioso<sup>84</sup>.

En el Estado de México la investigación sobre el Hg es escasa, no se encuentra literatura de estudios locales que haya investigado la exposición al Hg y el daño al ADN en trabajadores del sector salud.

### **Pregunta de investigación**

¿Existe daño genotóxico en enfermeras y odontólogas como profesionales del sector salud por exposición a mercurio?

### 3. Justificación

De manera ocupacional, la vía principal para la incorporación del mercurio al cuerpo humano es por inhalación, la forma elemental e inorgánica ingresan por esa vía llegando al torrente sanguíneo con una eficiencia del 80%<sup>4</sup>.

Los biomarcadores citogenéticos son frecuentemente usados en estudios de poblaciones humanas como parámetros para evaluar el impacto de factores ambientales, ocupacionales y médicos en la estabilidad genética<sup>98</sup>.

El análisis de los MN es una de las pruebas de diagnóstico más comúnmente utilizado para evaluar la exposición a xenobiótico.

La exposición a Hg está relacionada con el incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS), la depleción del glutatión reducido (GSH) y la disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes, por lo cual el Hg provoca afectaciones en el estado redox, alteración en la formación del huso acromático y daños celulares<sup>99</sup>.

El Hg pertenece al grupo de los metales pesados, los cuales no tienen una función conocida en el cuerpo humano, por lo tanto, son dañinos. En la actualidad el ser humano se encuentra expuesto de manera ambiental, ocupacional o accidental a niveles altos de metales pesados, como plomo, mercurio, arsénico, aluminio, cobre, estaño, antimonio, bromo, bismuto y vanadio pudiendo tener en el cuerpo cantidades alarmantes de algunos o de todos ellos<sup>56</sup>.

El Hg elemental está presente en numerosos instrumentos utilizados por los seres humanos como: termómetros, barómetros, interruptores y tubos quirúrgicos especiales, así como amalgamas dentales que forman el 50% de los materiales usados en odontología<sup>16,100</sup>.

Los efectos nocivos del Hg por exposiciones prolongadas son: graves daños neurológicos, acumulación en órganos produciendo insuficiencia renal, daño hepático, problemas

respiratorios, irritación de las mucosas produciendo bronquitis, neumonías, bronquiolitis, en algunos casos provoca el colapso del aparato digestivo, siendo mortal en horas<sup>101</sup>.

El Hg a dosis muy bajas por periodos largos de tiempo produce debilidad, pérdida de peso, diarrea, inflamación de encías, fatiga, sabor metálico, insomnio, indigestión, etc. A dosis altas produce: irritabilidad, alucinaciones, llanto, excitabilidad, depresiones, tristeza, psicosis.

El Hg elemental y sus compuestos son sumamente tóxicos, especialmente para el sistema nervioso en desarrollo, el grado de exposición varía dependiendo de la forma química, la cantidad, la vía de ingreso al cuerpo humano y la vulnerabilidad de la persona expuesta<sup>101</sup>.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica al Hg inorgánico y metálico en el grupo 3, como posible carcinógeno, indicando que la evidencia y los estudios realizados en humanos y animales es inadecuada o insuficiente, para catalogarlo como carcinógeno<sup>88,101,102</sup>.

En los estudios revisados no se observaron porcentajes de cáncer en personas con exposición ocupacional, los tumores cerebrales aumentaron en dentistas y asistentes dentales expuestas a Hg metálico, pero este resultado no se observó en otras poblaciones con similar exposición<sup>100</sup>.

#### **4 Hipótesis**

Existe daño genotóxico en enfermeras y odontólogas como profesionales del sector salud, por exposición a mercurio.



## **5 Objetivos**

### General

Determinar la genotoxicidad por exposición a mercurio en enfermeras y odontólogas como profesionales del sector salud.

### Específicos

1. Determinar la genotoxicidad por exposición a mercurio, mediante la presencia de MN en mucosa bucal.
2. Determinar la presencia de anormalidades nucleares como evidencia de daño celular.





## **6 Diseño Metodológico.**

### **6.1 Diseño de estudio**

Tipo de estudio: Transversal / analítico

Muestreo: Por conveniencia

### **6.2 Universo y muestra**

Enfermeras y odontólogas que trabajan en el sector salud, con 3 años o más de antigüedad, considerando una muestra de 100 profesionales, además de un grupo de referencia para las comparaciones necesarias, en Toluca, Estado de México.

La submuestra fue de:

28 profesionales dedicadas a la enfermería del Hospital Mónica Pretelíni Sáenz

48 profesionales dedicadas a la odontología en el sector salud,

50 profesionales dedicadas a la educación, como grupo de referencia.

### **6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

Inclusión:

- Profesionales del sexo femenino (odontólogas, enfermeras)
- Con 3 años o más de trabajar en el sector salud, en Toluca, Estado de México
- Que acepten colaborar en el proyecto

Exclusión:

- Profesionales que fumen más de 5 cigarrillos a la semana.
- Profesionales expuestas de manera directa a rayos X en los 3 meses inmediatos anteriores.

Eliminación:

Profesionales que durante el estudio:

- Se les diagnostique alguna enfermedad crónico-degenerativa.

#### **6.4 Variables**

Variable independiente:

- Tipo de exposición.
- Tiempo de exposición

Variable dependiente:

- Presencia de Micronúcleos
- Presencia de anomalías nucleares.

Variables intervinientes:

- Edad
- Hábitos alimenticios
- Lugar de residencia
- Lugar de nacimiento
- Exposición a otras sustancias
- Lugar de trabajo
- Tiempo de trabajo
- Material de trabajo
- Equipo de protección

## **6.5 Procedimiento**

Procedimiento logístico para la obtención de la información

1.- El presente proyecto se presentó ante el Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación del Hospital Mónica Pretelini Sáenz.

Se obtuvo la autorización el día 15 de diciembre con vigencia de 12 meses (Anexos 1 y 2).

2.- Para profesoras se visitó el jardín de niños “Licenciado Agustín González”, la escuela primaria “Lic. Francisco Javier Gaxiola” y la “Primaria Carmen Serdán” se dio a conocer el proyecto y se invitó a las docentes a participar, se entregó en la dirección de cada escuela un oficio solicitando el apoyo correspondiente.

3.- Para el caso de las odontólogas, se solicitó autorización para invitar a las docentes y alumnas de posgrado de la Facultad de Odontología, además se invitó a odontólogas de varios consultorios privados.

### **6.5.1 Consentimiento informado**

A todas las invitadas a participar (enfermeras, odontólogas y docentes), se les presentó el proyecto de investigación, se les informó sobre los propósitos y alcances del estudio. A las profesionales interesadas en participar se les entregó un consentimiento, el cual firmaron después de leerlo y se resolvieron todas sus dudas referentes al estudio (Anexos 3 y 4).

### **6.5.2 Encuesta**

A las profesionales que firmaron el consentimiento informado, se les aplicó una encuesta para conocer algunos hábitos personales, determinar algunos factores de confusión y de exclusión del estudio (Anexo 5).

### **6.5.3 Toma de muestras**

#### **6.5.3.1 Muestras de mucosa bucal**

A cada participante se le brindó una botellita de agua, con la cual se enjuagaron la boca tres veces (para remover restos de comida y células muertas), con una cucharilla estéril se realizó un raspado suave de la parte interna de cada mejilla. Con dicho material se realizaron 2 frotis.

### **6.5.4 Pruebas de MN**

#### **Laminillas**

Los frotis realizados se fijaron con metanol-ácido acético 3:1 y se etiquetaron con clave.

#### **Tinción**

Las laminillas se hidrataron colocándolas en cajas Coplin con etanol al 50 % y luego al 20 % secuencialmente, finalmente se lavaron con agua Milli-Q durante 2 min.

Se sumergieron en una caja Coplin que contenía HCl 5 M, durante 30 min y se enjuagaron con agua corriente del grifo durante 3 min. Se incluyó un control negativo (un portaobjetos de muestra en agua Milli-Q durante 30 min en lugar de HCl 5 M con cada lote, para comprobar la eficacia del tratamiento con HCl 5 M.

Las laminillas se secaron a temperatura ambiente y se colocaron en una caja Coplin que contenía reactivo de Schiff durante 180 min. en la oscuridad, a temperatura ambiente.

Transcurrido el tiempo se enjuagaron en agua corriente durante 5 minutos y luego se enjuagaron con agua Milli-Q (agua obtenida con el sistema de flujo elevado, Merck), se dio un contraste con verde brillante (Sigma, L5382) al 0,2 % durante 20-30 s y se enjuagaron con agua Milli-Q, después de lo cual se sumergieron durante 2 segundos en una caja Coplin que contenía etanol al 100%.

Las laminillas se dejaron secar en una charola durante 20 minutos. Se examinaron las laminillas a 100 y 400 aumentos para evaluar la eficacia de la tinción y la densidad de las células. Después de la revisión, las laminillas se colocaron sobre papel seda y se les aplicaron 2 gotas de resina Entellan, (Sigma 107971), cubriéndolas con un cubreobjetos y realizando presión sobre éste, suficiente para eliminar burbujas de aire y exceso de resina.

Se colocaron en una charola en la campana de extracción por 10 horas, hasta que la resina secó completamente, se guardaron en una caja para preparaciones a temperatura ambiente, hasta su observación.

La observación se realizó contabilizando 1500 células por laminilla, registrando el número de células normales, número de células con alteraciones, número de anomalías nucleares (AN), (células binucleadas, células con cariorrexis, cariólisis, núcleos picnóticos, cromatina condensada) y número de micronúcleos por célula.

## **6.6 Recolección de datos**

Encuestas

## **6.7 Análisis de datos**

Se consideraron poblaciones de 3 grupos: odontólogas, enfermeras y profesoras. Se realizó el conteo de 7 distintas alteraciones: Micronúcleos (MN), Células Binucleadas (BN), Cariorrexis (CR), Núcleo picnótico (NP), Núcleo lobulado (NL), Cariólisis (CL), cromatina condensada (CC).

Se consideraron proporciones de alteraciones sobre el conteo total de células por 1000.

Tomando estas proporciones se realizaron pruebas estadísticas para determinar si las muestras obtenidas de los 3 grupos presentaron una distribución normal. Al no presentar este

comportamiento para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis (no paramétrica)

## **6.8 Aspectos éticos**

La presente investigación cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. 64<sup>a</sup> asamblea general de octubre 2013.

En el Artículo 7 de este documento se establece que la “la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales”

La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

En apego al Artículo 9, se protegió a las personas que participaron en la investigación velando por su integridad, salud, intimidad, y dignidad, resguardando su información, personal en calidad de confidencialidad.

La participación fue voluntaria en todos los casos y cada individuo recibió la información adecuada del proyecto de investigación y de su colaboración en el mismo, de acuerdo con el Artículo 26.

Todas las dudas sobre los objetos, métodos, disposición de las muestras, beneficios calculados, entre otros fueron aclarados por el investigador, hasta asegurar el completo entendimiento de la información.

