

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

***“MODIFICACIÓN DEL EFECTO NEGATIVO DE LA EXPOSICIÓN A PLOMO
SOBRE LA ESTATURA POR EL CONSUMO DIETÉTICO DE ZINC EN
INFANTES DE 2 AÑOS”***

TESIS

Que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS EN SALUD PÚBLICA CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presenta:

M.C. Alejandra de Jesús Cantoral Preciado

Cuernavaca, Morelos

Agosto, 2013

COMITÉ DE TESIS:

Directora:

Dra. Martha María Téllez-Rojo Solís, Instituto Nacional de Salud Pública

Asesoras:

Dra. Karen Peterson, Human Nutrition Program, University of Michigan

Dra. Adrienne Ettinger, Yale Schools of Medicine and Public Health

Dra. Teresa Shamah Levy, Instituto Nacional de Salud Pública

INDICE

Introducción General	4
Artículo 1: <i>“Validación del consumo de zinc para infantes de 2 años mediante el Cuestionario Semicuantitativo de Frecuencia de Consumo para población mexicana”</i>	5
Artículo 2: <i>“Modificación del efecto negativo de la exposición a plomo sobre la estatura por el consumo dietético de zinc en infantes de 2 años”</i>	28
Conclusión General	52

INTRODUCCIÓN GENERAL

El presente trabajo de investigación consta de dos artículos científicos que forman parte del protocolo de investigación realizado a lo largo del programa de Doctorado en Ciencias en Salud Pública, con área de concentración en Epidemiología. Estos artículos tuvieron por objetivo aportar evidencia científica sobre los efectos adversos de plomo en la población infantil, específicamente en la estatura de los niños durante los dos primeros años de vida, e identificar el posible papel protector de una buena nutrición.

En el primer artículo se presenta la relación entre el zinc sérico y el zinc dietético, este último medido mediante un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de dieta. Este artículo tuvo como objetivo validar la medición de zinc en la dieta de los infantes para poder dar sustento a la variable de zinc dietética utilizada en el segundo artículo presentado, y validar si el instrumento dietético aplicado puede ser utilizado para estimar el estatus del micronutriente.

El segundo artículo presentado tuvo como objetivo estimar el efecto negativo del plomo sobre la estatura en infantes, y el posible efecto atenuante de la ingestión dietética de zinc y del zinc sérico sobre dicho efecto.

Título: “Validación del consumo de zinc para infantes de 2 años mediante el Cuestionario Semicuantitativo de Frecuencia de Consumo para población mexicana”

Lista de co-autores potenciales (Posible orden): Cantoral Alejandra, Téllez-Rojo Martha M, Shamah L Teresa, Schnaas Lourdes, Hernández-Ávila Mauricio, Ettinger Adrienne, Peterson Karen

Autor de correspondencia: Cantoral Alejandra

Título corto: Cuestionario de frecuencia de consumo para zinc

Conteo de palabras:

Resumen	327
Artículo completo	3714
Número de referencias	48
Número de tablas	3

Resumen

Introducción: La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 documenta la prevalencia de una deficiencia de zinc en niños de 1 a 2 años de edad, de casi 30%, deficiencia que se ha asociado a 0.4 millones de muertes en el mundo. Por ello, el objetivo del presente estudio es validar un instrumento dietético que mida la cantidad de zinc biodisponible que consume la población infantil.

Metodología: Se trata de un estudio transversal anidado en una cohorte de nacimiento que incluye a 333 infantes de 24 meses de edad, a los que se les midió de improviso el zinc en suero. Se aplicó a las madres de estos niños un cuestionario de frecuencia de consumo semicuantitativo (CFC) para estimar el consumo de zinc de sus hijos.

La relación entre el consumo de zinc reportado por la madre en el cuestionario y el zinc sérico del niño, utilizado como método de referencia, se estimó mediante modelos de regresión lineal. Esta relación se analizó, además, ajustada por el consumo de ácido fólico y por zinc biodisponible, a partir de tres diferentes criterios. Todos los modelos se estratificaron por el estado de deficiencia de zinc.

Resultados: El zinc reportado por el CFC ajustado por el consumo de ácido fólico resultó ser el mejor predictor de zinc sérico en los infantes. Por cada mg de zinc consumido en la dieta, el zinc sérico es mayor en promedio 0.95 mcg/dL, asociación que es marginalmente significativa ($p=0.057$). La relación es clara en los niños con un nivel adecuado de zinc sérico ($n=297$ $\beta=0.96$; $p=0.04$); y no fue significativa ($n=36$, $\beta=0.34$, $p=0.65$), en cambio, en los niños cuyo nivel de zinc sérico no es adecuado.

Conclusión: El instrumento dietético utilizado en este estudio puede ser una herramienta útil para estimar el consumo de zinc en infantes; no obstante, se

requiere realizar un estudio de validación para niños cuyo nivel de zinc sérico no es adecuado, para dilucidar su aplicabilidad en este grupo poblacional.

Introducción

El zinc es un nutrimento esencial y el segundo metal más abundante en el cuerpo humano después del hierro. Forma parte de numerosos sistemas enzimáticos (1;2) y participa en la regulación de la proliferación celular. Su importancia radica en que es un nutrimento necesario para el sistema inmune, el crecimiento, la función intestinal y el desarrollo del cerebro (3;4).

En los países en desarrollo, la deficiencia moderada de zinc en la población de niños preescolares y de mujeres embarazadas es común (4;5), lo que tiene como consecuencia un retraso en el crecimiento lineal, una reducción en la respuesta inmune, y una disminución del apetito y de la capacidad para detectar los sabores (6-8).

El conocimiento que se tiene a la fecha sobre la homeostasis del zinc indica que ésta depende principalmente de la interacción de la absorción y la excreción intestinal, y que la primera no depende del nivel del micronutrimento en el organismo (4), sino de tres tipos de transportes: 1) un sistema saturable por medio de los transportadores de zinc en el enterocito, ZIP4 y ZnT1 (9); 2) un sistema pasivo de difusión cuando la concentración intraluminal de zinc alcanza un nivel correspondiente a 10 mg de zinc ingerido, y 3) un sistema de competencia con el hierro y el cobre por la proteína divalente transportadora de metales (DMT1) (3).

El exceso de zinc es secuestrado por la metalotioneína (MT) y secretado por las heces con la descamación del enterocito (3). La cantidad excretada depende del estado del organismo y de condiciones patofisiológicas como la diarrea y la esteatorrea (4;10;11).

El ácido fítico (mioinositol hexafosfato) en la dieta es el componente que más influye en la biodisponibilidad del zinc (4;10;11). La alimentación a base de vegetales contiene grandes cantidades de ácido fítico, pero éste crea, con el

magnesio, el calcio y el potasio, sales denominadas fitatos, que forman un compuesto ácido insoluble en el intestino tal que el zinc pasa por él sin ser absorbido (12). Contienen fitato las semillas (granos, nueces, leguminosas) y, en menor cantidad, las frutas y los vegetales (12).

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) usan un sistema semicuantitativo para clasificar las dietas en tres categorías (por su baja, moderada o alta biodisponibilidad de zinc) de acuerdo con: 1) potenciadores de la absorción: proteínas derivadas principalmente de carnes; 2) inhibidores de la absorción: altos niveles de calcio, en particular sales de calcio-zinc-fitato, y 3) la razón de ácido fítico: zinc en la dieta (13).

Por su origen, la deficiencia moderada de zinc se puede categorizar en tres tipos: 1) deficiencia primaria, común en infantes mayores de 6 meses que han sido alimentados exclusiva o principalmente con leche materna por más de 6 meses o que no han recibido una adecuada alimentación complementaria (10); 2) deficiencia genética, como la acrodermatitis entero-hepática y la deficiencia transitoria neonatal, que son consecuencia de mutaciones en los transportadores de zinc en el intestino y la glándula mamaria (14), y 3) deficiencia adquirida, asociada a subgrupos específicos, como los que se caracterizan por: antecedentes de prematuridad, enfermedad celiaca, fibrosis quística y enfermedad hepática (15).

El primer tipo de deficiencia es el más común, ya que si bien el contenido de zinc en la leche materna al inicio de la lactancia tiene una concentración $>3\text{mg/L}$, cae rápidamente hasta $<1\text{mg/L}$ a los 6 meses después del parto (16). Por ello, a los 6 meses de edad, el infante depende de otros alimentos como fuente de zinc para satisfacer sus necesidades fisiológicas. De aquí la importancia de la calidad de su alimentación complementaria. A esta edad, una alimentación con bajo contenido

de zinc y alto contenido de fitato puede dar lugar a una deficiencia moderada de zinc puesto, que su absorción será menor a dos tercios del consumido (10).

Para evaluar el riesgo de deficiencias de zinc en la población infantil se requiere la historia dietética (los patrones de la alimentación del seno materno y la complementaria), y el informe de patologías gastrointestinales (11). La escases de biomarcadores que detecten el nivel de zinc está ampliamente documentada; entre ellos, el de zinc sérico es a la fecha el mejor para evaluar a la población (17) y es también el recomendado por la OMS y el International Zinc Consultative Group (IZiNCG) (18;19)

Estudios previos han validado el uso de diversos instrumentos dietéticos para la evaluación dietética del zinc (20), entre los que el Cuestionario de Frecuencia de Consumo (CFC) ha sido el más utilizado para valorar la ingestión dietética en estudios epidemiológicos, en especial cuando se considera la ingestión a largo plazo (>7 días), correlacionada con el método de registro de alimentos (21).

En su revisión de la literatura sobre estudios de depleción-repleción en adultos, Hess y cols. encuentran evidencia convincente de una relación entre el zinc dietético y el zinc sérico en condiciones experimentales: cuando el zinc se restringe severamente en la dieta, disminuyen las concentraciones de zinc sérico durante las siguientes dos a nueve semanas. En los estudios de suplementación, por su parte, las concentraciones de zinc sérico también mostraron una respuesta positiva en niños de entre 2 y 15 meses, después de la intervención (22). Sin embargo, son pocos los estudios que muestran una asociación entre el zinc ingerido, los factores que intervienen en su absorción y la calidad de la dieta en relación con las concentraciones séricas (23;24). Esto puede deberse a que pocos estudios han caracterizado correctamente el consumo habitual de zinc.

