



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

NIÑOS ESCOLARES MEXICANOS EXPUESTOS AL PLOMO:  
ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE  
HIERRO Y ZINC SOBRE EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN PSICOLOGÍA  
E D U C A T I V A  
P R E S E N T A :  
JAVIER ALATORRE RICO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. FRIDA DÍAZ BARRIGA ARCEO

COMITÉ

DRA. NORMA GEORGINA DELGADO CERVANTES

DRA. SUSANA ORTEGA PIERRES

DR. MARCO ANTONIO RIGO LEMINI

DR. GERARDO HERNÁNDEZ ROJAS



® Facultad  
de Psicología

MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Beatriz y Emiliano  
Por darme las razones  
de mí esfuerzo*

*A Beatriz por tu amor*

*A Emiliano porque  
iluminas mi vida*

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a Frida por su apoyo incondicional y su aliento constante.

A Gina Delgado porque su amistad me ha permitido avanzar en mis metas.

A Marco Rigo y Gerardo Hernández que me han brindado su ayuda y respaldo a mi trabajo

Gracias a Susi Ortega por su amistad y apoyo.

Gracias a mis maestros Jorge Martínez Stack, Ely Rayek y Roberto Barocio

# Índice

Resumen en español	.3
Resumen en inglés	4
Introducción	5
Efectos tóxicos del plomo	7
Efectos sobre la cognición	13
Estado nutricional y cognición	22
Retiro o disminución del plomo y mejora en el funcionamiento cognitivo	25
Propuesta del estudio	29
Artículo publicado	32
Discusión general	63
Referencias	66

## Resumen

**Objetivo.** La exposición al plomo en niños se ha asociado con déficits cognitivos globales y específicos. Aunque la terapia de quelación es recomendado para niños con concentraciones de  $44 \mu\text{g/dL}$ , las opciones de tratamiento para niños con valores bajos de plomo en la sangre son limitadas. Debido a que la absorción está relacionada al estado nutricional de los niños, los suplementos con micronutrientes pueden ser una estrategia para combatir la exposición crónica a bajos niveles de plomo. Este estudio fue diseñado para probar la eficacia de la suplementación de hierro y zinc para disminuir la concentración de plomo en la sangre y mejorar el desempeño cognitivo en niños escolares quienes viven en una ciudad contaminada con plomo.

**Método.** Este estudio de campo aleatorizado doble ciego, controlado con un grupo placebo se realizó en escuelas públicas de nivel primaria en Torreón, una ciudad industrializada en el norte de México. Una fundidora fue la principal fuente de exposición al plomo, localizada cerca del centro de la ciudad y con escuelas cercanas ubicadas en una franja ente 3.5 y 9 kilómetros. Participaron un total de 602 niños, con edades entre 6 y 8 años, que asistían regularmente al primer grado en las escuelas del estudio. Se les proporcionó a los niños cuatro condiciones: 30 mg de hierro, 30 mg de zinc, ambos hierro y zinc, o placebo diariamente por 6 meses. Un total de 527 niños completaron el tratamiento y 515 estuvieron disponibles para un seguimiento a largo plazo después de otros 6 meses sin suplementación. En la línea base y en las evaluaciones de seguimiento se administraron once pruebas cognitivas de memoria, atención, habilidades visoespaciales y aprendizaje,

**Resultados.** No se observaron diferencias consistentes en el funcionamiento cognitivo entre los grupos de tratamiento.

**Conclusiones.** La suplementación diaria con hierro y zinc puede ser de utilidad limitada para mejorar la ejecución cognitiva en niños escolares expuestos al plomo. Sin embargo, esos tratamientos pueden ser efectivos en escenarios con alta prevalencia de déficit nutricional en niños

## Abstract

**Objective.** Lead exposure in children has been associated with both global and specific cognitive deficits. Although chelation therapy is advised for children with blood lead concentrations of  $> 44 \mu\text{g/dL}$ , treatment options for children with lower blood lead values are limited. Because lead absorption is related to children's nutritional status, micronutrient supplements may be 1 strategy for combating low-level, chronic lead exposure. This study was designed to test the efficacy of iron and zinc supplementation for lowering blood lead concentrations and improving cognitive performance in schoolchildren who live in a lead-contaminated city.

**Methods.** This randomized, double-blind, placebo-controlled field trial was conducted in public elementary schools in Torreón, an industrialized city in northern Mexico. A metal foundry, located close to the city center and within 3.5 km of 9 schools, was the main source of lead exposure. A total of 602 children who were aged 6 to 8 years and regularly attending first grade in the study schools were enrolled. Children were given 30 mg of iron, 30 mg of zinc, both, or a placebo daily for 6 months. A total of 527 completed the treatment, and 515 were available for long-term follow-up, after another 6 months without supplementation. Eleven cognitive tests of memory, attention, visual-spatial abilities, and learning were administered at baseline and each follow-up.

**Results.** There were no consistent or lasting differences in cognitive performance among treatment groups.

**Conclusions.** Daily supplementation with iron and/or zinc may be of limited usefulness for improving cognition in lead-exposed schoolchildren. However, these treatments may be effective in settings with higher prevalence of nutritional deficiencies or in younger children.

# NIÑOS ESCOLARES MEXICANOS EXPUESTOS AL PLOMO: ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO Y ZINC SOBRE EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

## Introducción

El envenenamiento por plomo es conocido desde hace cientos de años, ya entre los griegos 200 años A.C. Dioscorides señalaba que el plomo afectaba la mente. Hasta el inicio del siglo XX el envenenamiento con plomo fue considerado una enfermedad ocupacional en adultos, sin embargo, ahora la exposición al plomo en niños es un problema profusamente investigado y persiste como un problema importante de salud pública alrededor del mundo (Koller, Brown, Spurgeon, y Levy, 2004).

A pesar de que hace 100 años se conoce el efecto del plomo en los niños, la exposición al plomo continua siendo un problema de salud pública en los centros urbanos de los países pobres y los países desarrollados (Tong, von Schirnding y Prapamontol, 2000).

Se han documentado ampliamente los mecanismos de la toxicidad del plomo y sus efectos en la salud, y especialmente sus efectos en los procesos cognitivos, tanto en niños como en adultos. Además, se conoce que no solamente los niveles altos de plomo, tanto en sangre como en hueso, sino en niveles por debajo del criterio establecido como seguro por las instituciones de



salud nacionales e internacionales ( $<10 \mu\text{g/dL}$ ) tienen efectos nocivos en los individuos. En muchos países se han establecido regulaciones en respuesta a la creciente información que proviene de la intensa investigación científica sobre los efectos del plomo. Debido al reconocimiento de los efectos tóxicos del plomo específicamente sobre el desarrollo y funcionamiento del cerebro y sus efectos concomitantes sobre las capacidades cognitivas ha hecho que gran parte de las políticas hayan sido dirigidas a la prevención de la contaminación de los niños por plomo (Lidsky y Schneider, 2003).