Así mismo se cumplieron las leyes y reglamentos vigentes en México, destacando las consideraciones estipuladas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud.

De acuerdo con el Artículo 17, la presente investigación fue considerada con “riesgo mínimo” ya que involucró la obtención de tejido epitelial del interior de ambas mejillas y obtención de un gramo de cabello.

Cada participante firmó un escrito de consentimiento informado, conforme está establecido en el Artículo 37, dos testigos firmaron el consentimiento informado que contenía los requisitos enunciados en el Artículo 22.

En todo momento se cuidó la integridad de los investigadores y los participantes implementando las medidas adecuadas de seguridad en el laboratorio.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital Mónica Pretelini Sáenz

Comité de Ética en Investigación

CONBIOETICA-15-CEI-005-20170615 (Anexo 1)

Comité de Investigación

No registro Cofepris: 13CI15106068 (Anexo 2)

Con vigencia de un año a partir de 15 de diciembre de 2020





## 7 Resultados

### 7.1 Artículo aceptado

#### 7.1.1 Título del artículo aceptado

Genotoxicity of mercury and its derivatives demonstrated in vitro and in vivo in human populations studies. Systematic review

#### 7.1.2 Página frontal del manuscrito



Systematic Review

### Genotoxicity of Mercury and Its Derivatives Demonstrated In Vitro and In Vivo in Human Populations Studies. Systematic Review

Juana Sánchez-Alarcón <sup>1,2</sup>, Mirta Milić <sup>3</sup>, Lilia Patricia Bustamante-Montes <sup>4</sup>, Keila Isaac-Olivé <sup>5</sup>, Rafael Valencia-Quintana <sup>2</sup> and Ninfa Ramírez-Durán <sup>5,\*</sup>



**Citation:** Sánchez-Alarcón, J.; Milić, M.; Bustamante-Montes, L.P.; Isaac-Olivé, K.; Valencia-Quintana, R.; Ramírez-Durán, N. Genotoxicity of Mercury and Its Derivatives Demonstrated In Vitro and In Vivo in Human Populations Studies. *Systematic Review, Toxics* **2021**, *9*, 326. <https://doi.org/10.3390/toxics9120326>

Academic Editors: Laura Marzali and Laura Fantozzi

Received: 29 October 2021  
Accepted: 23 November 2021  
Published: 1 December 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Doctorado en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Conducta, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca 50180, Estado de México, Mexico; xcarethava@hotmail.com
  - <sup>2</sup> Cuerpo Académico Ambiente y Genética UATLX-CA-223, Laboratorio "Rafael Villalobos-Pietrini" de Toxicología Genómica y Química Ambiental, Facultad de Agrobiología, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Santa María Acuítlapilco 90120, Tlaxcala, Mexico; prvq2004@yahoo.com.mx
  - <sup>3</sup> Mutagenesis Unit, Institute for Medical Research and Occupational Health, 10000 Zagreb, Croatia; mmilic@imi.hr or mirtamil@gmail.com
  - <sup>4</sup> Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara 451293, Jalisco, Mexico; patricia.bustamante@edu.uag.mx
  - <sup>5</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca 50180, Estado de México, Mexico; kisaaco@uaemex.mx
- \* Correspondence: nramirez@uaemex.mx; Tel.: +52-72-2337-3619

**Abstract:** Beside partial coverage in three reviews so far (1994, 2009, 2019), there is no review on genotoxic studies dealing with mercury (Hg) and human exposure using the most usual genotoxic assays: sister chromatid exchanges (SCE), chromosomal aberrations (CA), cytochalasin B blocked micronucleus assay (CBMN), and single-cell gel electrophoresis (SCGE or alkaline comet assay). Fifty years from the first Hg genotoxicity study and with the Minamata Convention in force, the genotoxic potential of Hg and its derivatives is still controversial. Considering these antecedents, we present this first systematic literature overview of genotoxic studies dealing with Hg and human exposure that used the standard genotoxic assays. To date, there is not sufficient evidence for Hg human carcinogen classification, so the new data collections can be of great help. A review was made of the studies available (those published before the end of October 2021 on PubMed or Web of Science in English or Spanish language) in the scientific literature dealing with genotoxic assays and human sample exposure *ex vivo*, *in vivo*, and *in vitro*. Results from a total of 66 articles selected are presented. Organic (o)Hg compounds were more toxic than inorganic and/or elemental ones, without ruling out that all represent a risk. The most studied inorganic (i)Hg compounds in populations exposed accidentally, occupationally, or iatrogenically, and/or in human cells, were Hg chloride and Hg nitrate and of the organic compounds, were methylmercury, thimerosal, methylmercury chloride, phenylmercuric acetate, and methylmercury hydroxide.

**Keywords:** comet assay; chromosomal aberrations; sister chromatid exchange; micronucleus assay

#### 1. Introduction

Mercury (Hg) is a highly dangerous environmental pollutant, and many studies have evaluated the activity of Hg compounds in different test systems with a wide variety of biomarkers. Nevertheless, one that is striking is its possible genotoxic effect in human populations, even at low concentrations [1–6]. Some studies recognized mutagenic and teratogenic effects and reported that it can also induce cancer, with very scarce and controversial information about the mechanisms by which it induces such effects [7,8].

Hg can be found in air, water, and soil. Environmental Hg pollution is caused by natural phenomena (erosion, volcanic eruptions) and anthropogenic activities (metal smelt-

### 7.1.3 Carta de aceptación



### 7.1.4 Resumen

Abstract:

Beside partial coverage in three reviews so far (1994, 2009, 2019), there is no review on genotoxic studies dealing with mercury (Hg) and human exposure using the most usual genotoxic assays: sister chromatid exchanges (SCE), chromosomal aberrations (CA), cytochalasin B blocked micronucleus assay (CBMN), and single-cell gel electrophoresis (SCGE or alkaline comet assay). Fifty years from the first Hg genotoxicity study and with the Minamata Convention in force, the genotoxic potential of Hg and its derivatives is still controversial. Considering these antecedents, we present this first systematic literature overview of genotoxic studies dealing with Hg and human exposure that used the standard genotoxic assays. To date, there is not sufficient evidence for Hg human carcinogen classification, so the new data collections can be of great help. A review was made of the studies available (those published before the end of October 2021 on PubMed or Web of Science in English or Spanish language) in the scientific literature dealing with genotoxic

assays and human sample exposure *ex vivo*, *in vivo*, and *in vitro*. Results from a total of 66 articles selected are presented. Organic (o)Hg compounds were more toxic than inorganic and/or elemental ones, without ruling out that all represent a risk. The most studied inorganic (i)Hg compounds in populations exposed accidentally, occupationally, or iatrogenically, and/or in human cells, were Hg chloride and Hg nitrate and of the organic compounds, were methylmercury, thimerosal, methylmercury chloride, phenylmercuric acetate, and methylmercury hydroxide.

Keywords: comet assay; chromosomal aberrations; sister chromatid exchange;  
micronucleus assay

## 7.2 Artículo enviado

### 7.2.1 Título del artículo enviado

“Presencia de micronúcleos y anormalidades nucleares en células de la mucosa bucal de mujeres profesionales del sector salud”

### 7.2.2 Carta de envío y/o recepción del artículo

8/11/22, 22:40

Correo: Ninfa Ramirez - Outlook

[biomedica] Envío recibido

Revista Biomédica via Biomédica <notificaciones@biteca.online>

Mar 08/11/2022 10:37 PM

Para: Ninfa Ramírez-Durán <ninfard@hotmail.com>

Ninfa Ramírez-Durán: Gracias por enviarnos su manuscrito "Presencia de micronúcleos y anormalidades nucleares en células de la mucosa bucal de mujeres profesionales del sector salud: Anormalidades nucleares in health professionals " a Biomédica.

El Comité Editorial de Biomédica le recuerda completar los requisitos para la remisión de su manuscrito de manera digital así:

1. Los manuscritos y los evaluadores sugeridos se deben enviar a través del sistema en línea disponible en: [www.revistabiomedica.org](http://www.revistabiomedica.org)

2. Cada autor del manuscrito debe enviar desde su correo electrónico personal, la carta de remisión firmada y escaneada y el formato de conflicto de interés diligenciado (descargar en instrucciones para los autores).

- La carta debe mencionar que todos los autores conocen el manuscrito y están de acuerdo con él y que no ha sido publicado ni sometido a publicación simultánea en otra revista.

- Biomédica acoge las recomendaciones del ICMJE y adopta el formato de declaración de potenciales conflictos de intereses, el cual debe ser diligenciado individualmente por cada uno de los autores del manuscrito y enviado junto con la carta de remisión. El formulario electrónico está disponible en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

El correo para el envío de documentos es: [biomedica@ins.gov.co](mailto:biomedica@ins.gov.co)

Atentamente,

Gracias al sistema de gestión de revistas online que usamos podrá seguir su progreso a través del proceso editorial identificándose en el sitio web de la revista: URL del manuscrito: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/authorDashboard/submission/6780> Nombre de usuaría/o: 69ninfard69 Si tiene cualquier pregunta no dude en contactar con nosotros/as. Gracias por tener en cuenta esta revista para difundir su trabajo. Revista Biomédica

### 7.2.3 Resumen

**Introducción:** Profesionales de la salud (enfermeras y odontólogas) se encuentran expuestos a vapores de mercurio al estar en contacto con termómetros rotos o al manipular la amalgama, contribuyendo a la aparición de síntomas como anorexia irritabilidad, falta de atención o memoria. La genotoxicidad del mercurio está relacionada con su capacidad para producir aberraciones cromosómicas, intercambios de cromátidas hermanas, micronúcleos y fragmentación del ADN.

**Objetivo:** Describir la frecuencia de micronúcleos (MN) y anormalidades nucleares (AN) en tres grupos de mujeres mexicanas expuestas y no expuestas ocupacionalmente a mercurio.

**Material y métodos:** El proyecto se explicó a las interesadas en participar, después de firmar el consentimiento, se les tomó una muestra del interior de cada mejilla, realizando un frotis de cada muestra, las laminillas obtenidas, se tiñeron y se leyeron 3000 células al microscopio anotando la cantidad de micronúcleos (MN) y de anormalidades nucleares (AN) por cada persona.

**Resultados:** El estudio incluyó a profesionales del sector salud: 28 enfermeras, 48 odontólogas, 50 profesoras como grupo no expuesto, al evaluar la presencia de MN y AN en mucosa bucal, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para micronúcleos (MN)  $P \leq 0.001^*$  y AN de cariorrexis (CR)  $P \leq 0.0004^*$ , las otras AN: células binucleadas (BN), cromatina condensada (CC), núcleo picnótico (NP), cariólisis (CL) y núcleo lobulado (NL) no mostraron diferencias entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto.

**Conclusiones:** Este proyecto conforma una primera aproximación al estudio de genotoxicidad por exposición a mercurio en profesionales del sector salud, se necesitan más estudios para lograr emitir un dictamen adecuado.