En México, la segunda Encuesta Nacional de Nutrición (ENNII-1999) reportó una prevalencia de 34% de niveles bajos de zinc sérico en niños menores de 2 años

(25). En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT-2006) se encontró que 11.4% de los niños menores de 5 años presentaban un consumo de zinc inferior al Requerimiento Promedio Estimado (EAR, por sus siglas en inglés) (26), con una prevalencia de 29.2% de deficiencia de zinc en el grupo de 1 a 2 años (27). Este nutrimento es relevante en la población menor de 5 años ya que su deficiencia se asocia a 0.4 millones de muertes en el mundo (28).

Debido a que el CFC es una herramienta de bajo costo y fácil aplicación para estimar la ingesta habitual de zinc, el presente estudio se propuso validar un CFC desarrollado para estimar la ingesta dietética en población mexicana utilizando como referente el zinc sérico en niños de dos años de edad.

Metodología

Se trata de un estudio transversal anidado en una de las cohortes del proyecto *Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants* (ELEMENT), que estimó, en niños de dos años de edad, la asociación entre el zinc sérico y el zinc derivado de la aplicación de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo (CFC), desarrollado y validado por Hernández-Ávila y cols. (29) con la metodología de Willet (30), para mujeres adultas de la ciudad de México, de nivel socioeconómico bajo a medio.

Este estudio se llevó a cabo en 333 infantes de dos años de edad de la Ciudad de México, derechohabientes del Instituto Mexicano de Seguro Social, que acudieron a la visita programada como parte del proyecto original(31;32) en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer) entre 1999 y 2003.

En la visita se les tomó de improviso una muestra de sangre venosa, y personal capacitado y estandarizado les aplicó a las madres el CFC, que hace referencia a los 3 meses previos a la visita. El CFC incluye 116 alimentos contenidos en 10 grupos (lácteos, frutas, verduras, leguminosas, cereales, golosinas, bebidas,

grasas, antojitos, huevos y carnes). Esta lista proviene de los alimentos considerados como los más representativos del consumo por la Encuesta dietética del Instituto Nacional de la Nutrición de 1983 (33). El CFC presenta 10 valores de frecuencia de consumo: nunca, menos de una vez al mes, 2-3 veces al mes, 1 vez a la semana, 2-4 veces a la semana, 5-6 veces a la semana, 1 vez al día, 2-3 veces al día, 4-5 veces al día y 6 o más veces al día.

El contenido nutrimental del zinc para cada unidad de la lista de alimentos (porción estandarizada: una unidad natural, taza, rebanada, pieza, etc.) se obtuvo de las tablas de composición de alimentos de dos fuentes principales: 1) tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) y 2) tablas de composición de alimentos del Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNCMNSZ) (35), recopiladas por personal experto del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) (34).

Mediante un programa de cómputo desarrollado por personal del INSP,¹ el cálculo promedio de la ingesta diaria de zinc se realizó de la siguiente manera: para estimar la frecuencia diaria se tomó primero la frecuencia de consumo reportada por la madre con los siguientes valores: 0 para nunca, 0.016 para menos de una vez al mes, 0.08 para 2-3 veces al mes, 0.14 para 1 vez a la semana, 0.43 para 2-4 veces a la semana, 0.8 para 5-6 veces a la semana, 1 para 1 vez al día, 2.5 para 2-3 veces al día, 4.5 para 4-5 veces al día y 6 para 6 o más veces al día. El valor de la frecuencia diaria se multiplicó por la cantidad en gramos o mililitros de la porción estandarizada de cada alimento y, finalmente, se sumó el contenido de zinc diario (derivado de la porción y la frecuencia) de cada uno de los alimentos que son fuentes de zinc. Con este mismo procedimiento se estimó el consumo diario de ácido fólico en la dieta de los niños, utilizando exclusivamente las tablas de composición de las USDA para dicho componente.

¹ El cálculo promedio de la ingestión diaria de zinc se hizo utilizando el programa realizado por Shamah T. y Mendoza A. del Departamento de Vigilancia de la Nutrición del Centro de Investigación en Nutrición y Salud (INSP)

Una vez obtenido el consumo medio diario de zinc y de ácido fítico derivado del CFC, se calculó la razón fitato:zinc con la ecuación desarrollada por el IZiNCG (36), la cual toma en cuenta el peso molecular de ambos componentes: ((fitato/660)/(zinc/65.4)). Utilizando la razón fitato:zinc se calculó el zinc biodisponible de acuerdo con los siguientes criterios:

a) *Zinc biodisponible* (mg/d), utilizando el criterio de la OMS. Una vez obtenida la razón fitato:zinc se calculó el zinc biodisponible en la dieta con los siguientes criterios: para una razón menor de 5, se considera una absorción de zinc de 50%; para una razón entre 5 y 15, la absorción estimada es de 30%, y para una razón mayor de 15, se considera una absorción de 15% (37).

b) *Zinc biodisponible* (mg/d), utilizando criterios del IZiNCG. Para una razón fitato:zinc de 5 a 18 (la correspondiente a una dieta mixta), se considera una absorción de zinc de 31% en niños; cuando esta razón es mayor a 18 (la correspondiente a dietas vegetarianas o basadas en cereales integrales), se considera una absorción de 23% (38).

c) *Zinc biodisponible* (mg/d), de acuerdo con la fórmula propuesta por el IZiNCG para determinar la fracción de absorción (38), con el ajuste para niños reportado por Denova-Gutiérrez (39). Dado que el algoritmo utilizado para obtener la fracción de zinc absorbible está calculado para sujetos adultos, al tratarse de niños de 0 a 3 años se multiplica un factor de 4.3 (que se obtiene dividiendo el requerimiento promedio fisiológico de adultos 2.28mg/d entre el requerimiento promedio de niños de esta edad 0.53mg/d). El factor se multiplica por la cantidad de zinc obtenida del CFC para realizar los siguientes cálculos:

a. Estimar la razón fitato:zinc

b. $\text{Logit (fracción de zinc absorbible)} = 1.1365 - 0.6129 * \ln (\text{mg zinc}) - 0.3164 * \ln (\text{razón fitato:zinc})$
 $\text{exp [logit (fracción de zinc absorbible)]}$

c. $\text{Fracción de zinc absorbible} = \frac{\text{exp [logit (fracción de zinc absorbible)]}}{1 + \text{exp [logit (fracción de zinc absorbible)]}}$

d. La fracción absorbible se multiplicó por la ingesta de zinc (multiplicada por el factor) para obtener la ingesta de zinc biodisponible

Para determinar el zinc sérico, se centrifugó la muestra de sangre tomada de improviso el día de la visita, y se procedió a separar el suero en el laboratorio del INPer, en donde se determinó la concentración de zinc por medio de espectrometría de absorción atómica de llama (FAAS), técnica considerada como la más adecuada (40).

Una vez obtenidos los valores de zinc sérico, se utilizaron como el método de referencia, y se clasificó a los niños según su deficiencia de zinc, con los siguientes puntos de corte: niñas <65mg/dl y niños <57mg/dL (38).

Análisis estadístico

Se estimaron las estadísticas descriptivas de localización y escala (medias y desviaciones estándar) de los vectores nutricionales de interés, y se determinaron la prevalencia de consumo bajo de zinc sérico (% debajo del EAR) y la prevalencia de la deficiencia de zinc sérico.

Para analizar la capacidad del CFC para predecir los niveles de zinc sérico (variable dependiente), se generaron modelos de regresión lineal con las siguientes variables independientes:

- 1) Ingesta dietética de zinc (mg/día)
- 2) Ingesta dietética de zinc (mg/día) ajustada por el consumo de ácido fítico (mg/día)
- 3) Razón fitato:zinc

- 4) *Zinc biodisponible* (mg/d) utilizando el criterio de la OMS
- 5) *Zinc biodisponible* (mg/d) utilizando los criterios del IZiNCG
- 6) Zinc biodisponible (mg/d) de acuerdo con la fórmula propuesta por el IZiNCG para determinar la fracción de absorción con el ajuste para niños reportado por Denova-Gutiérrez.

Se generaron también modelos estratificados de acuerdo con las condiciones de la deficiencia de zinc para probar si el CFC predice la relación entre zinc sérico y zinc dietético de manera diferente dependiendo de dichas condiciones.

El presente estudio fue evaluado y aprobado por las Comisiones de Investigación, Ética y Seguridad del Instituto Nacional de Salud Pública y el INPer. A las madres de los participantes se les informó sobre los procedimientos y objetivos del estudio y firmaron una carta de consentimiento.

La paquetería estadística que se utilizó en el análisis de la información fue STATA 11.0

Resultados

Los infantes incluidos en esta validación presentan las siguientes características: 49% son varones, con un peso medio al nacer de 3.1kg y talla de 50cm; 27% de la muestra fueron amamantados hasta el año de edad. El peso y la talla promedio a los 24 meses (11.9 kg de peso y 86 cm de talla) se encuentran en el percentil 50 de la curva de crecimiento para el sexo correspondiente (Patrones de crecimiento infantil, OMS 2006). La edad media de las madres de los participantes fue de 26.5

años y contaban con una escolaridad media de 11 años; ninguna de las madres era analfabeta.

La ingesta media de zinc total obtenida por el CFC a los 24 meses fue de 8.02 mg/d (± 2.30). Solo un niño presentó un consumo por debajo del EAR (2.5 mg/d) (41). La lista de alimentos incluidos en el CFC que contribuyeron al cálculo de la ingesta diaria para las principales fuentes de zinc ($> 0.5\text{mg}/100\text{gr}$) se encuentra en la tabla 1.