Por lo anterior, se han establecido políticas públicas para prevenir la exposición al plomo tanto por fuentes industriales, como en la comunidad (por ejemplo, las emisiones de plomo por la gasolina) y se han hecho esfuerzos por investigar estrategias para contrarrestar los efectos deletéreos del plomo sobre el funcionamiento cognitivo.

Por parte de los estudios en nutrición se ha consignado que el hierro y el zinc están relacionados a los mecanismos fisiológicos de absorción y movilización del plomo, por lo que se está indagando su posible papel en la disminución de las concentraciones de plomo en sangre. Así como, en contrarrestar los efectos nocivos sobre el funcionamiento cognitivo al influir de forma directa en el mejoramiento cognitivo al incrementar sus niveles en sangre.

Es en este sentido que el presente trabajo pretende conocer el efecto de la suplementación de micronutrientes (hierro y zinc) sobre el funcionamiento cognitivo en niños escolares expuestos al plomo.

El trabajo se organiza en tres partes. Primero se presentan los efectos y mecanismos tóxicos del plomo sobre el organismo, se describen los efectos de la exposición al plomo sobre el funcionamiento cognitivo y la perspectiva del estudio. Segundo, se presenta la traducción al español del artículo que es el objeto de este trabajo para obtener el grado de maestro por artículo científico publicado, el artículo titulado **Efficacy of Iron and/or Zinc Supplementation on Cognitive Performance of Lead-Exposed Mexican Schoolchildren: A Randomized, Placebo-Controlled Trial** apareció en la revista *Pediatrics* (2006). Finalmente, en el tercer apartado se hacen algunas conclusiones y comentarios generales.

### **Efectos tóxicos del plomo**

Diversos estudios han dado respuesta a los diferentes mecanismos que participan en la toxicidad del plomo en el organismo, así como sus efectos sistémicos y funcionales en el sistema nervioso central. Los efectos del plomo observados a nivel neuronal son mediados por alteraciones en la regulación del metabolismo neuronal, la neurotransmisión, las células gliares, la penetración de la barrera hematoencefálica, el establecimiento de las conexiones sinápticas y redes neuronales. Además, el plomo también tiene efectos tóxicos via el estrés oxidativo y la peroxidación de los lípidos, como lo han mostrado los estudio en ratas (Antonio, Corpas y Leret, 1999; Villeda-Hernandez et al., 2001).

La movilidad tóxica del plomo es compleja (Leggett, 1993) Las primeras rutas de absorción del plomo son vía respiración e ingestión. El plomo que es absorbido es transportado por la sangre a través del cuerpo, el 95% del plomo es llevado por los eritrocitos y la parte restante, que es la parte más accesible a otros tejidos, es conducida por el plasma. El plomo entra en todos los tejidos del cuerpo siguiendo los canales de distribución del calcio. La vida media del plomo en sangre, en los eritrocitos es de aproximadamente 35 días, mientras que en el cerebro es de 2 años y en el hueso dura por décadas. A pesar de la corta vida del plomo en la sangre, la circulación del plomo puede permanecer elevada por periodos relativamente largos debido a la movilización de los almacenes internos (Roberts, Reigart, Ebeling y Hulse, 2001).

*Metabolismo neuronal.* El plomo tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (Bradbury y Deane, 1993), al ingresar al cerebro afecta por diferentes vías el metabolismo y la estructura neuronal y se observa una acumulación en la glia. Diversos trabajos han mostrado los efectos directos neurotóxicos del plomo como son la apoptosis (muerte de neuronas) excitotoxicidad, afectación del almacenaje y liberación de neurotransmisores, la actividad de la mitocondria, segundos mensajeros, células endoteliales cerebrovasculares, así como astroglia y oligodendroglia. El almacenamiento de plomo en diferentes tipos de células (glia, neuronas) descansa en los mecanismos metabólicos ligados a las funciones que cumple el calcio y el zinc (Bressler y Goldstein, 1991; Kerper y Hinkle, 1997b; Legare, Barhoumi, Hebert, Bratton, et al., 1998; Audesirk y Audesirk, 1993).

Al ingresar a las células vía los canales de calcio tiene efectos deletéreos como la apoptosis (muerte celular) que puede ser inducida a través de provocar alteraciones metabólicas. El plomo interrumpe la homeostasis del calcio causando su acumulación y propiciando la muerte celular (Bressler y Goldstein, 1991; Bressler et al., 1999). El daño y eventual muerte celular producida por el plomo también se genera porque éste induce el estrés oxidativo e impide las respuestas que lo contrarrestan en el cerebro (Acharya y Acharya 1997; Adonaylo y Oteiza 1999b; Adonaylo y Oteiza 1999a). Por su parte, el estrés oxidativo participa en la patogénesis de la disminución cognitiva y demencia (Markesbery y Lovell 2007). Y de acuerdo a Silbergeld (1992) y Anderson et al. (1996), las concentraciones de plomo, aún a nivel nanomolar, inducen la alteración mitocondrial del calcio; estos daños mitocondriales asociados al plomo se presentan también en la transmisión sináptica. Los estudios sobre muerte celular en la retina tienen un significado funcional particular, ya que se ha encontrado que los humanos, monos y ratas presentan déficits en el sistema visual asociados a la exposición moderada al plomo (20-60 µg/dL) (Fox et al., 1997).

El plomo al penetrar en las células cerebrales afecta los mecanismos de regulación intraneuronal, ya que, cuando el plomo sustituye al calcio en el interior de las neuronas afecta la actividad de los segundos mensajeros (proteína cinasa, la fosfodiesterasa y los canales de potasio) (Bressler et al. 1999; Toscano y Guilarte 2005). El plomo en altas concentraciones reduce la actividad celular, así, al afectar la proteína cinasa se afecta la proliferación y

diferenciación celular y a largo plazo también afecta la plasticidad neuronal o sináptica involucrada en la memoria y aprendizaje (Bressler y Goldstein, 1991).

La capacidad del plomo de sustituir el zinc representa otra forma de alterar el neurodesarrollo al acumularse en el núcleo de la célula y alterar las proteínas del núcleo a través de esta vía afecta la proliferación celular y la diferenciación (Reddy y Zawia, 2000).