**Palabras clave:** Exposición ocupacional, mercurio, micronúcleos, cariorrexis, cariólisis, núcleo picnótico, cromatina condensada, células binucleadas.

## 7.2.4 Divulgación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
FACULTAD DE AGROBIOLOGÍA  
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA



Otorga el presente:

# RECONOCIMIENTO

A: M en CA. JUANA SÁNCHEZ ALARCÓN

Por su aporte como ponente, en la conferencia denominada "**Genotoxicidad por exposición a mercurio en población humana**", en el marco del 38° aniversario de la Facultad de Agrobiología.

ATENTAMENTE  
"Por la Cultura a la Justicia Social"  
Ixtacuixtla, Tlax., a 28 de septiembre de 2021.



MPA. JESÚS ARAGÓN HERNÁNDEZ  
Director



MTRO. SAÚL MENDIETA MENDIETA  
Coordinador



400c-RG-22

LA ESCUELA PRIMARIA "LIC. FRANCISCO JAVIER GAXIOLA"

TURNO VESPERTINO - C.C.T. 15EPR2588A

OTORGA EL PRESENTE

# RECONOCIMIENTO

A: MCA. JUANA SÁNCHEZ ALARCON

Por su valioso apoyo e impartir la plática a nuestro colectivo docente en nuestra institución educativa

"GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A MERCURIO"

*"Siempre hay que encontrar el tiempo para agradecer a las personas que dejan huella en nuestras vida"*

ATENTAMENTE  
  
MTRA. MARICELA DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ  
DIRECTORA ESCOLAR  
ESUELA PRIMARIA "LIC. FRANCISCO JAVIER GAXIOLA"  
C.C.T. 15EPR2588A  
TURNO VESPERTINO  
CDL. SEMANARIO  
TOLUCA, MÉXICO

Toluca, México; a 29 de Abril de 2022.

LA ESCUELA PRIMARIA "LIC. FRANCISCO JAVIER GAXIOLA"

TURNO MATUTINO - C.C.T. 15EPR2540H

OTORGA EL PRESENTE

# RECONOCIMIENTO

A: MCA. JUANA SÁNCHEZ ALARCON

Por su valioso apoyo e impartir la plática a nuestro colectivo docente en nuestra institución educativa

"GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A MERCURIO"

*"Siempre hay que encontrar el tiempo para agradecer a las personas que dejan huella en nuestras vida"*

ATENTAMENTE  
  
MTRA. MARICELA DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ  
DIRECTORA ESCOLAR  
ESUELA PRIMARIA "LIC. FRANCISCO JAVIER GAXIOLA"  
C.C.T. 15EPR2540H  
TURNO MATUTINO  
CDL. SEMANARIO  
TOLUCA, MÉXICO

Toluca, México; a 29 de Abril de 2022.





## 8 Discusión general

Por sus características especiales, el Hg ha sido muy utilizado en los ámbitos, industriales, médicos, cosmética, etc. En el momento en que se evidencian sus daños al sistema nervioso central, por exposición aguda se despierta la preocupación por sus posibles efectos a largo plazo por exposición crónica. Con base en la información encontrada hasta el momento, la IARC lo considera como posible carcinógeno.

Profesiones como la enfermería y la odontología son actividades laborales que de manera cotidiana propician el contacto con este metal, debido al contacto con instrumentos que utilizan este metal para su funcionamiento en el caso de las enfermeras y con la manipulación de amalgamas en el caso de las odontólogas. A pesar de que se ha regulado y disminuido la utilización de este tipo de instrumentos y equipos, por el establecimiento de diferentes convenios, como el de Minamata en el cual México colabora desde el año 2010, en donde se promueve que los materiales como termómetros, esfignomanómetros, entre otros, a base de HG sean cambiados para instrumentos digitales en el área de trabajo específicamente, en los hospitales. Para el caso de los profesionales de la odontología, las amalgamas dentales a base de mercurio se han retirado del mercado siendo sustituidas por diferentes resinas.

La exposición crónica a este metal representa un riesgo, si consideramos que la presencia de Hg en espacios cerrados puede mantenerse por tiempo indeterminado.

La prueba de micronúcleos ha resultado muy útil para evaluar riesgo de daño genético en poblaciones. El incremento de su frecuencia está relacionado con diferentes tipos de cáncer, incluyendo el oral.

Los MN pueden estar formados por fragmentos de cromosomas o cromosomas completos, que se retrasan en anafase durante la división nuclear. Diversos estudios han demostrado la correlación de la frecuencia de micronúcleos y daño genotóxico, además de ser muy poco invasivo.



## **9 Conclusiones generales**

Son necesarios estudios en donde se pueda correlacionar los niveles de Hg en muestras biológicas sobre todo en mucosa bucal, para que directamente se pueda relacionar con la exposición crónica a Hg. Además de estudios relacionados con el riesgo laboral.



## 10 Bibliohemerografía utilizada

1. López-Tejedor, I., Sierra, M.J., Rodríguez, J., Millán, R. Estudio de la Absorción y Distribución del Mercurio en Nerium Oleander L. en la Ribera del Río Valdeazogues (Estación de Chillón -Almadén). Informes técnicos Ciemat. Editorial CIEMAT 2010 pp.41, Madrid (España).
2. Matsuyama, A., Yano, S., Taninaka, T., Kindaichi, M., Sonoda, I., Tada, A., Akagi, H. Chemical characteristics of dissolved mercury in the pore water of Minamata Bay sediments. *Mar Pollut Bull.* 2018; 129(2): 503-511. doi: 10.1016/j.marpolbul.2017.10.021.
3. OMS. El mercurio y la salud. 2017 <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health> Consulta el 15/09/2019.
4. Ramírez, A.V. Intoxicación ocupacional por mercurio. *Anales de la Facultad de Medicina* 2008; 69(1): 46-51.
5. Orr, S.E., Bridges, C.C. Chronic kidney disease and exposure to nephrotoxic metals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1039. doi: 10.3390/ijms18051039.
6. Ruelas-Inzunza, J., Páez-Osuna, F., Ruiz-Fernández, A.C., Zamora-Arellano, N. Health risk associated to dietary intake of mercury in selected Coastal Areas of Mexico. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011; 86: 180-188. doi: 10.1007/s00128-011-0189-z.
7. de la Rosa, D.A., Volke-Sepulveda, T., Solorzano, G., Green, C., Tordon, R., Beauchamp, S.. Survey of atmospheric total gaseous mercury in Mexico. *Atmos Environ.* 2004; 38: 4839-4846.
8. Li, W.C., Tse, H.F. Health risk and significance of mercury in the environment. *Environ Sci Pollut Res.* 2015; 22: 192-201. doi: 10.1007/s11356-014-3544-x.
9. Yarto, M., Gavilán, A., Castro, J. La Contaminación por Mercurio en México *Gaceta Ecológica, Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales.* México, 2004; 72: 21-34.
10. Martínez Arroyo, A., Páramo Figueroa, V.H., Gavilán García, A., Martínez Cordero, M.A., Ramírez Muñoz, T. Generar Información Cualitativa y Cuantitativa de las Fuentes Minero-Metalúrgicas en México. Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC) 2017.

11. Weinberg, J. Introducción a la Contaminación por Mercurio para las ONG. Red Internacional de Eliminación de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (IPEN) 2010; 166.
12. CCA. Informe sobre el mercado del mercurio en México. Comisión para la Cooperación Ambiental, Montreal. 2011.
13. Uram, E., Bischofer, B.P., Hagermann, S. Market Analysis of Some Mercury-Containing Products and Their Mercury-Free Alternatives in Selected Regions; Gesellschaft für Anlagenund Reaktorsicherheit: Brunswick, Alemania, Marzo, 2010; pp. 1-140.
14. Holmes, P., James, K.A., Levy, L.S. Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Sci Total Environ.* 2009; 408(2): 171-182. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.09.043.
15. Clarkson, T.W., Magos, L., Myers, G.J. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med.* 2003; 349(18): 1731-1737. doi: 10.1056/NEJMra022471.
16. ATSDR. Toxicological Profile for Mercury, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999, Atlanta, Georgia.
17. Sweet, L.I., Zelikoff, J.T. Toxicology and immunotoxicology of mercury: a comparative review in fish and humans. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2001; 4(2): 161-205. doi: 10.1080/109374001300339809.
18. Hospitales que curan el planeta, informes de trabajo de los miembros de la Red Global de Hospitales Verdes y Saludables en América Latina. 2019.
19. Aaseth, J., Hilt, B., Bjørklund, G. Mercury exposure and health impacts in dental personnel. *Environ Res.* 2018; 164: 65-69. doi: 10.1016/j.envres.2018.02.019.
20. Environmental Protection Agency. Background Information on Mercury Sources and Regulation. Great Lakes National Program Office, U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). Chicago, IL, USEPA 1998.
21. European Commission, Directorate-General Environment. Options for reducing mercury use in products and applications and the fate of mercury already circulating in society. Final Report 2008. Disponible en URL: [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/study\\_report2008.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/study_report2008.pdf).

22. Calderón, J., Navarro, M.E., Jimenez-Capdeville, M.E., Santos-Diaz, M.A., Golden, A., Rodriguez-Leyva, I., Borja-Aburto, V., Díaz-Barriga, F. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res.* 2001; 85(2): 69-76. doi: 10.1006/enrs.2000.4106.
  
23. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2009. Disponible en URL: [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores\\_Limite/LEP2009%20.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/LEP2009%20.pdf).
  
24. Llorente, M., Lozano, R., López-Colon, J. Determinación de elementos traza en cabello de población infantil y relación entre los niveles de mercurio y el consumo de pescado (posgrado). España: Universidad Complutense de Madrid: 2012. 300 pp.
  
25. AMAP/UNEP. Technical Background Report to the Global Atmospheric Mercury Assessment. Arctic Monitoring and Assessment Programme/UNEP Chemicals Branch 2008. Disponible en URL: [http://www.chem.unep.ch/mercury/Atmospheric\\_Emissions/Technical\\_background\\_report.pdf](http://www.chem.unep.ch/mercury/Atmospheric_Emissions/Technical_background_report.pdf).
  
26. Li, P., Feng, X.B., Qiu, G.L., Shang, L.H., Li, Z.G. Mercury pollution in Asia: a review of the contaminated sites. *J Hazard Mater.* 2009; 168(2-3): 591-601. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.03.031.
  
27. WHO, UNEP. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. WHO 2008 Aug.; <http://www.chem.unep.ch/mercury/IdentifyingPopnatRiskExposuretoMercuryFinalAugust08.pdf>.
  
28. Mergler, D., Anderson, H.A., Chan, L.H., Mahaffey, K.R., Murray, M., Sakamoto, M., Stern, A.H. Panel on Health Risks and Toxicological Effects of Methylmercury. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio.* 2007; 36(1): 3-11. doi: 10.1579/0044-7447(2007)36[3:meahei]2.0.co;2.
  