La ingesta de otros componentes relevantes para el presente estudio está descrita en la tabla 2. El consumo medio de ácido fólico en nuestra población es alto 545.19 mg/d (± 190.08) y se refleja en una razón media de fitato:zinc de 7, con una razón máxima de 15.5. No se tienen niños con una razón fitato zinc > 18 , por lo que –de acuerdo con el criterio del IZiNCG para toda la muestra– se consideró una absorción de 31% del zinc ingerido, lo que se refleja en una media de zinc biodisponible de 2.49 mg/d (± 0.70). Al utilizar los criterios de absorción de la OMS, se obtuvo una media estimada de zinc biodisponible de 2.64 mg/d (± 1.04). Finalmente, al utilizar el ajuste de Denova-Gutiérrez, la media de zinc biodisponible fue de 2.29 mg/d (± 0.36). La diferencia entre las medias de los tres criterios fue estadísticamente diferente ($p=0.02$).

Solo 0.9% de los niños de la muestra reportaron tomar algún multivitamínico con contenido de zinc.

En cuanto al zinc sérico, la media en la muestra fue de 79.61 (± 16.08 mg/dL), y fue mayor para las niñas (80.33 ± 16.32 mg/dL) que para los niños (78.89 ± 16.29 mg/dL). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.41$). La prevalencia de la deficiencia de zinc sérico en toda la muestra fue de 10.81%, y es significativamente mayor en las niñas que en los niños (15.57% vs 6.02%, $p<0.01$).

Los resultados de los cinco modelos de regresión lineal para validar el CFC se muestran en la tabla 3. Como se puede observar, al utilizar el zinc (mg/d), calculado directamente en el programa del CFC (zinc total), no se encuentra una relación estadísticamente significativa para el total de la muestra ni por subgrupos (con deficiencia y sin ella). Sin embargo, cuando se incluye en el modelo el ajuste por el consumo de fitatos, por cada miligramo adicional de zinc consumido, el zinc sérico incrementa en promedio 0.94 mcg/dL, incremento que es marginalmente significativo ($p=0.057$). Para el grupo de niños sin deficiencia de zinc ($n=297$), la relación es de 0.96 (95% CI: 0.01, 1.89), lo cual es estadísticamente significativo ($p=0.046$), mientras que en los niños con deficiencia de zinc el coeficiente disminuye a 0.34, sin ser estadísticamente significativo ($n=36$; $p=0.65$).

También se estimó que por cada punto de incremento en la razón fitato:zinc, el zinc sérico disminuye en promedio 0.69 mcg/dL ($p=0.12$), cambio que no es estadísticamente significativo.

Por último, al hacer la estimación del zinc biodisponible con los diferentes criterios, se observa que los modelos arrojan diferentes coeficientes de magnitud, signo y significancia. Conforme al criterio de la OMS, por cada mg de zinc biodisponible estimado en la dieta del infante, el zinc sérico incrementa en promedio 1.40 mcg/dL ($p=0.09$), incremento que es marginalmente significativo. En los grupos con deficiencia de zinc y sin ella, los coeficientes no son estadísticamente significativos. Al utilizar en el modelo el zinc biodisponible –con el criterio del IZiNCG y el ajuste de Denova-Gutierrez– observamos que las estimaciones son generalmente menores y no alcanzan significancia estadística.

Discusión

La presente investigación es el primer estudio en México que valida un CFC para el consumo de zinc mediante el biomarcador de zinc sérico en la población de infantes. Este estudio documenta por primera vez la comparación de los diferentes puntos de corte sugeridos por organizaciones internacionales en la evaluación de zinc en la dieta habitual, ajustado por el ácido fítico, el principal inhibidor de la absorción del zinc.

Cuando se analiza el consumo de zinc sin considerar el principal inhibidor de su absorción (ácido fítico), la asociación es positiva pero sin significancia estadística, lo que concuerda con un estudio previo en que se diseñó un CFC para medir la ingesta de zinc, y en donde se reconoce que una de las limitaciones del instrumento fue la falta de información sobre el consumo de ácido fítico (42).

La relación observada entre el CFC y el método de referencia en nuestra población muestra que el zinc dietético ajustado por el consumo de ácido fítico es el mejor predictor de zinc sérico. Esta relación es más evidente cuando se analiza solo en el subgrupo sin deficiencia sérica.

En el grupo con deficiencia sérica, la asociación estimada no alcanza a ser estadísticamente significativa en relación con el valor convencional de 0.05, lo que puede deberse al reducido tamaño de la muestra de la que dispusimos o a que la deficiencia de zinc puede generarse también por diversos factores independientes de la alimentación como: infección (la reducción de zinc sérico debida a una infección varía de 10 a 12% en comparación con grupos sin infección (43)); inflamación (tener bajos niveles de albúmina o un elevado conteo de células blancas (44)), o enfermedades que alteran la absorción o el metabolismo del mineral en el organismo del niño (45). Una limitación de nuestro estudio es no haber dispuesto de información sobre los padecimientos recientes y las condiciones inmunológicas del niño.

La comparación de los diferentes métodos para calcular el zinc biodisponible nos permitió documentar que el consumo medio estimado por cada uno de ellos varía considerablemente y que en nuestra población de estudio ninguno predice adecuadamente los niveles de zinc sérico. Esto pudiera deberse a que dichos puntos de corte utilizan rangos muy amplios para hacer la estimación, y a que, además, fueron desarrollados para población adulta.

Diversos estudios de validación recomiendan incorporar el consumo de multivitamínicos (46). En nuestro estudio, solo 3 niños de la muestra consumieron algún multivitaminico que contuviera zinc, y la cantidad era mínima en los tres, por lo que no incluimos la variable de consumo de multivitamínicos en el análisis.

La valoración de la dieta de los infantes es complicada y puede dar lugar a errores de medición porque los hábitos dietéticos a esta edad cambian rápidamente, porque los padres comparten la responsabilidad de la alimentación con otros adultos (cuidadores), y finalmente, porque el niño no necesariamente consume todo el alimento que se le sirve (47).

Sabemos que el CFC tiene limitaciones para estimar el consumo de nutrimentos ya que la memoria del entrevistado juega un papel muy importante en sus respuestas (48). En el presente estudio se tienen, además, tres fuentes de error de medición derivadas del instrumento: 1) la porción utilizada para el cálculo está pre determinada (no se le pregunta a la madre), lo que puede ocasionar un error al momento de estimar el consumo diario de zinc; 2) el instrumento fue diseñado para valorar la dieta de mujeres adultas en estudios epidemiológicos relacionados con enfermedades crónicas, y éstas consumen una mayor diversidad de alimentos, y 3) el cuestionario no mide cierto tipo de alimentos que se consumen a esta edad tales como la leche fortificada (Liconsa) o alimentos procesados para infantes, que suelen estar fortificados con zinc.

Nuestro estudio permite concluir que este CFC es un buen instrumento para predecir el zinc sérico a partir del zinc dietético, relación que resulta más evidente en los niños sin deficiencias de zinc. Se recomienda realizar estudios en niños con deficiencia de zinc para dilucidar si el instrumento es igualmente válido para esta población o si el tamaño de la muestra de este subgrupo en nuestro estudio afectó nuestros resultados.

Tabla 1. Lista de alimentos incluidos en el Cuestionario de Frecuencia de Consumo (CFC) con contenido de zinc ≥ 0.5 mg/100 g

Alimento	Cantidad
PRODUCTOS LACTEOS	
Leche materna	1 tetada
Otra leche*	1 vaso (240 ml)
Queso***	1 rebanada (30 g)
Yogurt*	1 vaso típico de yogurt (150g)
CARNES, EMBUTIDOS Y HUEVO	
Carne de puerco***	½ bistec mediano (45g)
Carne de res****	½ bistec mediano (45g)
Salchicha jamón **	1 pieza de salchicha ó 1 reb. de jamón (30g)
Hígado de res o pollo****	1 pieza (90g)
Huevo*	1 pieza entera
Pescado fresco*	½ filete mediano (45 g)
Atún **	¼ lata ó 40g
LEGUMINOSAS	
Frijoles*	a) ½ plato ó ½ taza de la olla (50g)
	b) ½ plato ó ½ taza refritos (50g)
CEREALES	
Arroz*	½ taza ó ½ plato (50g)
Pan blanco*	1 rebanada o ½ bolillo (35g)
Pan integral**	1 rebanada o ½ bolillo (35g)
Pan dulce* (excepto donas y churros)	1 pieza (70g)
Cereal de caja****	1 taza seco (30g)
Tortilla*	1 pieza
ANTOJITOS	
Sopes, quesadillas, tlacoyos, enchiladas, tacos, o gorditas de comal (sin freír)*	100 g
Pozole*	½ plato (50 g)
Tamal (todos tipos)*	½ pieza (100 g)
BOTANAS, DULCES Y POSTRES	
Chocolate**	1 trozo o 1 cucharada sopera (10g)
Frituras**	1 paquete individual o 1 bolsa chica (35g)

*contenido de zinc de 0.5 a <1.0 mg/100 gr

**contenido de zinc de 1 a <2 mg/100 gr

***contenido de zinc de 2 a <3 mg/100 gr

****contenido ≥ 3 mg/100gr

Tabla 2. Ingesta de zinc y ácido fólico en la dieta estimada por el Cuestionario de Frecuencia de Consumo (n=333)

Componente	Cantidad	Media	DE
Zinc	mg/d	8.02	2.30
Ácido fólico	mg/d	545.19	190.08
Razón fitato:zinc		6.89	1.97
Zinc biodisponible de acuerdo con la OMS	mg/d	2.64	1.04
Zinc Biodisponible de acuerdo con el IZiNCG	mg/d	2.49	0.70
Zinc Biodisponible de acuerdo con Denova-Gutiérrez	mg/d	2.29	0.36
Energía	Kcal/d	1655.19	437.68

Tabla 3. Asociación entre zinc sérico y zinc dietético crudo y ajustado, estratificado por la presencia de deficiencia de zinc, validación de Cuestionario de Frecuencia de Consumo