*Efectos del plomo en la neurotransmisión y procesamiento cortical.* La presencia del plomo en el cerebro afecta directamente el almacenamiento y liberación de los neurotransmisores. Por un lado, el plomo suprime la actividad que depende de la liberación de neurotransmisores (acetilcolina, dopamina y aminoácidos) en la medida que afecta los canales presinápticos de los iones de calcio involucrados en la liberación de los transmisores (Audesirk, 1993; Lasley et al., 1999; Devoto et al., 2001). También, el plomo afecta los receptores de los neurotransmisores y especialmente afecta a los receptores del glutamato aumentando su densidad. El plomo aún en bajas concentraciones (6.5 µg/dL) influye en los sistemas de la dopamina causando necrosis y apoptosis en una porción de células (Scortegagna y Hanbauer, 1997).

Por otro lado, el plomo afecta el desarrollo y procesamiento neuronal, ya que, restringe el crecimiento axonal y dendrítico, la producción de sinapsis. Los cambios nocivos en la neurotransmisión se reflejan especialmente en la actividad sináptica que participa en los procesos de memoria y aprendizaje en edades tempranas (Kern y Audesirk, 1995; Lorton y Anderson, 1986).

La arquitectura de las unidades de procesamiento cortical muestra alteraciones en respuesta al plomo. Como lo muestran estudios en ratas las áreas de corteza somatosensorial, después de una exposición durante 10 días después del nacimiento (con niveles de plomo en sangre entre 19 y 31  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) presentan un decremento en el tamaño de esta columna cortical (Wilson et al.2000). Además, en esos animales la exposición al plomo limita las arborizaciones de los axones tálamo-corticales.

*Efectos en la glia.* El plomo afecta a la oligodendroglia y la astroglia causa hipomielinización y desmielinización como lo muestran estudios *in vitro* (Deng et al., 2001; Coria et al., 1984). Los astrocitos capturan plomo y esto se ha asociado a la disminución del glutamato dando origen a la exitotoxicidad alterando la sinapsis. La oligodendroglia responde al plomo dando lugar a daños al funcionamiento del cerebro, ya que se afecta la producción de una enzima que participa en la síntesis de mielina (Dabrowska-Bouta et al., 2000). En personas adultas se ha observado la alteración de la astroglia en el hipocampo inducida por el plomo daña esta región que es crítica para el funcionamiento de la memoria y el aprendizaje (Selvin-Testa et al. 1994).

*Efectos neurotóxicos indirectos.* Además de los efectos neurotóxicos directos del plomo a nivel neuronal, se han observado otros efectos indirectos, como son: la interferencia en la liberación de neurotransmisores (por ejemplo, suprime la mediación de GABA). Influye en la aparición de la anemia al interferir en la absorción y síntesis del hierro. La deficiencia severa de hierro

y la anemia por falta de hierro están asociadas con impacto negativo sobre el desarrollo cognitivo y neuropsicológico (Bruner et al., 1996; Grantham-McGregor y Ani, 2001).

Otro efecto indirecto del plomo en el cerebro es a través de la alteración del transporte de la hormona tiroidea en el cerebro. Estas hormonas son críticas en el desarrollo neuronal normal, y la deficiencia severa causa retardo mental (Zheng et al., 2001).

En resumen, el plomo afecta al sistema nervioso en diversas formas, por un lado, afecta el desarrollo neuronal interfiriendo con el desarrollo de las conexiones nerviosas y en la diferenciación del sistema nervioso central, de una forma indirecta el plomo tiene efectos nocivos sobre los segundos mensajeros, la liberación de transmisores, el transporte de la hormonas tiroideas que deben alterar el desarrollo neurológico también. Por otro lado, afecta en el metabolismo regular de las neuronas y la neurotransmisión. Así mismo, de forma indirecta afecta la producción de la hormona tiroidea y la absorción y síntesis del hierro que afecta de forma sistémica el funcionamiento neuronal (Patrick y Anderson, 2000; Silbergeld, 1992; Slomianka et al., 1989; Wilson et al., 2000).

Los efectos del plomo sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso establecen las bases de los déficits cognitivos en niños expuestos al plomo, mientras efectos específicos en la transmisión glutamatérgica anuncia déficits en el aprendizaje y la memoria, ya que, está involucrado tanto en el desarrollo como en la plasticidad cerebral. La disrupción del funcionamiento

dopaminérgico, está involucrado normalmente en el control motriz, la atención la memoria y el funcionamiento ejecutivo (Brown et al., 1997), a su vez esto puede producir problemas conductuales, incluyendo trastornos de hiperactividad por déficits de atención, también como déficits cognitivos.

Los efectos del plomo sobre la plasticidad sináptica se asocia con alteraciones en el almacenamiento y mecanismos de recuperación de información, así como a la velocidad del procesamiento, que como sugiere la investigación se reflejan en la ejecución en pruebas cognitivas (Salthouse 1996a, 1996b; Shih et al., 2007).

### **Efectos sobre la cognición**

Los efectos de la exposición al plomo se han investigado tanto en humanos como en animales, y en los humanos existe mucha investigación con adultos y niños. En el caso de los adultos, los trabajos han estado centrados en exposición al plomo en situaciones laborales y por contaminación ambiental del aire y suelo. La investigación con este sector de la población presenta características particulares, pues los niveles de plomo son muy altos – en ocasiones más de 70 µg/dL- y las mediciones de su concentración en el cuerpo humano han incluido el nivel de plomo en sangre (indicador de la exposición actual) y sobre todo los niveles de plomo en hueso (que refleja la acumulación a largo plazo). En el caso de los adultos mayores su estudio ha estado enfocado en los problemas de demencia y disminución de las capacidades cognitivas.



En el caso de los *estudios con adultos* que miden los niveles de plomo en los hueso ofrecen suficiente evidencia para establecer la relación entre concentraciones de plomo y decremento en las funciones cognitivas (Balbus-Kornfeld et al. 1995). Mientras la relación inversa entre los niveles de plomo en sangre y el funcionamiento cognitivo es más pronunciada en grupos ocupacionales con alta exposición al plomo, la asociación inversa entre los niveles de plomo en hueso y las capacidades cognitivas, particularmente en estudios longitudinales, es más evidente en estudios con sujetos mayores con bajos niveles actuales. Los procesos cognitivos consistentemente asociados con estos indicadores de exposición al plomo, en estudios tanto ambientales como ocupacionales con adultos incluyen la memoria verbal y visual, habilidad visoespacial, velocidad psicomotriz, destreza manual, atención y funciones ejecutivas (Shih et al., 2007; Weuve et al., 2009).

También, en estudios longitudinales se ha evaluado el funcionamiento neuropsicológico de adultos, 50 años después de haber sido hospitalizados por envenenamiento con plomo a la edad de 4 años o menos. Los adultos expuestos al plomo mostraron una pobre ejecución en tareas de razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva, memoria verbal, fluidez verbal y velocidad motriz fina (White et al., 1993). Sin embargo, otros autores encontraron en estudios de cortes transversales una la relación entre concentración de plomo en sangre en edades tempranas y decrementos en el CI, pero de 5 a 7 años después se atenúa y las concentraciones actuales explican mejor el descenso en los puntajes de coeficiente intelectual (Chen et al., 2005).