29. Watras, C.J., Back, R.C., Halvorsen, S., Hudson, R.J., Morrison, K.A., Wente, S.P. Bioaccumulation of mercury in pelagic freshwater food webs. *Sci Total Environ.* 1998; 219(2-3): 183-208. doi: 10.1016/s0048-9697(98)00228-9.
  
30. Sunderland, E.M., Mason, R.P. Human impacts on open ocean mercury concentrations. *Glob. Biogeochem. Cycles* 2007; 21;(4): 1.15GB4022. <https://doi.org/10.1029/2006GB002876>.
  
31. Batrakova, N., Travnikov, O., Rozovskaya, O. Chemical and physical transformations of mercury in the ocean: a review. *Ocean Sci.* 2014; 10: 1047-1063. [https://doi.org/10.1016/S0025-326X\(99\)00187-310.5194/os-10-1047-2014](https://doi.org/10.1016/S0025-326X(99)00187-310.5194/os-10-1047-2014).

32. USDA Foreign Agricultural Service. Netherlands Fishery Products EU Fishery Marketing Report. 2008 Jun 5. Report No.: NL8009. Disponible en URL: <http://www.fas.usda.gov/gainfiles/200904/146347761.pdf>.
33. Boening, D.W. Ecological effects, transport, and fate of mercury: a general review. *Chemosphere*. 2000; 40(12): 1335-1351. doi: 10.1016/s0045-6535(99)00283-0.
34. Sunderland, E.M., Krabbenhoft, D.P., Moreau, J.W., Strode, S.A., Landing, W.M. Mercury sources, distribution, and bioavailability in the North Pacific Ocean: insights from data and models. *Glob. Biogeochem. Cycles* 2009; 23: 1-14. <https://doi.org/10.1029/2008GB003425>.
35. Chiu, K.H., Mok, H.K. Study on the accumulation of heavy metals in shallow-water and deep-sea hagfishes. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2011; 60(4) :643-653. doi: 10.1007/s00244-010-9572-8.
36. United Nations Environment Programme (UNEP). Global Mercury Assessment. UNEP Chemicals Mercury Programme 2002. Disponible en URL: <http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/GMA-report-TOC.htm>.
37. Di Pietro, A., Visalli, G., La Maestra, S., Micale, R., Baluce, B., Matarese, G., Cingano, L., Scoglio, M.E. Biomonitoring of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of subjects with dental restorative fillings. *Mutat Res*. 2008; 650(2): 115-122. doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.10.023.
38. Soto-Ríos, M.L., Rothenberg, S., Gonsebatt, M.E., Talavera-Mendoza, O. Cytogenotoxicity in uroepithelial cells of women exposed to mercury in a mining area. *Occup Environ Med*. 2010; 67(9): 620-624. doi: 10.1136/oem.2009.047928.
39. OMS. El tiorosal y las vacunas. Jun 2006. Disponible en URL: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/questions/es/print.htm](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/es/print.htm).
40. Young, H.A., Geier, D.A., Geier, M.R. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci*. 2008; 271(1-2): 110-118. doi: 10.1016/j.jns.2008.04.002.
41. Tchounwou, P.B., Ayensu, W.K., Ninashvili, N., Sutton, D. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol*. 2003; 18(3):149-75. doi: 10.1002/tox.10116.
42. Tchounwou, P.B., Ayensu, W.K., Ninashvili, N., Sutton, D. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol*. 2003; 18(3):149-75. doi: 10.1002/tox.10116.



43. Prati, M., Gornati, R., Boracchi, P., Biganzoli, E., Fortaner, S., Pietra, R., Sabbioni, E., Bernardini, G. A comparative study of the toxicity of mercury dichloride and methylmercury, assayed by the Frog Embryo Teratogenesis Assay--Xenopus (FETAX). *Altern Lab Anim.* 2002; 30(1): 23-32. doi: 10.1177/026119290203000104.
44. Counter, S.A., Buchanan, L.H. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 198(2): 209-230. doi: 10.1016/j.taap.2003.11.032.
45. Davidson, P.W., Myers, G.J., Weiss, B. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics.* 2004; 113(4 Suppl): 1023-1029. PMID: 15060195.
46. Halliwell, B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J.* 2007; 401(1): 1-11. doi: 10.1042/BJ20061131.
47. Cebulska-Wasilewska, A., Panek, A., Zabiński, Z., Moszczyński, P., Au, W.W. Occupational exposure to mercury vapour on genotoxicity and DNA repair. *Mutat Res.* 2005; 586(2): 102-114. doi: 10.1016/j.mrgentox.2005.06.009.
48. Stoiber, T., Bonacker, D., Böhm, K.J., Bolt, H.M., Their, R., Degen, G.H., Unger, E. Disturbed microtubule function and induction of micronuclei by chelate complexes of mercury(II). *Mutat Res.* 2004; 563(2): 97-106. doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.06.009.
49. Their, R., Bonacker, D., Stoiber, T., Böhm, K.J., Wang, M., Unger, E., Bolt, H.M., Degen, G. Interaction of metal salts with cytoskeletal motor protein systems. *Toxicol Lett.* 2003; 140-141: 75-81. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00502-7.
50. Bonacker, D., Stoiber, T., Wang, M., Böhm, K.J., Prots, I., Unger, E., Their, R., Bolt, H.M., Degen, G.H. Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function. *Arch Toxicol.* 2004; 78(10): 575-583. doi: 10.1007/s00204-004-0578-8.
51. Ramírez, J.A., Lacasaña, M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Prev. Riesgos Labor.* 2001; 4(2): 67-75.
52. Martínez-Valenzuela, C., Gómez-Arroyo, S. Riesgo Genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas, *Rev. Int. Contam. Ambient.* 2007; 23 (4) 185-200.
53. Ramírez, A. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. *An. Fac. Med. Lima.* 2006; 67(1) 49-58.
54. Crespo-López, M.E., Macêdo, G.L., Pereira, S.I., Arrifano, G.P., Picanço-Diniz, D.L., do Nascimento, J.L., Herculano, A.M. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2009 Oct;60(4):212-20. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.011.

55. Bonassi, S., Ugolini, D., Kirsch-Volders, M., Strömberg, U., Vermeulen, R., Tucker, J.D. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future prospectives. *Environ Mol Mutagen.* 2005;45(2-3):258-70. doi: 10.1002/em.20115.
56. Bonassi, S., Biasotti, B., Kirsch-Volders, M., Knasmueller, S., Zeiger, E., Burgaz, S., Bolognesi, C., Holland, N., Thomas, P., Fenech, M. HUMNXL Project Consortium. State of the art survey of the buccal micronucleus assay--a first stage in the HUMN(XL) project initiative. *Mutagenesis.* 2009; 24(4): 295-302. doi: 10.1093/mutage/geb019.
57. Bonassi, S., Coskun, E., Ceppi, M., Lando, C., Bolognesi, C., Burgaz, S., Holland, N., Kirsh-Volders, M., Knasmueller, S., Zeiger, E., Carnesoltas, D., Cavallo, D., da Silva, J., de Andrade, V.M., Demircigil, G.C., Domínguez Odio, A., Donmez-Altuntas, H., Gattas, G., Giri, A., Giri, S., Gómez-Meda, B., Gómez-Arroyo, S., Hadjidekova, V., Haveric, A., Kamboj, M., Kurteshi, K., Martino-Roth, M.G., Montero Montoya, R., Nersesyanyan, A., Pastor-Benito, S., Favero Salvadori, D.M., Shaposhnikova, A., Stopper, H., Thomas, P., Torres-Bugarín, O., Yadav, A.S., Zúñiga González, G., Fenech, M. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res.* 2011;728(3):88-97. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.06.005.
58. Bortoli, G.M., Azevedo, M.B., Silva, L.B. Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soybean growers. *Mutat Res.* 2009;675(1-2):1-4. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.01.001.
59. Pastor, S., Creus, A., Parrón, T., Cebulska-Wasilewska, A., Siffel, C., Piperakis, S., Marcos, R. Biomonitoring of four European populations occupationally exposed to pesticides: use of micronuclei as biomarkers. *Mutagenesis.* 2003;18(3):249-58. doi: 10.1093/mutage/18.3.249.
60. Agarwal, M., Sunitha, J., Dawar, G., Singh, N. Micronuclei assay of exfoliated oral mucosal cells: a review. *Ann Dent Spec.*2014; 2(2): 47-50.
61. Alexandrescu, I., Havârneanu, D., Popa, D. New approaches in biomonitoring human populations exposed to genotoxic agents: epithelial cell micronucleus assay. *J. Prev. Med.* 2006; 14 (3-4): 57-65.
62. Kashyap, B., Reddy, P.S. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: means to assess the nuclear abnormalities in different diseases. *J. Cancer Res. Therap.* 2012; 8(2): 184-191.
63. Castro, R., Ramírez, V., Cuenca, P. Micronuclei and other nuclear abnormalities in the oral epithelium of female workers exposed to pesticides. *Rev. Biol. Trop.* 2004; 52(3): 611-621.
64. Matheus-Lobo, T., Bolaños, A. Ensayo de micronúcleos: biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. *Salus*, 2014; 18(2): 18-26.

65. Harshvardhan, S., Alka, D., Mohan, K. Micronucleus as potential biomarker of oral carcinogenesis. *Indian Journal of Dental Advancements*, 2010; 2(2): 197-202.
66. Kausar, A., Giri, S., Roy, P., Giri, A. Changes in buccal micronucleus cytome parameters associated with smokeless tobacco and pesticide exposure among female tea garden workers of Assam, India. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2-3):169-75. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.007.
67. Bolognesi, C., Fenech M. (2013). Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells. En: Dhawan, A., Bajpayee M. (Eds.), ***Genotoxicity assessment: Methods and protocols***. Methods in Molecular Biology, Springer Science, USA, pp. 191-207.
68. Harshvardhan, S., Alka, D., Mohan, K. (2010). Micronucleus as potential biomarker of oral carcinogenesis. *Indian Journal of Dental Advancements*. 2(2): 197-202.
69. Torres-Bugarín, O., Ramos-Ibarra, M.L. (2013). Utilidad de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral en la evaluación de daño genotóxico y citotóxico. *International Journal of Morphology*, 31(2): 650-657.
70. Ostling, O., Johanson, K.J. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 123(1): 291-298. doi: 10.1016/0006-291x(84)90411-x.
71. Singh, N.P., McCoy, M.T., Tice, R.R., Schneider, E.L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*. 1988;175(1): 184-191. doi: 10.1016/0014-4827(88)90265-0.
72. Collins, A. The comet assay: principles, applications, and limitations. En: *Methods in Molecular Biology*. En: *In Situ. Detection of DNA Damage: Methods and protocols*. Didenko V. (Ed.). Totowa, Nueva Jersey. 2002; 203: 163-177.
73. Lee, R.F., Steinert, S. Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals. *Mutat Res*. 2003 Sep;544(1):43-64. doi: 10.1016/s1383-5742(03)00017-6.
74. Aiassa, D., Mañas, F., Bosch, B., Gentile, N., Bernardi, Gorla, N. Biomarcadores de daño genético en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas. *Acta Biológica Colombiana*, 2012;17 (3): 485-510.
75. Kassie, F., Parzefall, W., Knasmüller, S. Single cell gel electrophoresis assay: a new technique for human biomonitoring studies. *Mutat Res*. 2000 Jul;463(1):13-31. doi: 10.1016/s1383-5742(00)00041-7.