	Toda la muestra (n=333)		Sin deficiencia de zinc (n=297)		Con deficiencia de zinc (n=36)	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p
Zn (mg/d)	0.22 (-0.54, 0.98)	0.58	0.26 (-0.48, 1.00)	0.49	0.39 (-0.57, 1.36)	0.41
Zn (mg/d) ajustado por fitatos (mg/d)	0.95 (-0.029, 1.94)	0.057	0.96 (0.01, 1.89)	0.046	0.34 (-1.22, 1.91)	0.65
Razón fitato: zinc	-0.69 (-1.58, 0.19)	0.13	-0.84 (-1.71, 0.01)	0.06	0.03 (-1.07, 1.13)	0.95
Zinc biodisponible de acuerdo con la OMS	1.40 (-0.26, 3.08)	0.10	1.34 (-0.24, 2.94)	0.10	0.91 (-1.70, 3.53)	0.48
Zinc biodisponible de acuerdo con el IZiNCG	0.68 (-1.77, 3.14)	0.58	0.82 (-1.56, 3.22)	0.49	1.27 (-1.86, 4.41)	0.41
Zinc biodisponible de acuerdo con Denova- Gutiérrez	-0.71 (-5.39, 3.97)	0.76	-0.65 (-5.34, 4.03)	0.78	1.95 (-3.05, 6.96)	0.43

Referencias

- (1) Bettger WJ, O'Dell BL. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci* 1981 Mar 30;28(13):1425-38.
- (2) Cunningham BC, Bass S, Fuh G, Wells JA. Zinc mediation of the binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. *Science* 1990 Dec 21;250(4988):1709-12.
- (3) Cousins RJ. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010 Oct;80(4-5):243-8.
- (4) Solomons NW. Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab* 2013;62 Suppl 1:8-17.
- (5) Das JK, Kumar R, Salam RA, Bhutta ZA. Systematic review of zinc fortification trials. *Ann Nutr Metab* 2013;62 Suppl 1:44-56.
- (6) Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1998 Aug;68(2 Suppl):476S-9S.
- (7) Rivera JA, Martorell R, Ruel MT, Habicht JP, Haas JD. Nutritional supplementation during the preschool years influences body size and composition of Guatemalan adolescents. *J Nutr* 1995 Apr;125(4 Suppl):1068S-77S.
- (8) Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998 Aug;68(2 Suppl):447S-63S.
- (9) Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr* 2009;29:153-76.
- (10) Krebs NF, Westcott JE, Culbertson DL, Sian L, Miller LV, Hambidge KM. Comparison of complementary feeding strategies to meet zinc requirements of older breastfed infants. *Am J Clin Nutr* 2012 Jul;96(1):30-5.
- (11) Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab* 2013;62 Suppl 1:19-29.
- (12) Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000 May;130(5S Suppl):1378S-83S.
- (13) World Health Organization FaAO. Vitamin and Mineral Requirement in Human Nutrition. second ed. Geneva: World Health Organization; 2002.
- (14) Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002 Jul;71(1):66-73.

- (15) Barbarot S, Chantier E, Kuster A, Hello M, Roze JC, Blouin E, et al. Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: high dose preventive supplementation is necessary. *Pediatr Dermatol* 2010 Jul;27(4):380-3.
- (16) Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995 May;61(5):1030-6.
- (17) Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009 Jun;89(6):2040S-51S.
- (18) Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lonnerdal B, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004 Mar;25(1 Suppl 2):S99-203.
- (19) Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008 Jun;99 Suppl 3:S14-S23.
- (20) Samman S, Herbert J, Petocz P, Lyons-Wall PM. Development and validation of a short questionnaire for estimating the intake of zinc. *Biol Trace Elem Res* 2010 May;134(2):226-34.
- (21) Ortiz-Andrellucchi A, Henriquez-Sanchez P, Sanchez-Villegas A, Pena-Quintana L, Mendez M, Serra-Majem L. Dietary assessment methods for micronutrient intake in infants, children and adolescents: a systematic review. *Br J Nutr* 2009 Dec;102 Suppl 1:S87-117.
- (22) Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull* 2007 Sep;28(3 Suppl):S403-S429.
- (23) Hotz C, Lowe NM, Araya M, Brown KH. Assessment of the trace element status of individuals and populations: the example of zinc and copper. *J Nutr* 2003 May;133(5 Suppl 1):1563S-8S.
- (24) Gibson RS, Heath AL, Limbaga ML, Prosser N, Skeaff CM. Are changes in food consumption patterns associated with lower biochemical zinc status among women from Dunedin, New Zealand? *Br J Nutr* 2001 Jul;86(1):71-80.
- (25) Villalpando S, Garcia-Guerra A, Ramirez-Silva CI, Mejia-Rodriguez F, Matute G, Shamah-Levy T, et al. Iron, zinc and iodide status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years of age. A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 4:S520-S529.
- (26) Mundo-Rosas V, Rodriguez-Ramirez S, Shamah-Levy T. Energy and nutrient intake in Mexican children 1 to 4 years old: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 4:S530-S539.

- (27) Morales-Ruan MC, Villalpando S, Garcia-Guerra A, Shamah-Levy T, Robledo-Perez R, Avila-Arcos MA, et al. Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. *Salud Publica Mex* 2012 Mar;54(2):125-34.
- (28) Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de OM, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008 Jan 19;371(9608):243-60.
- (29) Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998 Mar;40(2):133-40.
- (30) Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985 Jul;122(1):51-65.
- (31) Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, et al. Maternal self-esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. *Neurotoxicology* 2008 Mar;29(2):278-85.
- (32) Tellez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Schnaas-Arrieta L, et al. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):e323-e330.
- (33) Hernández M, Aguirre J, Serrano L. Alimentación de obreros y sus familias, México. México: Instituto Nacional de la Nutrición; 1983. Report No.: Publicación: L-61.
- (34) The Compiled México-INSP Food Composition Data Bank. 2002. México, Instituto Nacional de Salud Pública.

Ref Type: Catalog

- (35) Bourges H. Tablas de Composición de Alimentos. "50 Aniversario Instituto Nacional de Nutrición". 1996. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Ref Type: Catalog

- (36) Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008 Jun;99 Suppl 3:S14-S23.
- (37) World Health Organization, Food and Agriculture Organization, International Atomic Energy Association. Trace elements in human health and nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2002.
- (38) Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lonnerdal B, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004 Mar;25(1 Suppl 2):S99-203.

- (39) Denova-Gutierrez E, Garcia-Guerra A, Flores-Aldana M, Rodriguez-Ramirez S, Hotz C. Simulation model of the impact of biofortification on the absorption of adequate amounts of zinc and iron among Mexican women and preschool children. *Food Nutr Bull* 2008 Sep;29(3):203-12.
- (40) Hackley BM, Smith JC, Halsted JA. A simplified method for plasma zinc determination by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 1968 Jan;14(1):1-5.
- (41) Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes. Washington DC: National Academy Press; 2000.
- (42) Samman S, Herbert J, Petocz P, Lyons-Wall PM. Development and validation of a short questionnaire for estimating the intake of zinc. *Biol Trace Elem Res* 2010 May;134(2):226-34.
- (43) Thurnham DI, Mburu AS, Mwaniki DL, De Wagt A. Micronutrients in childhood and the influence of subclinical inflammation. *Proc Nutr Soc* 2005;64:502-9.
- (44) Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull* 2007 Sep;28(3 Suppl):S403-S429.
- (45) Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998 Aug;68(2 Suppl):447S-63S.
- (46) Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr* 2002 Aug;5(4):567-87.
- (47) Andersen LF, Lande B, Arsky GH, Trygg K. Validation of a semi-quantitative food-frequency questionnaire used among 12-month-old Norwegian infants. *Eur J Clin Nutr* 2003 Aug;57(8):881-8.
- (48) Kipnis V, Midthune D, Fredman L, Bingham S, Day NE, Riboli E, et al. Bias in dietary-report instruments and its implications for nutritional epidemiology. *Public Health Nutr* 2002;5(6A):915-23.

Título: “*Modificación del efecto negativo de la exposición a plomo sobre la estatura por el consumo dietético de zinc en infantes de 2 años*”

Lista de co-autores potenciales (Posible orden): Cantoral Alejandra, Téllez-Rojo Martha M, Shamah L Teresa, Hernández-Ávila Mauricio, Schnaas Lourdes, Hu Howard, Ettinger Adrienne, Peterson Karen

Autor de correspondencia: Cantoral Alejandra

Título corto: Efecto del plomo en la estatura de infantes

Conteo de palabras:

Resumen	269
Artículo completo	4922
Número de referencias	42
Número de tablas	4
Número de Gráficos	2

Resumen

Introducción: Pese a que los niveles de plomo en sangre en niños de la Ciudad de México han disminuido considerablemente, desde la eliminación de la gasolina con plomo, la exposición al metal derivada de otras fuentes continúa siendo un problema de salud pública, que afecta la salud de la población infantil. Es por ello que el presente estudio tiene como finalidad comprobar la relación negativa entre la exposición a plomo sobre la estatura y estimar si dicha relación puede ser atenuada por el consumo de zinc en la alimentación del infante.

Metodología: Se trata de un estudio de cohorte de nacimiento en el cual se midieron variables antropométricas, dietéticas y plomo en sangre a los niños participantes ($n=481$) en las edades 12 y 24 meses. A través de modelos de regresión de efectos aleatorios, se estimó el efecto negativo de la exposición a plomo sobre la estatura. Asimismo, se estimó el posible efecto modificador del consumo dietético de zinc sobre esta asociación.

Resultados: El incremento de una unidad logarítmica de plomo en sangre se relaciona con una estatura 0.28cm menor (95% CI: -0.55, -0.01). El efecto negativo del plomo en la estatura es mitigado con el aumento del consumo de zinc, sin alcanzar significancia estadística. Esta atenuación es significativa al relacionar los niveles de zinc sérico, en lugar del consumo, en aquellos niños sin deficiencia de zinc.

Conclusión: Se documenta el efecto negativo de la exposición a plomo sobre la estatura aún a niveles de plomo en sangre por debajo del límite permisible por la norma mexicana. Este efecto se atenúa con un estado correcto de zinc en el organismo.

Introducción

El crecimiento del niño desde la infancia hasta la adolescencia es un proceso extremadamente complejo que está influenciado no sólo por el componente genético del individuo sino también por factores ambientales, el estado nutricional y ciertas enfermedades(1).