Por otro lado, en *los estudios con niños* se han cubierto etapas desde el desarrollo prenatal, posnatal y en edad escolar. Y se ha propuesto que los niños son particularmente sensibles a los efectos del plomo por diversas razones. En primer lugar, una gran proporción del plomo es absorbido por el tracto gastrointestinal de los niños en mayor medida que en los adultos. Adicionalmente, una mayor proporción de plomo circulante gana acceso al cerebro de los niños en comparación con los adultos, especialmente en niños de 5 años o menos. Finalmente, el sistema nervioso en desarrollo es más vulnerable a los efectos tóxicos del plomo que el cerebro maduro (Leggett, 1993).

Los síntomas de envenenamiento severo por plomo en niños inicialmente incluyen letargo, contracciones abdominales, anorexia e irritabilidad. Después de un periodo de semanas o días, en niños menores de 2 años de edad, hay una tendencia al vómito, torpeza y ataxia, después alternan periodos de hiperirritabilidad y estupor, finalmente, coma y convulsiones. Los niños que sobreviven están severamente afectados cognitivamente o hasta el retardo mental. Este síndrome está asociado con niveles de plomo en sangre de 70  $\mu\text{g/dL}$ , y se ha documentado hasta con algunos niños a 50  $\mu\text{g/dL}$  (Lidsky y Schneider, 2000).

Se han identificado problemas neurológicos aún en niveles de plomo en sangre (10 a 25  $\mu\text{g/dL}$ ) que antes no eran considerados de interés, en parte, debido a que el envenenamiento por bajos niveles de exposición frecuentemente no presenta síntomas físicos definitivos, sin embargo afecta el funcionamiento neuronal. Existe actualmente una fuerte evidencia de que estos niveles bajos

de exposición afectan negativamente el desarrollo y funcionamiento cognitivo y se reconoce que estos efectos se presentan a largo plazo (Berllinger et al., 1989; Needleman, 1989; Needleman y Gatsonis, 1990; Canfield et al. 2003; Jusko et al., 2008).

*Efectos cognitivos del plomo en niños.* Los estudios interesados en las consecuencias en el desarrollo y funcionamiento cognitivo en menores de edad han abordado a poblaciones con diferentes niveles de exposición al plomo. Sin embargo, niños con niveles altos de plomo en sangre ( $>20 \mu\text{g/dL}$ ) son un imperativo para el sector salud, aunque desde inicios del siglo XX han llamado la atención los niños con niveles bajos de plomo en sangre ( $<10 \mu\text{g/dL}$ ), lo que ha repercutido en la demanda internacional de disminuir el nivel considerado seguro y modificar las políticas de salud existentes.

Por otro lado, los estudios cognitivos con niños expuestos al plomo, han tenido dos grandes aproximaciones en el sentido del tipo de mediciones cognitivas utilizadas. Las baterías de pruebas de inteligencia, que miden las capacidades cristalizadas y generales. Las pruebas de inteligencia tienen algunas ventajas y presentan una clara relación inversa con el plomo. En contraste, se han propuesto otras evaluaciones neuropsicológicas las cuales están diseñadas para evaluar dominios cognitivos más específicos y que son más sensibles a los efectos de daño cerebral y en el caso de la neurotoxicidad del plomo se ha establecido de forma clara, con una perspectiva ligada a la teoría computacional de la mente, en la que se asume la existencia de un sistema procesador de información en donde se recibe la información desde los

órganos sensoriales y esta es procesada en memoria de trabajo y almacenada en memoria a largo plazo.

El coeficiente intelectual (CI) como se mencionó antes muestra una relación inversa con la exposición al plomo, sin embargo ha recibido algunas críticas debido a la insensibilidad para registrar las alteraciones cognitivas originadas en los daños neurológicos y en los efectos tóxicos.

En diferentes estudios se han utilizado tanto las pruebas de inteligencia que evalúan el coeficiente intelectual como otras pruebas neuropsicológicas en donde se han evaluado la integración visual, el procesamiento de información, la memoria, el tiempo de reacción. En este tipo de estudios se ha confirmado la relación inversa plomo-CI y además se reportaron decrementos más severos en las medidas neurocognitivas (Winneke et al., 1990; Winneke y Krämer, 1997).

En muchos estudios se ha utilizado el CI debido a sus propiedades psicométricas, ya que está suficientemente bien estandarizado para ser utilizado como comparación entre los diversos estudios. (Winneke y Krämer, 1997). El acuerdo más generalizado en relación a los hallazgos en el que se ha utilizado el CI, es que existe una relación inversa entre el CI y el nivel de plomo en sangre. Es decir, se ha encontrado con alguna regularidad que en niveles de plomo en sangre  $<10 \mu\text{g/dL}$  se presenta una relación inversa con el CI (Lemphear et al, 2000). Así mismo con exposición al plomo entre 10 a 20  $\mu\text{g/dl}$ , el CI disminuye de 1 a 3 puntos en la escala total y de 5 a 10 puntos de

decremento en el CI con niveles moderados de exposición al plomo (arriba de 30 µg/dl) (Wasserman et al., 2000a, b).

Los estudios han reforzado paulatinamente sus cualidades metodológicas para establecer con claridad los efectos del plomo sobre la cognición, por lo que han intentado controlar diversas variables confusoras. En este sentido, se han realizado considerables esfuerzos para medir los efectos cognitivos de la exposición a bajos niveles de plomo para establecer que niveles de exposición al plomo no representan riesgos para la población. Debido a que los niños contaminados con plomo frecuentemente tienen restricciones económicas y viven en comunidades pobres, con servicios educativos inadecuados, los estudios sobre el funcionamiento cognitivo ligado al plomo pueden ser afectados por variables confusoras.

Sin embargo, se ha puesto atención en variables como el nivel socioeconómico, ya que se han observado que la toxicidad del plomo y la deficiencia de hierro tienen una alta prevalencia entre niños de bajo nivel socioeconómico. Además, que sus manifestaciones hematológicas y no hematológicas reflejan problemas en los procesos metabólicos y enzimáticos. Ambas condiciones socavan el crecimiento normal y el desarrollo cognitivo en niños (Ratcliffe et al., 1989). Por lo cual, son muy relevantes aquellos estudios centrados en poblaciones anglosajonas que controlan el nivel socioeconómico, en donde se han reportado la presencia de plomo en dientes y sangre en rangos de 12 a 54 µg/dl, también han encontrado efectos relacionados al plomo en el coeficiente intelectual (CI), procesamiento verbal, atención y bajas ejecuciones en el aula (Needleman et al., 1979).