76. Olive, P. The comet assay: an overview of techniques. From *Methods in Molecular Biology. In Situ Detection of DNA Damage: Methods and protocols*. Didenko V. (Ed.). Totowa, Nueva Jersey. 2002; pp. 179-193.
77. Dunsinska, M., Collins, A.R. The comet assay in human biomonitoring: gene-environmental interactions. *Mutagenesis*. 2008;23: 191-205, <https://doi.org/10.1093/mutage/gen007>.
78. Tice, R.R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., Miyamae, Y., Rojas, E., Ryu, J.C., Sasaki, Y.F. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen*. 2000; 35(3): 206-221. doi: 10.1002/(sici)1098-2280(2000)35:3<206::aid-em8>3.0.co;2-j.
79. Maluf, S.W., Erdtmann, B. Genomic instability in Down syndrome and Fanconi anemia assessed by micronucleus analysis and single-cell gel electrophoresis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001; 124(1): 71-75. doi: 10.1016/s0165-4608(00)00322-8.
80. Fisher, J.F., World Health Organization. *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*. 2003 World Health Organization.
81. Satoh, H. Occupational and environmental toxicology of mercury and its compounds. *Ind Health*. 2000; 38(2): 153-164. doi: 10.2486/indhealth.38.153.
82. Rowland, A.S., Baird, D.D., Weinberg, C.R., Shore, D.L., Shy, C.M., Wilcox, A.J. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med*. 1994; 51(1): 28-34. doi: 10.1136/oem.51.1.28.
83. Naleway, C., Chou, H.N., Muller, T., Dabney, J., Roxe, D., Siddiqui, F. On-site screening for urinary Hg concentrations and correlation with glomerular and renal tubular function. *J Public Health Dent*. 1991; 51(1): 12-17. doi: 10.1111/j.1752-7325.1991.tb02169.x.
84. Goodrich, J.M., Chou, H.N., Gruninger, S.E., Franzblau, A., Basu, N. Exposures of dental professionals to elemental mercury and methylmercury. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2016; 26(1): 78-85. doi: 10.1038/jes.2015.52.
85. Peshin, S.S., Halder, N., Jathikarta, C., Gupta, Y.K. Use of mercury-based medical equipment and mercury content in effluents of tertiary care hospitals in India. *Environ Monit Assess*. 2015; 187(3): 145. doi: 10.1007/s10661-015-4311-2.
86. Rangel, D., Bustamante Montea, P., Álvarez Solorsa, I. Conocimientos y fuentes de exposición a mercurio en el Centro Médico “Licenciado Adolfo López Mateos” de Toluca, Estado de México, (pregrado). Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2009. 63 pp.



87. Soto, H., Bustamante, Montes, P., Álvarez Solorsa, I. Conocimiento y percepción sobre los efectos adversos del mercurio en la salud del personal del hospital centro médico ISSEMyM (pregrado). Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2014. 60 pp.
88. IARC Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer que se puede consultar en <https://www.greenfacts.org/es/glosario/abc/clasificacion-iarc.htm>.
89. Franchi, E., Loprieno, G., Ballardin, M., Petrozzi, L., Migliore, L. Cytogenetic monitoring of fishermen with environmental mercury exposure. *Mutat Res.* 1994; 320(1-2): 23-29. doi: 10.1016/0165-1218(94)90056-6.
90. Amorim, M.I., Mergler, D., Bahia, M.O., Dubeau, H., Miranda, D., Lebel, J., Burbano, R.R., Lucotte, M. Cytogenetic damage related to low levels of methyl mercury contamination in the Brazilian Amazon. *An Acad Bras Cienc.* 2000; 72(4): 497-507. doi: 10.1590/s0001-37652000000400004.
91. Rao, M.V., Chinoy, N.J., Suthar, M.B., Rajvanshi, M.I. Role of ascorbic acid on mercuric chloride-induced genotoxicity in human blood cultures. *Toxicol In Vitro.* 2001; 15(6): 649-654. doi: 10.1016/s0887-2333(01)00081-9.
92. Silva-Pereira, L.C., Cardoso, P.C., Leite, D.S., Bahia, M.O., Bastos, W.R., Smith, M.A., Burbano, R.R. Cytotoxicity and genotoxicity of low doses of mercury chloride and methylmercury chloride on human lymphocytes in vitro. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(6): 901-907. doi: 10.1590/s0100-879x2005000600012.
93. Cebulska-Wasilewska, A., Panek, A., Zabiński, Z., Moszczyński, P., Au, W.W. Occupational exposure to mercury vapour on genotoxicity and DNA repair. *Mutat Res.* 2005; 586(2): 102-114. doi: 10.1016/j.mrgentox.2005.06.009.
94. Visalli, G., Baluce, B., La Maestra, S., Micale, R.T., Cingano, L., De Flora, S., Di Pietro, A. Genotoxic damage in the oral mucosa cells of subjects carrying restorative dental fillings. *Arch Toxicol.* 2013; 87(1): 179-187. doi: 10.1007/s00204-012-0915-2.
95. Mary, S.J., Girish, K.L., Joseph, T.I., Sathyan, P. Genotoxic effects of silver amalgam and composite restorations: Micronuclei-based cohort and case-control study in oral exfoliated cells. *Contemp Clin Dent.* 2018; 9(2): 249-254. doi: 10.4103/ccd.ccd\_849\_17.
96. McKeon, M. The uses of mercury equipment and products in Irish healthcare. *Ir Med J.* 2009; 102(1): 10-12. PMID: 19284010.
97. Bjørklund, G., Lindh, U., Aaseth, J., Mutter, J., Chirumbolo, S. Mercury in dental amalgams: A great concern for clinical toxicology in developing countries? *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 51: 9-11. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.09.002.

98. Battershill, J.M., Burnett, K., Bull, S. Factors affecting the incidence of genotoxicity biomarkers in peripheral blood lymphocytes: impact on design of biomonitoring studies. *Mutagenesis*. 2008; 23(6): 423-437. doi: 10.1093/mutage/gen040.
99. Flora, S.J., Mittal, M., Mehta, A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res*. 2008; 128(4): 501-523.
100. Ferrer, A. Intoxicación por metales. *Anales del sistema sanitario de Navarra.. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud*, 2003; 26: 141-153.
101. PNUMA. Evaluación mundial sobre el mercurio." Programa Interorganismos para la Gestión Racional de las Sustancias Químicas (IOMC). 2005, Ginebra, Suiza.
102. Gaioli, M., Amoedo, D., González, D. Impacto del mercurio sobre la salud humana y el ambiente. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2012; 110(3): 259-264.

## 11 Anexos

Anexo 1

Aprobación del comité de ética en investigación del Hospital Materno perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”.

2020. "Año de Laura Méndez de Cuenca, emblema de la mujer Mexicana"

CONBIOÉTICA-15-CEI-005-20170618

**MINUTA DE SESIÓN ORDINARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Siendo las 12:00 horas del día 15 de diciembre del 2020, reunidos en las aulas del Hospital, se convoca de manera ordinaria al Comité de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", para evaluar Protocolo de Investigación titulado:







**GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A MERCURIO EN PROFESIONALES DEL SECTOR SALUD**

Nombre de los solicitantes: Dra. Nirma Ramírez Durán, M.C.A. Juana Sánchez Alarcón, Dra. Lilia Patricia Bustamante Montes, Dra. Kella Isaac Olive  
 No. de registro de la investigación: 2020-12-714  
 Vigencia: 12 meses

NIVEL DE RIESGO	<input checked="" type="checkbox"/>	SIN RIESGO	<input type="checkbox"/>	RIESGO MÍNIMO	<input type="checkbox"/>	RIESGO MAYOR AL MÍNIMO	<input type="checkbox"/>
AVANCES	<input checked="" type="checkbox"/>	NO APLICA	<input type="checkbox"/>	% PRESENTADO	<input type="checkbox"/>	% PROGRAMADO	<input type="checkbox"/>
DICTAMEN	<input checked="" type="checkbox"/>	APROBADO	<input type="checkbox"/>	PENDIENTE DE APROBACIÓN	<input type="checkbox"/>	NO APROBADO	<input type="checkbox"/>

ASPECTOS EVALUADOS	EVALUACIÓN	ASPECTOS EVALUADOS	EVALUACIÓN
Valor científico o social.	CUMPLE	Evaluación independiente.	CUMPLE
Pertenencia científica en el diseño y conducción del estudio.	CUMPLE	Conflicto de intereses.	CUMPLE
Selección de participantes.	CUMPLE	Respeto a los participantes.	CUMPLE
Proporcionalidad de riesgos y beneficios.	CUMPLE	Consentimiento informado.	CUMPLE
Información al sujeto de estudio.	CUMPLE	Autonomía y Consentimiento.	CUMPLE

Habiéndose leído el contenido de este instrumento, se da por terminada la sesión siendo las 12:30 horas del día 15 de diciembre del 2020, el C. Hugo Méndez Zaron Presidente del Comité de Ética en Investigación y vocales del mismo firman la presente minuta.

<p><b>PRESIDENTE</b></p> <p></p> <p>HUGO MENDEZ ZARON INVESTIGACIÓN VOCAL</p>	<p><b>VOCAL SECRETARIO</b></p> <p></p> <p>JORHAN ANTONIO QUIROZ ROMERO MEDICO ADSCRITO VOCAL</p>
<p></p> <p>JESUS JAVIER OSORIO GARCIA MEDICO ADSCRITO VOCAL</p>	<p></p> <p>ACELA MARTEL-SANTAMARIA BUCHFELDER CAPACITACION REPRESENTANTE DE LA COMUNIDAD</p>
<p></p> <p>VERÓNICA BRIABANO ORIHUELA PSICOLOGA</p>	<p></p> <p>ALMA CUEVAS GEORGE</p>

DRA. YFC




SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Paseo Toluca s/n Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Tel y Fax: (01 525) 2465449  
 Hospital.matero@secretaria.salud.gob.mx



Anexo 2

Aprobación del comité de investigación del Hospital Materno perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”.