El plomo es un tóxico ambiental cuyos efectos nocivos para la salud han sido estudiados y documentados ampliamente en décadas anteriores(2). La exposición en los niños proviene principalmente de tres fuentes: 1) la movilización del plomo depositado en hueso materno durante el embarazo que ingresa al torrente sanguíneo y cruza la barrera fetoplacentaria constituyendo una fuente de exposición endógena para el producto(3), 2) de las partículas de plomo en el aire que ingresan al organismo por el tracto respiratorio y 3) de los alimentos que contienen plomo: leche materna (si es que lo contiene)(4), alimentos que fueron cocinados ó almacenados en loza de barro vidriada con plomo a bajas temperaturas(5).

Esta última fuente de exposición a plomo sigue representando un problema de salud pública en la etapa preescolar, ya que del nacimiento a los 5 años de vida incrementa el consumo del metal por la vía gastrointestinal(6), y la absorción del mismo es casi 5 veces mayor en niños que en adultos (19;37).

La relación entre la exposición a plomo y el crecimiento en niños ha sido documentada previamente en estudios transversales(7;8). En la *National Health and Nutrition Examination Survey II* (1976-1980), se encontró una relación negativa significativa entre las concentraciones de plomo sanguíneo y la estatura de niños menores de 7 años, controlada por edad, raza, sexo y variables nutricias(9). En los niños México-Americanos de la *Hispanic Health and Nutrition Examination Survey* (1982-1984) se documentó una relación inversa entre las concentraciones de plomo en sangre con la estatura; los niños con

concentraciones superiores a la media presentaron en promedio una estatura 1.2cm menor que los niños con concentraciones de plomo en sangre menores a ella (10). En la *National Health and Nutrition Examination Survey III* (1988-1994), a pesar de que la concentración media de plomo en sangre en niños menores de 5 años disminuyó en un 77% con relación a la encuesta previa (15mcg/dL a 3.6mcg/dL)(11), se corroboró que la concentración de plomo en sangre está asociada negativamente con la estatura en niños menores de 7 años, y se estimó que por cada incremento de 10mcg/dL de plomo en sangre, la talla es en promedio 1.57cm menor(12).

En estudios longitudinales como en el “*Cincinnati Lead Study*” se documentó un efecto negativo de la exposición prenatal a plomo sobre la talla en niños, y dicho efecto fue más evidente en aquellos niños cuyas madres presentaron un nivel de plomo sanguíneo mayor a la media (7.7mcg/dL) durante el embarazo(13).

En niños de la ciudad de México del proyecto *Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants (ELEMENT)* se examinó la asociación de los niveles de plomo prenatales, en la infancia y en la niñez temprana con la estatura, encontrando que la media de la estatura a los 48 meses fue 0.84cm menor en los niños con plomo en sangre mayor a la mediana en la infancia (4.5mcg/dl del nacimiento a los 24 meses) en comparación a los niños con plomo en sangre por debajo a este nivel(14).

Aunque aún no es claro el mecanismo por el cual el plomo afecta el crecimiento en niños, los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que el plomo afecta la función de los osteoblastos y osteoclastos directa e indirectamente: 1) Indirectamente, afectando la diferenciación celular ósea y reduciendo en plasma los niveles de 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D) y hormona paratiroidea(15;16). 2) Directamente, alterando la capacidad de las células óseas de responder a la regulación hormonal (disminuyendo la respuesta a 1,25-dihidroxicolecalciferol, la cual estimula la síntesis de osteocalcina, lo que a su vez puede inhibir la formación

de hueso nuevo)(17), compitiendo con los sitios de unión del calcio (desplazando al calcio en la hidroxapatita)(18) y con los sistemas mensajeros de calcio; y disminuyendo la capacidad de síntesis y secreción de componentes de la matriz ósea como el colágeno(19).

La correcta nutrición además de favorecer el estado de salud del individuo puede alterar la susceptibilidad a la toxicidad del plomo que repercuten en la salud(20-22). El papel del estado nutricional para modificar la susceptibilidad de la intoxicación por plomo se ha reconocido a través de diversos estudios (*in vitro*, *in vivo*, con animales, estudios transversales y longitudinales en humanos); el grado de entendimiento de cómo un factor nutricional puede afectar dicha susceptibilidad al plomo varía de nutrimento a nutrimento.

El consumo de algunos nutrimentos como el zinc, hierro, cobre, calcio y la vitamina C puede afectar la biodisponibilidad y metabolismo del plomo(21;23), se ha documentado que los niveles sanguíneos de plomo tienen una correlación negativa con los niveles sanguíneos de zinc en animales y humanos(24;25), y que conforme el zinc en la dieta incrementa, la absorción de plomo y su toxicidad disminuye, indicando que el zinc pudiera ejercer un efecto en la absorción de plomo a nivel gastrointestinal, disminuyendo su acumulación en tejidos blancos como el hueso y por consiguiente reduciendo sus efectos tóxicos(26).

Estudios en animales han mostrado que la eliminación de zinc por la orina se incrementa conforme aumenta el nivel de plomo en sangre(27), lo que puede producir deficiencia de zinc, la cual por su parte, puede incrementar la absorción de plomo(28), elevando sus niveles en sangre y provocando un círculo negativo que afecte el crecimiento(21).

La mayoría de los estudios que han evaluado el efecto de la suplementación con zinc sobre las concentraciones de plomo han sido realizados en animales con resultados prometedores: Kumar y colaboradores documentaron un efecto positivo

de dicha suplementación sobre la disminución de las concentraciones del metal en pulmón y riñones en ratas(29). Jamieson y colaboradores mostraron que la suplementación con zinc en ratas expuestas a acetato de plomo, protege contra la acumulación de plomo en el fémur de las ratas, y que las ratas con dietas deficientes en zinc presentaron menor osteocalcina (12-16%) sérica comparada con las ratas suplementadas con zinc y con las ratas control(30).

Los niveles de plomo en sangre en los niños de la Ciudad de México han disminuido significativamente en los últimos 20 años a partir de la eliminación de plomo de la gasolina. Sin embargo, aún se tiene una exposición de plomo importante a través de la utilización de barro vidriado(5;31-33). Por otro lado, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) los niños de 1 a 2 años presentan una prevalencia de deficiencia de zinc de 29.2%(34). Finalmente la prevalencia de baja talla (<2DE de talla para la edad) ha ido disminuyendo en nuestro país en casi un 50% en el periodo 1988-2012 (de 26.9% a 13.6%, respectivamente)(35), sin embargo continúa siendo un problema de salud pública importante.

En la actualidad, estas tres condiciones conviven en nuestro país: exposición a plomo, alta prevalencia de deficiencia de zinc y la prevalencia de baja talla como un problema de salud pública. Este contexto motiva estudiar conjuntamente dos factores que se han relacionado con el crecimiento de manera independiente: zinc como enzima fundamental en los procesos metabólicos, y el plomo, interfiriendo en la absorción de zinc y en su probable rol desplazando al calcio del hueso. Hasta el momento no se cuenta con estudios en humanos en nuestro país en donde se evalúe el posible efecto modificador de la ingesta de zinc sobre el efecto negativo del plomo sobre el crecimiento. Es por ello que el objetivo del presente estudio es estimar el efecto negativo del plomo sobre la estatura y el posible efecto atenuante de la ingestión dietética de zinc y del zinc sérico sobre dicho efecto en niños a los 2 años de edad.

Metodología

Se trata de un estudio longitudinal anidado en una cohorte de nacimiento del proyecto *Early Life Exposure in Mexico to ENvironmental Toxicants* (ELEMENT), donde se utiliza la información de los niños hasta los dos años de edad. En dicho estudio, las madres de los participantes fueron reclutadas durante el embarazo y el primer mes postparto entre los años de 1997 a 2001 en clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México. Para ser incluidas en el estudio principal, debían permanecer viviendo en la Ciudad de México los siguientes 5 años después del reclutamiento. Se excluyeron aquellas mujeres con historia de infertilidad, diabetes, psicosis, diagnóstico de embarazo de alto riesgo, preeclampsia, diabetes gestacional, enfermedad renal crónica o enfermedad cardíaca y consumo de alcohol en el embarazo(36). Para propósitos del proyecto principal solo se incluyeron en el estudio aquellos niños con un nivel de plomo en cordón menor a 10mcg/dL.

Las participantes fueron informadas sobre los propósitos del estudio y firmaron una carta de consentimiento informado antes de iniciar su participación en el mismo. Las Comisiones de Investigación, Bioseguridad y Ética del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), de la Escuela de Salud Pública de Harvard, la Universidad de Michigan, del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) y de todas las instituciones participantes aprobaron el estudio y los procedimientos.

De los 662 niños nacidos de las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión, 27 se dieron de baja después del parto (las madres decidieron no continuar). Para fines del presente análisis se excluyeron a los niños prematuros (<37 semanas de gestación) (n=38) y con bajo peso al nacer, <2500gr (n=26) para evitar confusión al estimar la variable de respuesta (talla) y considerar en el análisis solo aquellos niños con peso y talla al nacer dentro de los rangos normales. También fueron eliminados los niños con datos faltantes de alguna de las variables relevantes para

el análisis (n=90), dejando un total de 481 niños (72.6%) que acudieron a alguna de las visitas de seguimiento a los 12 (n=423) o 24 meses(n=443) (panel no balanceado). Para ambas etapas se midieron las variables que se mencionan a continuación.

Colección de muestras biológicas y variables relevantes:

La medición de talla se realizó en las instalaciones del centro de investigación por personal capacitado y estandarizado. La medición se realizó en posición acostada utilizando un infantómetro y siguiendo procedimientos internacionalmente convencionales (Habitch, Lohman)(37).

Para analizar la concentración de plomo en sangre del infante se tomaron las muestras con limpieza previa del sitio de punción. La sangre se almacenó en tubos especiales libres del metal, y se analizaron en un espectrómetro de absorción atómica en el laboratorio de metales de la Universidad de Harvard.