De cualquier forma, la investigación sobre los efectos de la exposición al plomo es muy robusta y presenta con claridad las consecuencias deletéreas del plomo sobre las funciones cognitivas. En general se ha optado por incluir en la evaluación tanto las pruebas de coeficiente intelectual, como evaluaciones de dominios específicos.

Un grupo de trabajo en Estados Unidos reunió la evidencia disponible acerca de los efectos del plomo sobre la cognición y concluyeron: a) las asociaciones observadas entre plomo en sangre  $<10 \mu\text{g/dL}$  y los funciones cognitivas son causadas por la toxicidad del plomo; b) existe una relación inversa entre el plomo en sangre y la funciones cognitivas en niños; c) la curva dosis-respuesta es pronunciada en bajos niveles de plomo en sangre (Binns, Campbell y Brown, 2007).

Dentro de las funciones cognitivas que se han estudiado en niños expuestos al plomo se encuentran: el coeficiente intelectual; la capacidades que involucran la visión (percepción visual, memoria visual, habilidad visoespacial); la memoria (aprendizaje memorístico, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual); lenguaje (fluidez verbal, procesamiento semántico); psicomotricidad (habilidad motriz fina, funcionamiento visomotor, destreza manual, estabilidad postural); atención; control ejecutivo (autorregulación, inhibición, flexibilidad cognitiva); razonamiento abstracto; velocidad de procesamiento (tiempo de reacción). Además, el rendimiento académico que sufrirá efectos concomitantes de las alteraciones en las capacidades cognitivas antes mencionadas. En todos estos procesos cognitivos se han encontrado

evidencias de efectos negativos del plomo, en diferentes niveles de exposición, en diferentes edades y condiciones socioeconómicas. (Bellinger et al. 1992; Braun et al. 2006; Canfield et al. 2003; Canfield et al. 2004; Chiodo et al. 2004; Dietrich et al. 1993; Dudek and Merezcz, 1997; Faust y Brown, 1987; Hanninen et al. 1998; Lanphear et al. 2000; Miranda et al., 2007; Nigg 2008; Roy et al., 2009; Schnaas et al. 2006; Stewart et al.2002; Stiles y Bellinger, 1993; Stokes et al., 1998; Walkowiak et al., 1998; White et al., 1993).

*Coefficiente intelectual.* En relación al coeficiente intelectual, se ha establecido que los niños expuestos al plomo presentan menores puntajes en el CI en comparación con niños no expuestos y que estas deficiencias pueden persistir hasta la adultez (White et al., 1993; Stokes et al., 1998). Otros estudios con niños de bajos niveles de plomo en sangre, en donde se observaron niños con un nivel promedio de 10 µg/dL, incluyendo su exposición prenatal, han mostrado un decremento en la ejecución en pruebas de inteligencia estandarizadas en la edad escolar. Sus análisis mostraron que hubo una disminución severa en el CI en los niveles de plomo en sangre entre 5 y 10 µg/dL (Bellinger et al. 1992; Canfield et al. 2003; Chiodo et al. 2004; Dietrich et al. 1993; Schnaas et al. 2006; Dudek y Merezcz, 1997).

En otro estudio, se observó en medidas repetidas de los niveles de plomo en sangre en niños de 1 a 5 años de edad una pronunciada disminución en las habilidades cognitivas, con niveles menores al los 10 µg/dL (Canfield et al. 2003). La incorporación de modelos lineales mostró que hay un decremento de

0.46 puntos en CI por cada 1 µg/dL de plomo en sangre. (Canfield et al. 2003; Chiodo et al. 2004; Lanphear et al. 2000; Schnaas et al. 2006).

*Psicomotricidad.* El dominio psicomotriz ha sido evaluado recurrentemente y se han encontrado deficiencias claras por la exposición al plomo. El funcionamiento motor fino presenta más alteraciones que el aspecto motriz grueso cuando los niños (6 años de edad) presentan un nivel bajo de plomo en sangre (<9 µg/dl), se pueden observar disminución de la destreza manual y el funcionamiento visomotor (Dietrich et al., 1993b). Por otra parte, los niveles altos de exposición al plomo están correlacionados con deficiencias neuropsicológicas más severas. Niños con niveles de plomo en la sangre en un rango de 30 a 60 µg/dl fueron comparados con niños no expuestos al plomo, esta comparación permitió observar que los niños expuestos al plomo ejecutaron significativamente más bajo en las medidas de funcionamiento motor fino (Faust y Brown, 1987).

En los estudios de seguimiento a largo plazo de niños que han estado expuestos al plomo muestran que al evaluar a jóvenes (media de edad de 24.3 años) veinte años después de su exposición al plomo cuando fueron niños (9 meses a los 9 años de edad), el nivel de plomo en sangre de una cuarta parte de la población de la cual se consiguió la medición fue de 49.3 µg/dl, además, en otras medidas de plomo (hueso) el grupo expuesto tuvo mayores concentraciones que el grupo control. En el momento de ser evaluados los niveles de plomo fueron bajos (2.9 µg/dl en los expuestos y 1.6 µg/dl en los control). Sin embargo, el desempeño en el funcionamiento cognitivo fue



significativamente inferior en el grupo expuesto al plomo. Como se observó en las diferentes medidas: en las pruebas de funcionamiento motriz fino y estabilidad postural. (White et al., 1993; Stokes et al., 1998).

Por su parte, Stiles y Bellinger (1993) examinaron los efectos en niveles similares de exposición al plomo en un grupo de niños de nivel socioeconómico alto con edad promedio de 9 años y los resultados arrojados por una batería de pruebas neuropsicológicas correlacionaron con los niveles de sangre evaluados previamente (6, 12, 18, 24 y 57 meses de edad) en donde se observó una relación inversa entre el nivel de plomo en sangre a los 24 meses habilidad visoespacial y el funcionamiento motor fino.

*Lenguaje.* En relación con el lenguaje se ha observado que niños (edades entre 5 y 12 años) con niveles de plomo en la sangre en un rango de 30 a 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  que fueron comparados con niños no expuestos al plomo, se desempeñaron significativamente por debajo en las medidas de lenguaje, como el vocabulario, la fluidez verbal, comprensión oral, comprensión de lectura y escritura (Faust y Brown, 1987).

*Memoria.* Las capacidades de almacenamiento y recuperación de información en memoria. Muestran efectos negativos asociados a las concentraciones de plomo en sangre. Como lo muestran los estudios que han utilizado la prueba de capacidad de memoria, para evaluar la memoria de trabajo, los resultados sugieren un deterioro de este tipo de memoria, de la misma forma que lo mostraron algunos estudios ocupacionales (Hanninen et al. 1998; Stewart et

al. 2002).. Por su parte, Canfield et al. (2004), usando una batería neuropsicológica también encontró que la exposición al plomo deteriora la memoria de trabajo en niños.