2020 "Año de Laura Méndez de Cuenca, emblema de la mujer Mexicana"

No. registro Cofepris: 13 CI 15 106 068

**MINUTA DE SESIÓN ORDINARIA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

Siendo las 12:00 horas del día 15 de diciembre del 2020, reunidos en las aulas del Hospital, se convoca de manera ordinaria al Comité de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", para evaluar Protocolo de investigación titulado:

**GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A MERCURIO EN PROFESIONALES DEL SECTOR SALUD**

Nombre de los solicitantes: Dra. Nidia Ramírez Durán, M.C.A. Juana Sánchez Alarcón, Dra. Lila Patricia Bustamante Montes, Dra. Keila Isaac Olive  
 No. de registro de la investigación: 2020-13-714  
 Vigencia: 12 meses

NIVEL DE RIESGO	<input checked="" type="checkbox"/> SIN RIESGO	<input type="checkbox"/> RIESGO MÍNIMO	<input type="checkbox"/> RIESGO MAYOR AL MÍNIMO
AVANCES	<input checked="" type="checkbox"/> NO APLICA	<input type="checkbox"/> % PRESENTADO	<input type="checkbox"/> % PROGRAMADO
DICTAMEN	<input checked="" type="checkbox"/> APROBADO	<input type="checkbox"/> PENDIENTE DE APROBACIÓN	<input type="checkbox"/> NO APROBADO

Habiéndose leído el contenido de este instrumento, se da por terminada la sesión siendo las 12:30 horas del día 15 de diciembre del 2020, el C. MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ ESQUIVEL, Presidente del Comité de Investigación y vocales del mismo firman la presente minuta:

<p><b>PRESENTE</b></p> <p>_____                  MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ ESQUIVEL                  ENCARGADO DE TELEMEDICINA                  VOCAL</p> <p>_____                  PATRICIA JHARE OSTALDEARZA                  NEONATOLOGÍA                  VOCAL</p> <p>_____                  NANCY RIVERA DE SANTAMARÍA BENDUREA                  ADMINISTRATIVO                  REPRESENTANTE DE LA COMUNIDAD</p> <p>_____                  JOSÉ ANTONIO GARCÍA CAMPOS                  DRA. YFC</p>	<p><b>VOCAL SECREARIO</b></p> <p>_____                  ROSAURA PEREZ MARTINEZ                  ENSEÑANZA DE ENFERMERÍA                  VOCAL</p> <p>_____                  CARLOS ROBERTO SUZMÁN CABRERA                  ENSEÑANZA MÉDICA                  VOCAL</p> <p>_____                  PAMELA MONTESSERRAT NAVA DIAZ                  NUTRICIÓN</p>
--	--

SECRETARÍA DE SALUD  
 INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Paseo Toluca s/n. Cd. Universidad C.P. 56500, Toluca, Estado de México. Tel y fax: (01 722) 3143540

**FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:  
GENOTOXICIDAD POR EXPOSICION A MERCURIO EN  
PROFESIONALES DEL SECTOR SALUD.**

**INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO**

El Hg es toxico en cualquiera de sus formas, se encuentra en termómetros, amalgamas dentales, focos ahorradores, pilas y algunos cosméticos para aclarar la piel.

Para evaluar el contacto que se ha tenido de manera cotidiana con este metal se analizan muestras biológicas como mucosa bucal, saliva y cabello principalmente.

Actualmente, es posible evaluar si existe algún daño en nuestro material genético, este análisis se realiza en muestras del interior de ambas mejillas (mucosa bucal), con lo cual se obtiene una cantidad de células suficientes para realizar la prueba respectiva.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Las odontólogas al trabajar amalgama dental pueden estar expuestas a Hg, no existen estudios que evalúe la exposición a Hg y el daño al material genético por exposición a este metal

El presente trabajo pretende evaluar la exposición a Hg y daño al material genético en odontólogas que trabajen en el Municipio de Toluca, estado de México.

**METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

Se le entregara un tríptico con información acerca del Hg, se le explicará cualquier duda que tenga en cuanto al proyecto, la toma y procesamiento de las muestras, ya que es importante que comprenda el propósito, se le invitará a firmar un consentimiento para participar.

Se le realizará una encuesta acerca de las sustancias que usted maneja, sus hábitos de trabajo, de alimentación (así como de su familia), entre otros datos. Si tiene dudas puede preguntar en cualquier momento.

Se le pedirá una muestra de células a partir del raspado del interior de ambas mejillas que se utilizaran para determinar si existen alteraciones en el material genético relacionadas con la exposición al Hg, una muestra de saliva (5 mL), y una muestra de cabello 1g.de la zona occipital de la cabeza, para determinar la cantidad de Hg.

Las muestras tomadas se utilizarán únicamente con fines de investigación, para la determinación de las alteraciones genéticas y para la determinación de Hg, las muestras serán utilizadas en su totalidad.

La información se mantendrá de forma estrictamente confidencial. Cuando dichos datos se utilicen en reportes científicos, serán resumidos de forma tal, que no aparecerá ningún nombre o datos de su identificación.

**RIESGOS Y MOLESTIAS POTENCIALES**

No existe riesgo en la aplicación del cuestionario y la toma de las muestras, de cabello, mucosa bucal y saliva ya que no es un método invasivo.

## **BENEFICIOS POTENCIALES**

Se determinará si existe algún daño genotóxico en las muestras de mucosa bucal, así como los niveles de Hg en las muestras de saliva y cabello, de ser necesario se les explicaran las medidas para reducir la exposición.

## **ALTERNATIVAS DE PARTICIPACIÓN**

La participación en este estudio es voluntaria, usted tiene la libertad de abandonar el estudio en el momento que así lo desee, sin dar explicación alguna.

Declaro que después de leer la información sobre el proyecto, se me explicó de forma clara y se resolvieron todas mis dudas, por lo cual, acepto voluntariamente participar en el proyecto de investigación

### **“Genotoxicidad por exposición a mercurio en profesionales del sector salud”**

1. Entiendo que este estudio no representa ningún beneficio directo para mí.
2. Entiendo mi participación en el proyecto y se me ha explicado de forma clara y entendible, todo lo referente al mismo. De manera tal que se obtengan los datos adecuados que permitan la efectividad de este estudio.
3. Entiendo que soy libre de retirar la autorización y finalizar la participación, en cualquier momento.
4. Otorgo este consentimiento como una contribución voluntaria a la investigación, y a la divulgación de los resultados.
5. Confirmando que leí esta autorización y que todos los espacios por completar fueron adecuadamente requisitados antes de firmar.

Participante: \_\_\_\_\_  
Nombre completo

Autorizo: \_\_\_\_\_  
Firma

Fecha: \_\_\_\_\_

Confirmando que ha leído adecuadamente la información al participante

Testigo 1: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_  
Calle y número Ciudad

\_\_\_\_\_ Estado Código postal

Se le explico completamente al voluntario la naturaleza y objetivos del proyecto de investigación anteriormente mencionados. Yo pienso que los participantes entienden la naturaleza, el propósito de este estudio. Yo me he ofrecido a dar respuestas completas a cualquier pregunta relacionada con el estudio.

Dra. Ninfa Ramírez Durán  
Investigador principal  
UAEMex

MCA. Juana Sánchez Alarcón  
Estudiante de Doctorado en Ciencias de la Salud.  
UAEMex

**FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:  
GENOTOXICIDAD POR EXPOSICION A MERCURIO EN  
PROFESORAS DE TOLUCA ESTADO DE MEXICO.**

**INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO**

El Hg es toxico en cualquiera de sus formas, se encuentra en termómetros, amalgamas dentales, focos ahorradores, pilas y algunos cosméticos para aclarar la piel.

Para evaluar el contacto que se ha tenido de manera cotidiana con este metal se analizan muestras biológicas como mucosa bucal, saliva y cabello principalmente.

Actualmente, es posible evaluar si existe algún daño en nuestro material genético, este análisis se realiza en muestras del interior de ambas mejillas (mucosa bucal), con lo cual se obtiene una cantidad de células suficientes para realizar la prueba respectiva.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Las profesoras no están en contacto con algún derrame de Hg, si tienen en su boca amalgamas dentales, las cuales pueden desprender Hg, no existen estudios que evalúe la exposición y el daño al material genético por exposición a Hg en profesoras.

El presente estudio pretende evaluar la exposición a Hg y daño al material genético en profesoras que trabajen en el Municipio de Toluca, Estado de México.

**METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

Se le entregara un tríptico con información acerca del Hg, se le explicará cualquier duda que tenga en cuanto al proyecto, la toma y procesamiento de las muestras, ya que es importante que comprenda el propósito, se le invitará a firmar un consentimiento para participar.

Se le realizará una encuesta acerca de las sustancias que usted maneja, sus hábitos de trabajo, de alimentación (así como de su familia), entre otros datos. Si tiene dudas puede preguntar en cualquier momento.

Se le pedirá una muestra de células a partir del raspado del interior de ambas mejillas que se utilizaran para determinar si existen alteraciones en el material genético relacionadas con la exposición al Hg, una muestra de saliva (5 mL), y una muestra de cabello 1g. de la zona occipital de la cabeza, para determinar la cantidad de Hg.

Las muestras tomadas se utilizarán únicamente con fines de investigación, para la determinación de las alteraciones genéticas y para la determinación de Hg, las muestras serán utilizadas en su totalidad.

La información se mantendrá de forma estrictamente confidencial. Cuando dichos datos se utilicen en reportes científicos, serán resumidos de forma tal, que no aparecerá ningún nombre o datos de su identificación.

**RIESGOS Y MOLESTIAS POTENCIALES**

No existe riesgo en la aplicación del cuestionario y la toma de las muestras, de cabello, mucosa bucal y saliva ya que no es un método invasivo.

### **BENEFICIOS POTENCIALES**

Se determinará si existe algún daño genotóxico en las muestras de mucosa bucal, así como los niveles de Hg en las muestras de saliva y cabello, de ser necesario se les explicaran las medidas para reducir la exposición.

### **ALTERNATIVAS DE PARTICIPACIÓN**

La participación en este estudio es voluntaria, usted tiene la libertad de abandonar el estudio en el momento que así lo desee, sin dar explicación alguna.

Declaro que después de leer la información sobre el proyecto, se me explicó de forma clara y se resolvieron todas mis dudas, por lo cual, acepto voluntariamente participar en el proyecto de investigación

#### **“Genotoxicidad por exposición a mercurio en profesoras de Toluca, Estado de México”**

1. Entiendo que este estudio no representa ningún beneficio directo para mí.
2. Entiendo mi participación en el proyecto, se me ha explicado de forma clara y entendible, todo lo referente al mismo. De manera tal que se obtengan los datos adecuados que permitan la efectividad de este estudio.
3. Entiendo que soy libre de retirar la autorización y finalizar la participación, en cualquier momento.
4. Otorgo este consentimiento como una contribución voluntaria a la investigación, y a la divulgación de los resultados.
5. Confirmando que leí esta autorización y que todos los espacios por completar fueron adecuadamente requisitados antes de firmar.