Se aplicó un cuestionario a la madre donde se recabaron aspectos de la alimentación de la familia. Específicamente se preguntó sobre el uso para la preparación, servicio y almacenamiento de comida del niño en utensilios de barro vidriado durante los últimos 6 meses. A partir de estas preguntas se generó una variable dicotómica para identificar cualquier tipo de uso de este tipo de loza.

La ingesta de zinc en dieta se recolectó a través de un Cuestionario de Frecuencia de Consumo semicuantitativo (CFC) validado en población mexicana por Hernández y cols(38), el cual fue aplicado a la madre en el centro de investigación. Dicho cuestionario fue aplicado por personal previamente capacitado para este fin.

En el 63% de los niños (280 de 443) que acudieron a la visita de los 24 meses se analizó el estado de zinc con el biomarcador zinc en suero. Dicho metal sólo se

analizó en una submuestra del total de participantes debido a que el análisis comenzó tiempo después de iniciado el estudio. El biomarcador se determinó en el laboratorio del INPer a través de espectrometría de absorción atómica de llama (FAAS), la cual se considera la técnica más adecuada para este fin(39). Una vez obtenidos los valores de zinc sérico se procedió a clasificar a los niños de acuerdo a la presencia de deficiencia de zinc con los siguientes puntos de corte: niñas <65mg/dl y niños <57mg/dL(40).

Análisis estadístico

Con el objetivo de comparar a los participantes incluidos en el estudio con el resto de la cohorte que fue excluido, se realizó una comparación de las variables al nacimiento y las covariables de la madre con las pruebas correspondientes de acuerdo a la escala de medición de cada variable (prueba t y prueba exacta de Fisher).

Se generó un modelo de efectos aleatorios para datos panel (no balanceados) para estimar el efecto del plomo (en escala logarítmica) sobre la estatura (cm). El modelo fue ajustado por las siguientes variables relevantes relacionadas con la estatura de los infantes: talla al nacer, sexo, edad concurrente, energía consumida por el niño (concurrente), meses de cualquier tipo de lactancia materna, talla y escolaridad de la madre, ésta última como proxy de nivel socioeconómico.

El posible efecto modificador del zinc sobre el efecto de plomo en la talla del niño se estimó a través de la inclusión de un término de interacción en los modelos de regresión correspondientes, ajustados por las mismas covariables. Dicho efecto modificador se estimó en dos modelos: el primero, en un modelo de efecto aleatorio para datos panel (no balanceado) que tuvo por objetivo medir la interacción a nivel gastrointestinal. La interacción se operacionalizó multiplicando el consumo promedio de zinc en la dieta derivado del CFC multiplicado por el uso

de barro vidriado que es la principal fuente exposición gastrointestinal de plomo, y ajustada por el consumo de ácido fólico.

El segundo modelo, se realizó a través de un modelo de regresión lineal utilizando los datos transversales a los 24 meses, ya que solo a esta edad se obtuvo el biomarcador zinc sérico, y tuvo por objetivo medir la interacción a nivel interno, estimada con el zinc sérico multiplicado por el plomo en sangre concurrente. Dicho modelo se estratificó por la presencia de deficiencia de zinc.

El análisis de la información fue realizado en STATA 11.0

Resultados

Las variables que describen a la muestra se encuentran en la Tabla 1. Como se puede observar la mitad de la muestra son varones, con una edad gestacional media de 39 semanas, un peso al nacer promedio de 3.1kg y una talla media de 50cm. El peso y talla promedios a los 12 y 24 meses se encuentran en el percentil 50 de la curva de crecimiento para el sexo correspondiente (Patrones de crecimiento infantil, OMS 2006). Menos de 2% de los niños presentaron desmedro (<-2 DE del puntaje Z de talla/edad) y el 5% nunca fueron alimentados al seno materno. En cuanto al estatus de zinc, 11% de los niños presentaron una deficiencia del micronutriente a los 24 meses.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los niños que participaron en el presente estudio en comparación con el total de niños que conformaron la cohorte (datos no mostrados); como era de esperarse, la edad gestacional y la talla al nacimiento presentaron una diferencia significativa ya que se excluyeron a los niños con una edad gestacional menor a 37 semanas y un peso al nacer menor a 2500g. También se compararon las características de los niños a los 24 meses con determinación y sin determinación zinc sérico, sin encontrar diferencias entre ellos (datos no mostrados).

Dada la asimetría de la distribución de las concentraciones de plomo en sangre, se consideró que la mejor medida de tendencia central para describir este marcador sería la mediana de plomo en sangre (3.8mcg/dL). Esta medida se encuentra por debajo del valor máximo permisible (10mcg/dL) por la Norma Oficial Mexicana (NOM-199-SSA1-2000); sólo 4.5% de la población de estudio presentó concentraciones por arriba de dicho nivel a los 12 meses y 5% a los 24 meses. Aunque cabe señalar que los máximos niveles a los 12 y 24 meses de plomo en sangre fueron de 20.4 y 36.8, respectivamente.

A la edad de 12 meses aquellos niños cuyas madres reportaron la utilización de utensilios con barro vidriado tuvieron en promedio 0.98mcg/dL más plomo en sangre en comparación con aquellos cuyas madres no la utilizaron ($p=0.04$) y esta diferencia fue de 1.91mcg/dL a los 24 meses ($p<0.01$).

La concentración de plomo en sangre (en unidades logarítmicas) se asoció negativa y significativamente con la talla de los niños (Tabla 2). Por cada incremento en una unidad de plomo en sangre (en escala logarítmica) la talla es en promedio 0.28cm menor ($p=0.04$). En la escala original de la variable, esto implicaría que aquellos niños con niveles de plomo en sangre mayores a la mediana (3.8mcg/dl) presentaron 0.33cm (95%CI:-0.66, -0.005) menos de estatura que los niños por debajo de dicho nivel; y que aquellos con niveles mayores a 10mcg/dl de plomo en sangre midieron en promedio 1.13cm (95%CI: -1.89, -0.37) menos en comparación a los niños que tienen niveles por debajo de dicho rango.

Cuando evaluamos la interacción a nivel gastrointestinal (uso de barro vidriado como fuente de exposición de plomo por la vía gastrointestinal y por consumo de zinc en la dieta) observamos una tendencia protectora de la ingesta de zinc que no alcanza significancia estadística ($p=0.36$) (Tabla 3). En aquellos niños cuyas madres utilizan barro vidriado en la preparación de sus alimentos, se observa una

asociación negativa sobre la talla, la cual es menor conforme el consumo de zinc en la dieta es mayor (Gráfica 1).

Cuando analizamos en la submuestra que cuenta con determinación de zinc sérico a los 24 meses, el efecto de zinc, estratificando por la condición inicial del metal en suero, en el grupo con niveles de zinc sérico adecuados, estimamos que al incrementar dichos niveles se atenúa el efecto negativo del plomo sobre el crecimiento lineal ($\beta=0.04$, $p=0.04$); al ser la interacción significativa se traduce en una asociación no significativa del plomo sobre el crecimiento, es decir, el zinc en el organismo logra atenuar el efecto negativo del plomo. En el grupo con deficiencia de zinc esta atenuación no se documenta.

Discusión

El presente estudio estima una relación inversa entre los niveles de plomo en sangre y la estatura en los niños los dos primeros años de vida. Aquellos niños con niveles de plomo en sangre mayores a 10mcg/dl miden en promedio 1.13cm (95%CI: -1.89, -0.37) menos en comparación a los niños que tienen niveles por debajo de dicho rango; los que implicaría en términos de puntaje Z de talla para la edad una disminución de 0.32 puntos en promedio. Nuestro resultado va en consistencia con lo reportado en población hispana por Frisancho(10) y anteriormente por el grupo de estudio *ELEMENT*(14).

Los niveles de plomo de nuestra muestra (mediana 3.8mgc/dL) son significativamente menores a los reportados en otros estudios de la Ciudad de México en años previos (1991: media de 15.6mcg/dL en niños de 3 a 7 años y de 24.3mcg/dl en niños de 3 a 11 años)(31;33). Sin embargo, este artículo documenta una relación negativa sobre el crecimiento aún con estos niveles reducidos y en donde se observa que sólo el 5% de la población de estudio rebasa el límite considerado como seguro por la norma oficial NOM-199-SSA1-2000 (<10mcg/dL).

Pese a que nuestra población de estudio presenta condiciones más favorables que las reportadas a nivel nacional en términos nutricios, en parte debido a los criterios de inclusión utilizados: menor prevalencia de desmedro (13.6% en ENSANUT 2012) (35), menor prevalencia de deficiencia de zinc (29.2% en ENSANUT 2006) (41), menor prevalencia de bajo consumo de zinc (11.4% ENSANUT 2006) (42), el efecto negativo del plomo sobre la estatura muestra una tendencia decreciente al comparar diferentes niveles de zinc en la dieta, sin llegar a ser estadísticamente significativa (probablemente relacionada el tamaño de muestra). Esto sugiere que el efecto negativo del plomo sobre la estatura podría ser aún mayor en poblaciones con condiciones más desfavorables en donde la exposición a plomo pueda ser mayor y la calidad de la dieta, menor.

En el análisis transversal de la submuestra que contaba con zinc sérico a los 24 meses, estimamos que a mayor nivel sérico de zinc se diluye el efecto negativo del plomo en la estatura en los niños sin deficiencia de zinc. Y en los niños con deficiencia de zinc, el efecto adverso del plomo es aún mayor que en los niños sin deficiencia, lo que refleja que el estado adecuado del micronutriente dentro del organismo es fundamental, sin embargo en este grupo no encontramos significancia estadística de la interacción probablemente relacionada al tamaño de muestra. En consistencias, estudios en roedores han mostrado el efecto protector de diferentes niveles de zinc dietético sobre el hueso para una concentración constante de plomo(30).

La regulación que introdujo la eliminación total del plomo de las gasolinas en 1997 fue una política de salud pública muy importante, no obstante, seguimos observando niños nacidos después de dicho año con concentraciones de plomo en sangre mayores al nivel considerado seguro por la norma oficial. Fuentes de exposición a plomo, como en el proceso de vidriado del barro, que se emplea en el almacenamiento, cocción y servicio de alimentos continúa siendo una fuente

importante del metal aunque se encuentre regulado por la NOM-231-SSA1-2002, la cual establece límites de plomo en la alfarería.