En otros estudios, se observó que tanto la búsqueda en memoria de trabajo, como la memoria visual fueron afectadas por la presencia de plomo en sangre. Ya que jóvenes con niveles altos de plomo en sangre (30-60  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) tuvieron un desempeño más bajo que los grupos de comparación (Faust y Brown, 1987; White et al., 1993; Stokes et al., 1998). También, niños de 9 años con niveles de plomo en sangre similares correlacionaron negativamente de forma significativa en las pruebas de aprendizaje memorístico (Stiles y Bellinger, 1993)

*Atención.* Los procesos atencionales muestran alteraciones ante la exposición al plomo, como lo muestran una serie de estudios con niños. Walkowiak et al. (1998) que evaluaron la atención en niños de educación primaria con niveles bajos de plomo en sangre (<8  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) los cuales presentaron ejecuciones significativamente menores que los niños de comparación sin exposición al plomo. Se encontró algo similar en niños con concentraciones altas de plomo en sangre (>30  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), al responder pruebas de atención (Faust y Brown, 1987).

Evidencia reciente sugiere que la exposición alta al plomo está asociada con el trastorno de déficit de atención refiriéndose a una constelación de síntomas como la dificultad para demorar la gratificación, ausencia de relajación motriz, distractibilidad, impulsividad, agresión y limitada capacidad de atención (Braun

et al. 2006; Nigg 2008; Roy et al., 2009) así como, la falta de flexibilidad atencional (Canfield et al., 2004).

*Velocidad de Procesamiento.* El tiempo de reacción ha sido uno de los indicadores de velocidad de procesamiento más utilizados en los estudios de plomo y cognición y tanto los estudios de seguimiento con niveles altos de plomo en sangre, como los estudios transversales con concentraciones bajas (<10 µg/dL) conciden en que el funcionamiento cognitivo evaluado con diferentes medidas del tiempo de reacción se ve comprometido por la exposición al plomo. (White et al., 1993; Stokes et al., 1998; Walkowiak et al., 1998).

*Control Ejecutivo.* Capacidades de alto nivel involucradas en el funcionamiento ejecutivo han mostrado alteraciones por la exposición al plomo. Los hallazgos de Roy et al. (2009) con una población de niños escolares en la India, demostraron que considerando diferentes niveles de exposición al plomo, los niveles altos están asociados con déficits en diferentes dominios de la función ejecutiva (inhibición de respuestas automáticas, cambios de atención). Estos resultados son consistentes con estudios que reportan asociaciones significativas con errores perseverantes (inhabilidad para cambiar la atención) en la prueba de Wisconsin, así como, con las alteraciones en la flexibilidad atencional, la planeación y solución de problemas en niños con bajo nivel de plomo (Canfield et al., 2004), las deficiencias en jóvenes con niveles altos de plomo ante tareas de flexibilidad cognitiva y razonamiento abstracto (White et al., 1993; Stokes et al., 1998; Stiles y Bellinger, 1993).

*Desempeño Académico.* Hallazgos recientes muestran las consecuencias negativas de la exposición al plomo en niveles bajos (<5 µg/dL) sobre el rendimiento académico. Por un lado, el trabajo de Lanphear et al. (2000) con una población de 4853 niños y adolescentes, en donde se encontró una relación inversa entre la concentración de plomo en sangre y los puntajes de aritmética y lectura. Estos resultados son avalados, por el trabajo de Miranda et al. (2007.) en donde fue evidente el impacto de los niveles de sangre en plomo sobre el rendimiento académico evaluado a través del examen de conocimiento al final del año escolar en primaria, aún en niveles de plomo en sangre tan bajos como 2 µg/dL. Los niños con niveles de exposición al plomo de 5 µg/dL mostraron bajo rendimiento en los puntajes de lectura y matemáticas, controlando las covariables que típicamente se consideran con mucha influencia sobre los resultados educativos.

### **Retiro o disminución del plomo y mejora en el funcionamiento cognitivo**

Se han encontrado evidencias contradictorias en relación al posible efecto de disminución de la exposición al plomo sobre un incremento en el desempeño cognitivo. Por un lado, diversos estudios han reportado que ante la disminución del plomo por diferentes medios –tratamientos clínicos como la quelación o por el retiro de los individuos de las fuentes de contaminación- se ha observado una mejora en el funcionamiento cognitivo (Carlisle et al., 2009; Liu et al 2002; Ruff et al. 1993).

Después de diversas revisiones de la investigación en este tema se asume que la exposición al plomo explica una disminución significativa del funcionamiento intelectual, lo que implica que retirando o reduciendo la exposición al plomo resultará en una reducción en sus efectos indeseables sobre la cognición (Carlisle et al., 2009)

Desde otros análisis se ha planteado si una mayor reducción de plomo en la sangre se asocia con un incremento en el CI. En dos estudios la evaluación cognitiva en un estudio de seguimiento después de que declinaron los niveles de plomo en sangre se repitió la evaluación cognitiva y se encontró un incremento en el CI (Liu et al., 2002; Ruff et al. 1993).

En contraste, se han reportado la ausencia de efecto positivo en la disminución del plomo, como se encontró en un estudio que una menor concentración del plomo en sangre de los 2 o 4 años de edad a los 11 a 13 años de edad no estuvo asociada con mejoras en el CI y que la reducción del plomo en sangre desde los 7 a los 11-13 años de edad si mostró una modesta mejora en el CI (Tong et al. 1998).

Es importante considerar que los hallazgos sugieren que entre más prolongados sean los altos niveles de plomo en sangre mayor es el efecto en CI, por lo que las altos niveles en edad escolar son importantes debido a que altas concentraciones reflejan exposiciones prolongadas o que las altas concentraciones actuales son un resultado de fuerte exposición en edades tempranas. Es necesario considerar que la exposición en edades tempranas

puede mantener sus efectos a largo plazo, ya sea por la persistencia del plomo en el ambiente en áreas en donde existen fuentes con el consumo de gasolina, industrias contaminantes y especialmente fundidoras en donde se separa el plomo de otros metales, ya que el plomo se encuentra permanentemente en el aire o en el polvo. Además, el almacenamiento del plomo en el cerebro y en el hueso puede aportar plomo que se sigue movilizando en el organismo a mediano y largo plazo. (Wasserman, Staghezza-Jaramillo, ShROUT, Popovac y Graziano, 1998; Lanphear, Hornung, Khoury, Yolton, Baghurst et al., 2005) Por lo tanto, *es importante investigar si el diseño e implementación de otras estrategias puede contrarrestar los efectos del plomo, ya sea, a través de detener su absorción o promoviendo el mejoramiento cognitivo por otros medios (Wasserman et al. 1997).*

### **Estado nutricional y cognición**

La exposición al plomo frecuentemente aparece relacionado al status nutricional. Por ejemplo, el plomo y las deficiencias en los micronutrientes como el hierro y el zinc generalmente se encuentran relacionados. Además, la deficiencia en hierro y la anemia están relacionados a la ejecución cognitiva, especialmente a la atención en niños preescolares y de nivel primaria (Black, 2003; Kordas, López, Rosado, García Vargas, Alatorre Rico et al., 2004).