Participante: \_\_\_\_\_ Autorizo: \_\_\_\_\_  
Nombre completo Firma

Fecha: \_\_\_\_\_

Confirmando que ha leído adecuadamente la información el participante

Testigo 1: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_  
Calle y número Ciudad

\_\_\_\_\_  
Estado Código postal

Se le explicó completamente al voluntario la naturaleza y objetivos del proyecto de investigación anteriormente mencionados. Yo pienso que los participantes entienden la naturaleza, el propósito de este estudio. Yo me he ofrecido a dar respuestas completas a cualquier pregunta relacionada con el estudio.

Dra. Ninfa Ramírez Durán  
Investigador principal  
UAEMex

MCA. Juana Sánchez Alarcón  
Estudiante de Doctorado en Ciencias de la Salud.  
UAEMex

Anexo 5

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR (A)

a) Apellido Paterno                      b) Apellido Materno                      c) Nombre(s)

FECHA    \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_                      HORA DE INICIO CUESTIONARIO  
          DÍA    MES    AÑO                      HORA DE TERMINO CUESTINARIO  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_

MIN.

HR.

**INSTRUCCIONES DE LLENADO DEL ENTREVISTADOR**

Las preguntas deberán contestarse llenando los espacios o marcando con una **X** una o más opciones, según sea el caso. Le suplicamos que lea las instrucciones sobre el llenado de cada sección cuidadosamente.

Por favor, responda con **letra de molde** y de la manera más completa posible donde haya espacios. En donde existan opciones, elija la que más se acerque a su respuesta.

**I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

1. \_\_\_\_\_  
a) Apellido Paterno                      b) Apellido Materno                      c) Nombre(s)

2. TELEFONO CELULAR \_\_\_\_\_

3. QUÉ EDAD TIENE EN AÑOS CUMPLIDOS: \_\_\_\_\_

4. LUGAR DE NACIMIENTO (ESTADO, MUNICIPIO, LOCALIDAD)

\_\_\_\_\_  
Estado                      Municipio                      Localidad

5. DOMICILIO PARTICULAR Y TELÉFONO

\_\_\_\_\_  
a) Calle                                      b) No. Exterior                      c) No. Interior  
\_\_\_\_\_  
d) Colonia                                      e) Delegación/Municipio                      f) Ciudad  
\_\_\_\_\_  
g) Código Postal                                      h) Teléfono

6. PROFESIÓN

- 5.1 ENFERMERA AUXILIAR                      ( )
- 5.2 ENFERMERA GENERAL                      ( )
- 5.3                      ENFERMERA                      ( )                      ESPECIFIQUE:
- ESPECIALISTA                      ( )
- 5.4                      LICENCIADA                      EN                      ( )
- ENFERMERÍA                      ( )
- 5.5 OTRO                      ( )                      ESPECIFIQUE:

7. PUESTO QUE OCUPA \_\_\_\_\_
8. AREA EN LA QUE TRABAJA \_\_\_\_\_
9. EN QUE TURNO LABORA EN ESTE MOMENTO \_\_\_\_\_
10. ¿LABORABA EN OTRO LUGAR ANTES DE ESTE LUGAR DE TRABAJO?  
 NO                      SI                      ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_
11. ANTIGÜEDAD LABORAL EN AÑOS CUMPLIDOS
- 1er Trabajo \_\_\_\_\_
- 2do Trabajo \_\_\_\_\_

**2. EXPOSICIÓN A MERCURIO (ENFERMERAS)**

1. ¿CUÁL ES LA PRINCIPAL ACTIVIDAD EN SU ÁREA DE TRABAJO?  
 -----  
 -----
2. ¿CONOCE CUANTOS DERRAMES DE MERCURIO HUBO EN SU ÁREA DE TRABAJO, EN EL MES INMEDIATO ANTERIOR?  
 SI                      NO                      NO SÉ
3. ¿CUÁNTAS RUPTURAS DE ALGUN EQUIPO MÉDICO, QUE CONTENIA MERCURIO OCURRIO EN EL MES INMEDIATO ANTERIOR?  
 \_\_\_\_\_
4. ¿CUÁNTAS EL AÑO PASADO? \_\_\_\_\_
5. ¿UTILIZA EQUIPO DE PROTECCION EN CASO DE UN DERRAME DE MERCURIO? ¿CUÁL?
6. ¿TIENE CONOCIMIENTO DE COMO LIMPIAR UN DERRAME DE MERCURIO EN CASO NECESARIO?  
 \_\_\_\_\_
7. ¿CUENTA CON UN KIT ESPECIFICO PARA LA LIMPIEZA DE MERCURIO, EN CASO DE UN DERRAME?
8. ¿CONOCE SI EXISTE UN LUGAR ESPECIFICO DONDE DEPOSITAR LOS RESIDUOS, EN CASO DE UN DERRAME DE MERCURIO? ¿DÓNDE SE LOCALIZA?  
 \_\_\_\_\_
9. ¿COMO ES LA VENTILACIÓN DEL LUGAR DONDE TRABAJA?  
 BUENA                      REGULAR                      NO HAY VENTILACIÓN

<p>10. ¿USTED TIENE AMALGAMAS EN SU BOCA? <span style="float: right;">¿CUÁNTAS?</span> _____</p>	
<p>11. ¿CUÁNTO TIEMPO APROXIMADO TIENEN EN SU BOCA? _____</p>	
<p>12. ¿TIENE RESTAURACIONES (RESINAS) EN SU BOCA? <span style="float: right;">¿CUÁNTAS?</span> _____</p>	
<p>13. ¿CUÁNTO TIEMPO APROXIMADAMENTE TIENEN EN SU BOCA? _____</p>	
<p>14. ¿ACOSTUMBRA A MASCAR CHICLE, O ALGUNA OTRA COSA? <span style="float: right;">¿CUÁL?</span>  NUNCA      1 VEZ POR SEMANA      1 VEZ POR MES      DIARIAMENTE</p>	
<p>15. ¿FUMA?                                  NO                  SI</p>	
<p>16. ¿CUÁNTOS CIGARROS POR DÍA? _____</p>	
<p>17. ¿CUÁNTOS POR SEMANA? _____</p>	
<p>18. ¿TOMA ALGÚN TIPO DE BEBIDA ALCOHOLICA?      NO      SI ¿CUÁL? _____</p>	
<p>19. ¿CUÁNTOS VASOS DE LA BEBIDA ALCOHOLICA TOMA POR SEMANA? _____</p>	
<p>20. ¿TOMA CAFÉ?                                  SI                          NO</p>	
<p>21. ¿CUÁNTAS TAZAS DE CAFÉ TOMA POR DÍA? _____</p>	
<p>22. ¿CUÁNTAS POR SEMANA? _____</p>	
<p>23. ¿CONOCE Y SABE MANEJAR EL KIT ESPECIFICO PARA LA LIMPIEZA DE MERCURIO?</p>	
<p>24. ¿EN ESTE MOMENTO TOMA ALGÚN MEDICAMENTO? <span style="float: right;">¿CUÁL?</span> _____</p>	
<p>25. ¿CUÁL ES LA FRECUENCIA CON LA QUE PRESENTA ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS</p>	



Síntomas	Nunca	Poco frecuente 1 vez al mes	Frecuente 1 vez a la semana	Muy frecuente 1 vez al día
Cambios de humor, irritación, nerviosismo.				
Debilidad, fatiga, cansancio, insomnio.				
Cambios neuromusculares (como debilidad muscular, atrofia muscular, espasmos),				
Dolores de cabeza, pérdida del apetito, (anorexia)				

24. ¿CON QUE FRECUENCIA CONSUME LOS SIGUIENTES ALIMENTOS?

	NUNCA	1 VEZ SEMANA	1 VEZ MES	1 VEZ AÑO	DIARIO
NUECES					
PIÑONES					
HIGADO/VICERAS					
HORTALIZAS DE HOJA VERDE					
SALMON					
TILAPIA					

18. ¿UTILIZA ENJUAGUE BUCAL? \_\_\_\_\_ ¿CUÁL?

\_\_\_\_\_

NUNCA                      DIARIO                      1 VEZ POR SEMANA                      SOLO A VECES

19. ¿CUÁNTAS HORAS AL DÍA, EJERCE SU PROFESIÓN?

\_\_\_\_\_

20. ¿CON CUÁNTOS TERMÓMETROS ROTOS TIENE CONTACTO POR DÍA? \_\_\_\_\_

21. ¿TIENE USTED ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALZHEIMER O PARKINSON? \_\_\_\_\_

22. ¿LE HAN TOMADO RADIOGRAFÍA EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES?

\_\_\_\_\_

23. ¿CUÁL ES SU ESTADO ACTUAL DE SALUD?

\_\_\_\_\_

24. MENCIONE ALGUNA ENFERMEDAD IMPORTANTE QUE HAYA TENIDO EN EL PASADO.

25. ¿QUÉ EQUIPO O MATERIAL QUE CONTIENE MERCURIO MANIPULA USTED?

26. ¿LA LIMPIEZA DE SU ÁREA DE TRABAJO, ES?  
 DE MANERA DIARIA                                  1 VEZ A LA SEMANA                                  1  
 VEZ AL MES

27. ¿USTED PRESENTÓ ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS?

Síntoma	2019	2020
	SI/NO	SI/NO
¿Entumecimiento alrededor de los labios?		
Salivación excesiva, y/o dolor de encías?		
Debilidad/fatiga		
Anorexia/pérdida de peso		
Trastornos digestivos, sin causa aparente		

28. EN ALGUN MOMENTO DE SU VIDA PROFESIONAL ¿PRESENTÓ ALGUNO DE LOS SÍNTOMAS ANTERIORES?

29. ESTUVO EN CONTACTO CON ALGÚN QUÍMICO COMO:

	SI	NO	NS/NC
1. PLOMO O DERIVADOS	1	0	98
2. ARSÉNICO	1	0	98
8. CADMIO	1	0	98
16. COBRE	1	0	98
32. PLAGUICIDAS	1	0	98
64. SOLVENTES	1	0	98
128. GASES ANESTÉSICOS	1	0	98
256. OTROS PRODUCTOS QUÍMICOS	1	0	98
¿Cuáles? _____	1	0	98
512. RAYOS X O MATERIAL RADIOACTIVO	1	0	98
1024. TERMINALES DE VIDEO	1	0	98
2048. PVC (POLICLORURO DE VINILO)	1	0	98
4096. PLASTIFICANTES (FTALATOS	1	0	98

26. ¿HA TENIDO ALGÚN ABORTO?                  SI                                  NO

27. ¿TIENE HIJOS?    NO    SI                  ¿CUANTOS? \_\_\_\_\_

### 3. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÈTRICOS Y DE SALUD

Instrucciones: Marque todas las opciones necesarias

1. ¿CUÁNTO HIJOS PROPIOS TIENE? (NO ADOPTADOS)

2. ¿CUÁL ES EL DESEMPEÑO ESCOLAR DE ELLOS?  
DE 5-10 DE CALIFICACIÓN.