Observamos que 7% de las madres de los niños de nuestra muestra utilizan con frecuencia este tipo de loza en la alimentación de su hijo desde edades tempranas. Nuestros resultados evidencian la correlación significativa entre el uso de loza de barro vidriado con los niveles de plomo en sangre: en aquellos niños que consumen alimentos preparados o almacenados en loza de barro vidriada, el plomo en sangre es en promedio 1.43 mcg/dL mayor comparados con los que no la usan. Esto es consistente con estudios previos realizados en la Ciudad de México en donde han reportado al barro vidriado como la principal fuente de exposición al plomo por la vía gastrointestinal(31;33).

Las principales fortalezas de nuestro estudio son el carácter longitudinal del diseño y el solo incluir a niños con características óptimas al nacimiento: plomo <10mcg/dL, peso y talla dentro de los rango normales. Una limitación es que una variable relevante que no fue medida y que se considera importante para ajustar el modelo es la medición de la estatura de los padres, la cual es relevante en la predicción de la estatura del niño, no obstante consideramos que los modelos de efectos aleatorios propuestos son adecuados ya que explican más del 80% de la variabilidad de la talla de los niños.

Se concluye que nuestro estudio se suma a la evidencia que confirma la relación negativa entre el plomo y la estatura aún en niveles debajo de lo permisible por la norma, sin embargo, es importante realizar futuras investigaciones en comunidades donde la exposición a barro vidriado sea mayor y donde el estado nutricional sea más desfavorable, para documentar el efecto negativo del plomo a través del uso del barro vidriado sobre diferentes eventos de salud, relacionados a la exposición vía gastrointestinal. Asimismo se requiere de mayor investigación en la población infantil donde se compruebe que la correcta nutrición puede atenuar los efectos negativos del metal.

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra

		Nacimiento (n= 481)		12 meses (n=423)		24 meses (n=443)	
Variable	Unidad de Medición	Media	DE	Media	DE	Media	DE
<i>De la Madre</i>							
Talla	Cm	155.0	5.9				
Escolaridad	Años aprobados	11.0	2.9				
<i>Del niño</i>							
Edad gestacional [§]	Semanas	39.0	1.2				
Sexo*	1=niño	51					
Peso [§]	Kg	3.1	0.4	9.2	1.1	11.9	1.5
Talla	Cm	50.1	1.8	74.4	2.5	86.3	2.9
Desmedro*	<-2DE talla/edad			1.9		1.1	
Plomo en sangre**	mcg/dL			3.8	2.4, 5.8	3.7	2.5, 5.7
Uso de barro vidriado*	1 = si usa			7		6	
Zinc dietético	mg/d			5.9	2.4	8.2	2.3
Consumo de zinc menor que el Requerimiento Promedio Estimado*	<2.5mg/d			5.6		0	
Energía	Kcal/d			1230.0	447.3	1699.0	436.0
Lactancia materna	meses con cualquier tipo de lactancia materna			5.0	3.0	8	6
Zinc Sérico [‡]	mcg/dL					80	15.7
Deficiencia zinc [‡] *	1=si					11	

*Proporción

** Mediana, rango intercuartil

[‡] Submuestra de 280 participantes[§] No se incluyeron en el análisis a los niños con edad gestacional menor a 37 semanas y con peso al nacer <2500gr

Tabla 2. Efecto ajustado del plomo en sangre sobre la estatura (n=481) en menores de 12 a 24 meses

	Unidad de Medición	Coefficiente	IC 95%		p
Plomo	mcg/dL (unidades logarítmicas)	-0.28	-0.55	-0.01	0.04
Edad	mes	0.97	0.95	0.99	<0.01
Energía	1000 Kcal/d	-0.07	-0.42	0.28	0.73
Lactancia materna	meses con cualquier tipo de lactancia materna	-0.02	-0.05	0.01	0.22
Longitud al nacer	Cm	0.32	0.22	0.43	<0.01
Sexo	1=hombre	0.75	0.34	1.15	<0.01
Talla madre	Cm	0.12	0.08	0.15	<0.01
Escolaridad de la madre	años aprobados	0.07	0.001	0.13	0.04
Constante		27.23	20.22	34.25	
R² total		0.85			

Tabla 3. Modificación del efecto negativo de la utilización de barro vidriado sobre la estatura en niños de 12 a 24 meses, por el consumo de zinc en la dieta (n=481)

	Unidad de Medición	Coefficiente	IC 95%		P
Uso de Barro vidriado	1=si	-1.27	-3.20	0.65	0.19
Zinc dietético	mg/día	0.07	-0.10	0.24	0.40
Término de interacción: Uso de barro vidriado X zinc dietético		0.10	-0.12	0.34	0.36
Edad	Mes	0.97	0.95	0.99	<0.01
Energía	1000 Kcal/d	-0.46	-1.40	0.46	0.32
Ácido Fólico	100mg	0.04	-0.05	0.15	0.38
Lactancia materna	meses con cualquier tipo de lactancia materna	-0.02	-0.06	0.007	0.12
Longitud al nacer	Cm	0.33	0.22	0.43	<0.01
Sexo	1=hombre	0.73	0.33	1.14	<0.01
Talla madre	Cm	0.12	0.09	0.15	<0.01
Escolaridad de la madre	años aprobados	0.07	0.006	0.14	0.03
Constante		26.59	19.58	33.60	
R ² total		0.85			

Gráfica1. Efecto medio del plomo a través del uso de barro vidriado sobre la estatura en niños a los 24 meses de edad para diferentes percentiles de consumos de zinc en la dieta

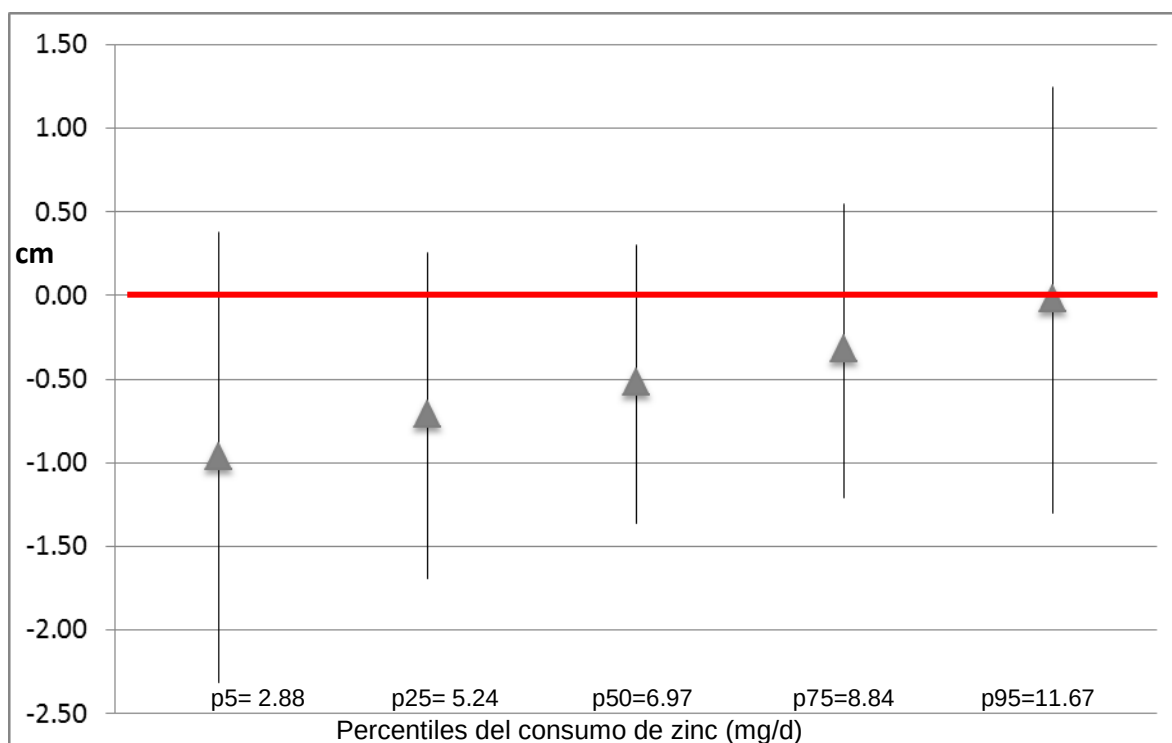
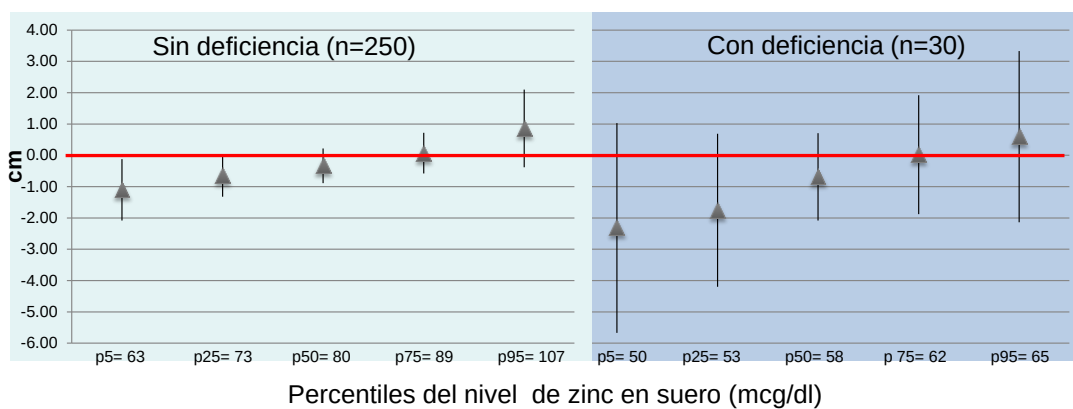


Tabla 4. Modificación del efecto del plomo en sangre sobre la estatura en niños a los 24 meses, por el zinc sérico, estratificado por el estado de zinc en el organismo (n=280)