*Hierro.* La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más común en el mundo, y se presenta en momentos de crecimiento y alta demanda nutricional, especialmente a la edad entre 6 y 24 meses, en la adolescencia y en el

embarazo. La carencia de hierro implica disminución en el transporte de oxígeno, impacto en la capacidad inmune y en el crecimiento y desarrollo (Beard, 2003; Black, 2003)

También, como expresión del estado nutricional la anemia se ha asociado a bajo rendimiento escolar, como en el estudio de Hurtado, Claussen y Scott (1999), en donde niños de 10 años con anemia en comparación con compañeros no anémicos, presentaron problemas escolares. Asimismo, los niños con deficiencia de hierro muestran bajos puntajes en matemáticas (Black, 2003; Halterman, Kaczorowsky, Aligne, Auinger y Szilagyi, 2001) y en vocabulario, atención y algunas escalas de inteligencia (Kordas et al, 2004).

Se han realizado diversos ensayo en los cuales se ha observado que la suplementación de hierro mejora el rendimiento cognitivo o previene su declive, especialmente en aquellos ensayos en los cuales se ha proporcionado suplemento de hierro en mediano plazo y se han observado incrementos en el desarrollo intelectual. Cuando se ha proporcionado por más de cuatro meses los niños han incrementado 18 puntos en la Escal Bayley, con niños menores de 3 años en la India (Beard, 2003; Black, 2003)

*Zinc.* Las concentraciones de zinc (en plasma o cabello) están asociadas al desarrollo intelectual. Algunos autores sostienen que la evidencia no es conclusiva en ésta relación, ya que, en algunos estudios no han observado mejora en el funcionamiento cognitivo al suplentar con zinc, sin embargo, en otros trabajos se han observado incrementos en las pruebas neuropsicológicas

en niños México-americanos, especialmente en razonamiento (Black 1998; Black, 2003a)

El zinc puede jugar un rol importante en el desarrollo psicológico temprano, ya que participa en la maduración, diferenciación y funcionamiento celular, y en el crecimiento y funcionamiento de muchos órganos incluyendo el sistema nervioso. De igual forma la deficiencia de zinc puede comprometer el funcionamiento cognitivo, como en la atención y la actividad (Black, 2003b)

A pesar de que se conoce la relación entre las variables nutricionales y la cognición, el estatus nutricional no ha sido considerado al evaluar la relación entre exposición al plomo y el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, no es claro todavía desde la investigación reciente en que grado la exposición al plomo se asocia independientemente con los déficits cognitivos en los niños, en contraposición a estar asociado indirectamente a través de las deficiencias nutricionales como el hierro y el zinc (Kordas, López, Rosado, García Vargas, Alatorre Rico et al., 2004).

### **Propuesta del estudio**

La investigación acerca de los efectos del plomo sobre el funcionamiento cognitivo han sido documentados en las últimas décadas, tomando en cuenta el daño que causa el plomo al funcionamiento del sistema nervioso central aún en niveles de exposición bajos, se ha establecido de forma clara que la absorción del plomo, su almacenamiento y movilización producen deficiencias en el funcionamiento cognitivo que se pueden observar desde edades tempranas con efectos duraderos en la edad adulta. Ante esta evidencia, se



han utilizado tratamientos clínicos para disminuir la presencia del plomo en el organismo, tales como la quelación (Cremin et al., 2001). Sin embargo, se ha propuesto que este tipo de abordaje a pesar de disminuir el plomo no es recomendable para niños con bajos niveles de exposición al plomo y no necesariamente se refleja en efectos positivos en el funcionamiento cognitivo (Dietrich et al. 2004) y podría comprometer el funcionamiento cognitivo como se ha observado en estudios con animales (Stangle et al., 2007).

Además, los estudios dirigidos a la indagación de la mejora en el funcionamiento cognitivo al reducir los niveles de plomo en sangre no son muy consistentes. Diversos estudios señalan que es difícil reducir los niveles de plomo en el organismo a pesar de diferentes intentos, incluyendo la prevención (Needleman, 1998; Wasserman, Staghezza-Jaramillo, Shrout, Popovac y Graziano, 1998; Lanphear, Hornung, Khoury, Yolton, Baghurst et al., 2005) y que en todo caso los déficits cognitivos permanecen a pesar de reducir los niveles de plomo (Soong et al., 1999). Por otro lado, hay estudios que reportan la mejora en el funcionamiento cognitivo al reducir la exposición al plomo (Ruff, 1993; Schroeder, 1985). Por lo cual, se han emprendido esfuerzos para contrarrestar la presencia del plomo y sus efectos en la cognición, de esta forma, se propone que la suplementación de micronutrientes como el zinc y el hierro pueden contribuir a disminuir la presencia del plomo restringiendo la absorción y su movilización en el organismo y especialmente en el cerebro. Además, como lo han mostrado los estudios con hierro y zinc, estos nutrientes en niveles adecuados contribuyen de manera directa al mejoramiento del funcionamiento cognitivo, por lo que si se consigue que los niños eleven sus

niveles de zinc y hierro esto pueda afectar positivamente al funcionamiento cognitivo

Por tanto, este trabajo descansa, por un lado, en la evaluación del funcionamiento cognitivo, tanto con pruebas bien establecidas que permiten la comparación con otros estudios como son las escalas de inteligencia, así como, diferentes pruebas cognitivas de dominios específicos (memoria, tiempo de reacción, discriminación, lenguaje y aprendizaje). Por otro lado, se suplementó con hierro y zinc para establecer si logran influir positivamente en un mejoramiento de las funciones cognitivas en niños expuestos al plomo.

## Artículo

### **Niños escolares mexicanos expuestos al plomo: Un estudio aleatorizado controlado con placebo para indagar la eficacia de la suplementación del hierro y/o zinc sobre el funcionamiento cognitivo**

Javier Alatorre Rico, Katarzyna Kordas, Patricia López, Jorge L. Rosado, Gonzalo García Vargas, Dolores Ronquillo y Rebecca J. Stoltzfus

*Pediatrics* 2006, 117, e518- e527

#### **Resumen**

Objetivo. La exposición al plomo en niños se ha asociado con déficits cognitivos globales y específicos. Aunque la terapia de quelación es recomendado para niños con concentraciones de  $44 \mu\text{g/dL}$ , las opciones de tratamiento para niños con valores bajos de plomo en la sangre son limitadas. Debido a que la absorción está relacionada al estado nutricional de los niños, los suplementos con micronutrientes pueden ser una estrategia para combatir la exposición crónica a bajos niveles de plomo. Este estudio fue diseñado para probar la eficacia de la suplementación de hierro y zinc para disminuir la concentración de plomo en la sangre y mejorar el desempeño cognitivo en niños escolares quienes viven en una ciudad contaminada con plomo.