HIJO 1	HIJO 2	HIJO 3	HIJO
4			

3. ¿CUÁLES SON LAS EDADES DE SUS HIJOS? EMPEZANDO POR EL MAYOR Y SEPARANDO POR COMAS.

4. ¿EN QUE AREA TRABAJABA ANTES DE TENER A SU PRIMER HIJO?

5. ¿EN QUE TURNO LABORABA? (ANTES DE SU PRIMER HIJO)

6. ¿LABORABA EN OTRO HOSPITAL/CONSULTORIO ANTES DE SU PRIMER HIJO?

7. ¿UD. TENIA ALGUNA (S) DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES ANTES DE SU PRIMER EMBARAZO? SI

NO            NS/NC

a) DIABETES	1	0	98
b) PRESIÓN ALTA	1	0	98
c) CÁNCER	1	0	98
d) PROBLEMAS DE TIROIDES	1	0	98
e) CONVULSIONES O ATAQUES	1	0	98
f) OTRA	1	0	98
g) ¿CUÁL?			

8. ¿TUVO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PROBLEMAS ANTES DE SU PRIMER EMBARAZO?

	SI	N O	NS/NC
a) TOXOPLASMOSIS	1	0	98
b) ENF. TRANSMISION SEXUAL	1	0	98
c) PROBLEMAS DE TIROIDES	1	0	98
d) INFECCIÓN POR <i>CHLAMYDIA</i>	1	0	98
e) CITOMEGALOVIRUS	1	0	98
f) TRICOMONAS	1	0	98
g) HEPATITIS B	1	0	98
h) ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA	1	0	98
i) RUBÉOLA	1	0	98

9. ¿A QUÉ EDAD TUVO SU PRIMERA MENSTRUACIÓN?  
AÑOS \_\_\_\_\_

10. ¿ANTES DE SU PRIMER EMBARZO, SU MENSTRUACION CADA MES ERA REGULAR?

11. ¿CUANTOS DÍAS PASABAN ENTRE QUE INICIABA SUPERIODO MENSTRUAL Y EL SIGUIENTE PERIODO? \_\_\_\_\_ DÍAS

12. DURACIÓN DEL PERIODO MENSTRUAL \_\_\_\_\_

13. ¿ESTABA HACIENDO ALGO PARA PREVENIR EL EMBARAZO EN EL MOMENTO DE SU PRIMER CONCEPCIÓN? **SI NO NS/NC**

14. ¿CUÁNTO TIEMPO LE TOMÓ CONCEBIR SU PRIMER HIJO SIN PROTECCION? \_\_\_\_\_

15. 4.14. ¿QUEDÓ EMBARAZADA DURANTE SU PRIMER CICLO MENSTRUAL DE RELACIONES SIN PROTECCIÓN?, ¿EL SEGUNDO?, ¿EL TERCERO? POR FAVOR ESPECIFIQUE CUÁL CICLO.

16. ¿EN EL AÑO ANTERIOR A QUEDAR EN EMBARAZO ESTABA USANDO ALGÚN MÉTODO ANTICONCEPTIVO? **SI NO NS/NC**

17. ¿CUÁNDO QUEDO EMBARAZADA, USTED YA HABIA SUSPENDIDO EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO? **SI NO NS/NC**

18. ¿CUÁL MÉTODO ANTICONCEPTIVO ESTABA UTILIZANDO?

	<b>SI</b>	<b>N</b>	<b>NS/N</b>
		<b>O</b>	<b>C</b>
a) CONDÓN	1	0	98
b) DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)	1	0	98
c) ANTICONCEPTIVOS ORALES	1	0	98
d) INYECCIÓN	1	0	98
e) RITMO	1	0	98
f) PARCHES	1	0	98
g) IMPLANTE	1	0	98
h) OTRO.			
¿Cuál?:			

\_\_\_\_\_

19. ¿POR CUÁNTO TIEMPO UTILIZO ESTE MÉTODO?

\_\_\_\_\_

20. ¿QUÉ EDAD TENÍA EN EL MOMENTO DE QUEDAR EMBARAZADA? \_\_\_\_\_ AÑOS

21. ¿ANTES DE SU PRIMER EMBARAZO LE HABÍAN REALIZADO CIRUGÍA DE LA MATRIZ, O DE LOS OVARIOS? **SI NO NS/NC** ¿QUÉ TIPO DE CIRUGÍA?

Embarazo No.	Duración del embarazo (meses)	Terminación del embarazo 1. Aborto 2. Parto 3. Cesárea	Recién Nacido 1. Vivo 2. Muerto	SEXO 1. F 2. M	Peso al nacer	¿Dio pecho a su hijo? 1. Si 2. No	¿Cuántos meses le dio pecho a su hijo?
1							
	__/__	__	__	__	___/___	__	__/__
2	Periodo	Intergenésico					
	__/__	__	__	__	___/___	__	__/__
3	Periodo	Intergenésico					
	__/__	__	__	__	___/___	__	__/__
4	Periodo	Intergenésico					
	__/__	__	__	__	___/___	__	__/__
5	Periodo	Intergenésico					
	__/__	__	__	__	___/___	__	__/__

#### 4.EXPOSICIÓN A MERCURIO DOS AÑOS PREVIOS A SU PRIMER

**MENCIONAR FUENTES IMPORTANTES COMO RUPTURA DE TERMOMETROS, AMALGAMAS, ETC.**

1. ¿A QUÉ SE DEDICABA USTED EN EL AÑO ANTERIOR A SU PRIMER EMBARAZO?

2. ¿ESTUVO USTED EXPUESTA A MERCURIO? **SI NO NS/NC**

3. ¿CONSUMÍA ALIMENTOS EN EL SITIO QUE MANIPULA EL MERCURIO?  
**SI NO NS/NC**

4. ¿EN DÓNDE USTED LABORA, CUANTAS VECES A LA SEMANA ESTABA EXPUESTA AL MERCURIO? \_\_\_\_\_

5. ¿CUÁNTO TIEMPO ESTABA EXPUESTA AL MERCURIO? \_\_\_\_\_

6. ¿UTILIZABA LOS CUBIERTOS, PLATOS, OLLAS O RECIPIENTES DE LA COCINA PARA MANIPULAR O ALMACENAR EL MERCURIO? **SI NO NS/NC** Cuál: \_\_\_\_\_

7. ¿DESPUÉS DE MANIPULAR EL MERCURIO, SE CAMBIABA USTED DE ROPA? **SI NO NS/NC**

8. ¿CUÁNDO MANIPULABA MERCURIO USTED USABA?

GUANTES	SI	NO	NS/NC
TAPABOCAS	SI	NO	NS/NC
ROPA QUE CUBRA	SI	NO	NS/NC
BRAZOS-PIERNAS	SI	NO	NS/NC

9. ¿CUÁNTOS AÑOS HA ESTADO EXPUESTO A MERCURIO DURANTE TODA SU VIDA?

\_\_\_\_\_

**OTRAS EXPOSICIONES**

**LAS SIGUIENTES PREGUNTAS HARÁN REFERENCIA A LOS DOS AÑOS ANTERIORES A SU PRIMER EMBARAZO.**

10. ESTUVO EN CONTACTO CON ALGÚN QUÍMICO COMO:

	SI	NO	NS/NC
1. PLOMO O DERIVADOS	1	0	98
2. ARSÉNICO	1	0	98
8. CADMIO	1	0	98
16. COBRE	1	0	98
32. PLAGUICIDAS	1	0	98
64. SOLVENTES	1	0	98
128. GASES ANESTÉSICOS	1	0	98
256. OTROS PRODUCTOS QUÍMICOS	1	0	98
¿Cuáles? _____	1	0	98
512. RAYOS X O MATERIAL RADIATIVO	1	0	98
1024. TERMINALES DE VIDEO	1	0	98
2048. PVC (POLICLORURO DE VINILO)	1	0	98
4096. PLASTIFICANTES (FTALATOS	1	0	98
0. NO SABE	1	0	98
	1	0	98

11. USTED CONSUMIÓ ANTES DE SU PRIMER EMBARAZO?

CIGARRILLO	SI	NO	¿CUANTOS CIGARRILLOS AL DÍA/SEMANA?
CAFÉ	SI	NO	¿CUÁNTAS TAZAS AL DÍA?
ALCOHOL	SI	NO	¿CUANTOS TRAGOS, COPAS O BEBIDAS/SEMANA/MES?
			ESPECIFIQUE LA BEBIDA.

\_\_\_\_\_

ATÚN	SI	NO
------	----	----

¿QUÉ TIPO DE PESCADO CONSUMIA?

PESCADO SI NO ¿CUANTAS VECES A LA SEMANA? ¿DÓNDE LO COMPRABA?

**LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SON REFERENTES A EL PADRE DE SU HIJO O CONYUGUE Y SI TIENE CONTACTO CON ALGUNA SUSTANCIA.**

12. ¿CUANTOS AÑOS TENÍA SU PAREJA CUANDO USTED QUEDO EN EMBARAZO POR PRIMERA VEZ? \_\_\_\_\_

13. ¿LOS DOS AÑOS ANTERIORES A SU PRIMER EMBARAZO SU PAREJA ESTUVO EXPUESTO A MERCURIO? SI NO NS/NC

14. ¿CUÁNTO TIEMPO ESTUVO EXPUESTO A MERCURIO? \_\_\_\_\_

15. ESTUVO EN CONTACTO CON ALGÚN QUÍMICO COMO:

	SI	NO	NS/NC
1. PLOMO O DERIVADOS	1	0	98
2. ARSÉNICO	1	0	98
8. CADMIO	1	0	98
16. COBRE	1	0	98
32. PLAGUICIDAS/INSECTICIDAS	1	0	98
64. SOLVENTES	1	0	98
128. GASES ANESTÉSICOS	1	0	98
256. OTROS PRODUCTOS QUÍMICOS	1	0	98
¿Cuáles? _____	1	0	98
512. RAYOS X O MATERIAL RADIATIVO	1	0	98
1024. TERMINALES DE VIDEO	1	0	98
2048. PVC (POLICLORURO DE VINILO)	1	0	98
4096. PLASTIFICANTES (FTALATOS	1	0	98
0. NO SABE	1	0	98
	1	0	98

16. ¿CUANTOS AÑOS HA ESTADO EXPUESTO A MERCURIO DURANTE TODA SU VIDA?

17. CALIFIQUE DEL 1 AL 10 QUE TAN CONFIABLE ES LA INFORMACIÓN QUE USTED ACABA DE DAR EN LAS PREGUNTAS ANTERIORES, SIENDO 1 LO MENOS CONFIABLE Y 10 LO MÁS CONFIABLE

**ENCUESTA ENFERMERAS**

<https://forms.gle/gTvpGHTxMX9GABkn6>

**ENCUESTA ODONTÓLOGAS**

<https://forms.gle/uecBk8HcSAMfp3UVA>

**ENCUESTA PROFESORAS**

<https://forms.gle/d2iE2ZHmhLSmEvm76>