		Toda la muestra (n=280)			Sin deficiencia de zinc N= 250			Con deficiencia de zinc N= 30		
	Unidad de Medición	Coef	IC 95%	p	Coef	IC 95%	p	Coef	IC 95%	p
Plomo	Ln	-2.86	-5.65, -0.06	0.045	-3.91	-7.50, -0.33	-0.03	-12.33	34.02, 9.36	0.25
Zinc sérico	mcg/dL	-0.05	-0.10, 0.001	0.058	-0.06	-0.13, -0.004	0.03	-0.08	-0.66, 0.49	0.76
Término de interacción: plomo en sangre X zinc sérico		0.03	-0.002, 0.06	0.07	0.04	0.001, 0.08	0.04	0.19	-0.17, 0.56	0.27
Energía	1000 Kcal/d	-0.35	-1.09, 0.38	0.34	-0.28	-1.08, 0.50	0.47	-0.55	-3.1, 2.0	0.65
Lactancia materna	meses con cualquier tipo de lactancia materna	-0.03	-0.08, 0.02	0.24	-0.03	-0.08, 0.01	0.21	0.06	-0.12, 0.23	0.51
Longitud al nacer	Cm	0.35	0.17, 0.52	<0.01	0.37	0.19, 0.56	<0.01	-0.26	-0.80, 0.28	0.32
Sexo	1=hombre	0.55	-0.07, 1.18	0.08	0.25	-0.42, 0.94	0.45	4.14	1.76, 6.51	<0.01
Talla madre	Cm	0.12	0.06, 0.17	<0.01	0.13	0.07, 0.18	<0.01	0.02	-0.11, 0.16	0.72
Escolaridad de la madre	años aprobados	0.07	-0.03, 0.17	0.18	0.08	-0.03, 0.19	0.14	0.04	-0.22, 0.31	0.73
Constante		54.49	42.91, 66.08		52.9	40.28, 65.52		100.5	54.01, 147.03	
R² ajustada		0.15			0.16			0.38		

Gráfica2. Efecto medio del plomo a diferentes niveles de zinc sérico estratificado por la deficiencia de zinc a los 24 meses de edad



Referencias

- (1) Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. *Nutrition* 1998 Jan;14(1):105-15.
- (2) National Research Council. Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations. Washington: National Academy of Sciences; 1993.
- (3) Goyer RA. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 1990 Nov;89:101-5.
- (4) Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Patison N, Law AJ, et al. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect* 1998 Oct;106(10):667-74.
- (5) Romieu I, Palazuelos E, Hernandez AM, Rios C, Munoz I, Jimenez C, et al. Sources of lead exposure in Mexico City. *Environ Health Perspect* 1994 Apr;102(4):384-9.
- (6) Bander LK, Morgan KJ, Zabik ME. Dietary lead intake of preschool children. *Am J Public Health* 1983 Jul;73(7):789-94.
- (7) Angle CR, Kuntzleman DR. Increased erythrocyte protoporphyrins and blood lead--a pilot study of childhood growth patterns. *J Toxicol Environ Health* 1989;26(2):149-56.
- (8) Bithoney WG. Elevated lead levels in children with nonorganic failure to thrive. *Pediatrics* 1986 Nov;78(5):891-5.
- (9) Schwartz J, Angle C, Pitcher H. Relationship between childhood blood lead levels and stature. *Pediatrics* 1986 Mar;77(3):281-8.
- (10) Frisncho AR, Ryan AS. Decreased stature associated with moderate blood lead concentrations in Mexican-American children. *Am J Clin Nutr* 1991 Sep;54(3):516-9.
- (11) Brody DJ, Pirkle JL, Kramer RA, Flegal KM, Matte TD, Gunter EW, et al. Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). *JAMA* 1994 Jul 27;272(4):277-83.
- (12) Ballew C, Khan LK, Kaufmann R, Mokdad A, Miller DT, Gunter EW. Blood lead concentration and children's anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Pediatr* 1999 May;134(5):623-30.
- (13) Shukla R, Bornschein R, Dietrich K, Berger O, Hammond P. Fetal and Infant lead exposure: effects on growth in stature. *Pediatrics* 1989;84(4):604-12.
- (14) Afeiche M, Peterson KE, Sanchez BN, Schnaas L, Cantonwine D, Ettinger AS, et al. Windows of lead exposure sensitivity, attained height, and body mass index at 48 months. *J Pediatr* 2012 Jun;160(6):1044-9.

- (15) Mahaffey KR. Biotoxicity of lead: influence of various factors. Fed Proc 1983 Apr;42(6):1730-4.
- (16) Rosen JF, Chesney RW. Circulating calcitriol concentrations in health and disease. J Pediatr 1983 Jul;103(1):1-17.
- (17) Ronis MJ, Aronson J, Gao GG, Hogue W, Skinner RA, Badger TM, et al. Skeletal effects of developmental lead exposure in rats. Toxicol Sci 2001 Aug;62(2):321-9.
- (18) Huseman CA, Moriarty CM, Angle C. Lead intoxication: its effects on pituitary and adrenal functions in man. Environ Res 1987;42:524-33.
- (19) Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. Environ Health Perspect 1991 Feb;91:17-32.
- (20) Nutrition and lead in pregnancy and lactation. In: Ettinger AS, Guthrie A, editors. Guidelines of the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. Atlanta: National Center for Environmental Health, U.S. Department of Health and Human Services ; 2010.
- (21) Mahaffey KR. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. Environ Health Perspect 1990 Nov;89:75-8.
- (22) Schell LM, Denham M, Stark AD, Ravenscroft J, Parsons P, Schulte E. Relationship between blood lead concentration and dietary intakes of infants from 3 to 12 months of age. Environ Res 2004 Nov;96(3):264-73.
- (23) Mahaffey KR. Nutritional factors and susceptibility to lead toxicity. Environ Health Perspect 1974 May;7:107-12.
- (24) Ahamed M, Singh S, Behari JR, Kumar A, Siddiqui MK. Interaction of lead with some essential trace metals in the blood of anemic children from Lucknow, India. Clin Chim Acta 2007 Feb;377(1-2):92-7.
- (25) Miller GD, Massaro TF, Massaro EJ. Interactions between lead and essential elements: a review. Neurotoxicology 1990;11(1):99-119.
- (26) Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT. Effects of micronutrients on metal toxicity. Environ Health Perspect 1998 Feb;106 Suppl 1:203-16.
- (27) Victory W, Miller CR, Zhu SY, Goyer RA. Effect of different levels and periods of lead exposure on tissue levels and excretion of lead, zinc, and calcium in the rat. Fundam Appl Toxicol 1987 May;8(4):506-16.
- (28) Goyer RA. Nutrition and metal toxicity. Am J Clin Nutr 1995 Mar;61(3 Suppl):646S-50S.

- (29) Kumar S, Singh S, Mehta D, Garg RR, Garg ML, Singh N, et al. Effect of automobile exhaust on the distribution of trace elements and its modulation following Fe, Cu, and Zn supplementation. *Biol Trace Elem Res* 1991 Oct;31(1):51-62.
- (30) Jamieson JA, Taylor CG, Weiler HA. Marginal zinc deficiency exacerbates bone lead accumulation and high dietary zinc attenuates lead accumulation at the expense of bone density in growing rats. *Toxicol Sci* 2006 Jul;92(1):286-94.
- (31) Jimenez C, Romieu I, Palazuelos E, Munoz I, Cortéz-Lugo M, Rivero A, et al. Factores de exposición ambiental y concentraciones de plomo en sangre en niños de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex* 1993;35:599-606.
- (32) Meneses-González F, Richardson V, Lino-González M, Vidal MT. Niveles de plomo en sangre y factores de exposición en niños del estado de Morelos, México. *Salud Publica Mex* 2003;45:S203-S208.
- (33) Vega-Franco P, Avelar G, Meza-Camacho C. La cerámica vidriada como factor de riesgo de exposición a plomo. *Salud Publica Mex* 1994;36:148-153ttest pb24, by(uso_bv).
- (34) Morales-Ruan MC, Villalpando S, Garcia-Guerra A, Shamah-Levy T, Robledo-Perez R, Avila-Arcos MA, et al. Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. *Salud Publica Mex* 2012 Mar;54(2):125-34.
- (35) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, Resultados Nacionales, Síntesis Ejecutiva. 2013.
- (36) Claus HB, Ettinger AS, Schwartz J, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hernandez-Avila M, et al. Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment. *Epidemiology* 2010 Jul;21(4):433-9.
- (37) Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment*. Second ed. Oxford University Press; 2005.
- (38) Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998 Mar;40(2):133-40.
- (39) Hackley BM, Smith JC, Halsted JA. A simplified method for plasma zinc determination by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 1968 Jan;14(1):1-5.
- (40) Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lonnerdal B, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004 Mar;25(1 Suppl 2):S99-203.

- (41) Villalpando S, Garcia-Guerra A, Ramirez-Silva CI, Mejia-Rodriguez F, Matute G, Shamah-Levy T, et al. Iron, zinc and iodide status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years of age. A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 4:S520-S529.
- (42) Mundo-Rosas V, Rodriguez-Ramirez S, Shamah-Levy T. Energy and nutrient intake in Mexican children 1 to 4 years old: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 4:S530-S539.

CONCLUSIÓN GENERAL

Los artículos presentados contribuyen a enriquecer la evidencia científica sobre los efectos negativos de la exposición a metales, específicamente el plomo, que ha sido estudiado por más de dos décadas en nuestro país. A pesar de la eliminación de las principales fuentes de exposición a este metal en los últimos años, continuamos observando daños a la salud infantil en concentraciones de plomo en sangre considerados permisibles.

Este trabajo documenta que la adecuada alimentación, a través del consumo de nutrimentos como el zinc, puede atenuar el efecto adverso del plomo sobre la estatura en los infantes.

Es importante continuar realizando investigación en el área que permita impulsar una política pública dirigida a la población más vulnerable (mujeres embarazadas y niños principalmente) que busque erradicar las fuentes de exposición a plomo que aún persisten en nuestro país.