Método. Este estudio de campo aleatorizado doble ciego, controlado con un grupo placebo se realizó en escuelas públicas de nivel primaria en Torreón, una ciudad industrializada en el norte de México. Una fundidora fue la principal fuente de exposición al plomo, localizada cerca del centro de la ciudad y con

escuelas cercanas ubicadas en una franja ente 3.5 y 9 kilómetros. Participaron un total de 602 niños, con edades entre 6 y 8 años, que asistían regularmente al primer grado en las escuelas del estudio. Se expuso a los niños a cuatro condiciones respectivamente: 30 mg de hierro, 30 mg de zinc, ambos hierro y zinc, o placebo diariamente por 6 meses. Un total de 527 niños completaron el tratamiento y 515 fueron disponibles para un seguimiento a largo plazo después de otros 6 meses sin suplementación. Se administraron once pruebas cognitivas de memoria, atención, habilidades visoespaciales y aprendizaje, en la línea base en las evaluaciones de seguimiento.

Resultados. No se observaron diferencias consistentes en el funcionamiento cognitivo entre los grupos de tratamiento.

Conclusiones. La suplementación diaria con hierro y zinc puede ser de utilidad limitada para mejorar la ejecución cognitiva en niños escolares expuestos al plomo. Sin embargo esos tratamientos pueden ser efectivos en escenarios con alta prevalencia de déficit nutricional en niños

El efecto adverso de la exposición al plomo sobre el desempeño cognitivo en niños se ha establecido hace algunas décadas. Se han observado un amplio rango de déficits en relación al plomo entre niños (1), resultando en una carencia de referente conductual definido (2). Sin embargo, se han demostrado efectos adversos en diferentes dominios cognitivos, observándose déficits en la ejecución en pruebas de funcionamiento global, como el Coeficiente Intelectual, el cual ha sido reportado más frecuentemente y de

forma consistente (1). También, se han mostrado asociaciones adversas de: la ejecución escolar en matemáticas y lectura, funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales y atención con la concentración de plomo en la sangre (PbS) (3). Estudios recientes se han enfocado en niveles muy bajos de exposición al plomo y sugieren que un nivel de PbS de 10  $\mu\text{g/dL}$  no es tan seguro como se había pensado antes. Un estudio encontró déficits en el razonamiento no verbal, memoria y rendimiento escolar en niños con edades entre 6 y 16 años y con niveles de PbS de 10  $\mu\text{g/dL}$  y déficits en pruebas de lectura y aritmética en niveles por debajo de 5  $\mu\text{g/dL}$  (4). Otro grupo de investigación reportó asociaciones adversas con el nivel global de Coeficiente Intelectual y medidas de atención también al nivel de PbS de 10  $\mu\text{g/dL}$  (5) Finalmente, una evaluación longitudinal de niños preescolares que se realizó en Rochester, NY, sugirió una relación no lineal entre PbS y los resultados cognitivos. La asociación cognición-plomo presentó una tendencia negativa en un nivel de PbS de 10  $\mu\text{g/dL}$  (6)

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que los niños que estuvieron expuestos al plomo sean reubicados para garantizar sus condiciones de vida o que la fuente de exposición sea removida. Sin embargo, ciertas fuentes de plomo, tales como las emisiones industriales, no pueden ser removidas fácilmente. (7). Además, aunque esté creciendo la conciencia de los daños como resultado de la exposición ambiental muchos países en desarrollo pueden no contar con la infraestructura que podría proteger a la población vulnerable (8). Aún en los Estados Unidos en donde los recursos para la prevención y tratamiento de los problemas por exposición al plomo son considerables, los tratamientos médicos

(quelación) no son recomendadas para niños con niveles de PbS bajas o moderados en la sangre. Otros tratamientos o medidas de prevención son necesarias y las intervenciones nutricionales pueden ofrecer una solución atractiva, si es posible administrar una suplementación eficaz en un programa amplio o adaptado por familias individuales.

Existe evidencia de que el hierro y el zinc están fisiológicamente ligados al metabolismo del plomo y que sus deficiencias están asociadas a la disminución en el desempeño cognitivo. Además, la suplementación con hierro o zinc ha mostrado ser exitosa en la reducción de ciertos problemas cognitivos que están asociados con deficiencias de esos micronutrientes, aún en niños con edades de 6 años o más. (9-12).

Se ha reportado que la deficiencia de hierro (DH) y elevado nivel de PbS ocurren juntos en poblaciones pediátricas en pobreza (13, 14). En niños pequeños que asistieron a una clínica urbana la DH en la primera visita predijo significativamente PbS de 10 µg/dL o superiores en visitas subsecuentes (15). Se especuló que el hierro y el plomo compiten por la absorción en los intestinos de los pequeños (16, 17) y que en niños que consumen dietas con cantidades inadecuadas de hierro incrementan su absorción de plomo (18). Wolf et al. (9) encontraron en un ensayo no aleatorizado que un tratamiento de 3 meses, el hierro oral redujo el nivel de PbS entre niños sin anemia pero con bajo nivel de hierro, con edades entre 13 y 24 meses. La magnitud en la cual declinó el PbS estuvo relacionada a la magnitud del cambio en las concentraciones de la ferritina en suero (FeS). El zinc también parece jugar un rol importante en el metabolismo del plomo, Kumar et al. (20) encontró que un tratamiento de 3 meses de zinc reduce efectivamente la concentración de plomo en los riñones

y pulmones de ratas que fueron expuestas al plomo al 20% y 50%, respectivamente, comparadas con ratas control no tratadas.

Los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) recomiendan que los familiares pongan atención a la nutrición de sus niños (especialmente cuando se sospecha de DH) y proporcionen comidas que contengan suficiente hierro (7), particularmente porque el hierro puede reducir pica asociada con DH. Sin embargo, de acuerdo con lo que se conoce no se ha realizado un estudio aleatorizado doble ciego de suplementación entre niños expuestos al plomo. Nosotros hipotetizamos que el hierro y el zinc podrían mejorar el funcionamiento cognitivo de niños escolares, tanto a través de sus acciones independientes o al reducir el nivel de plomo en sangre. Además, esperamos que los niños con niveles de PbS superiores en la línea base podrían beneficiarse más del tratamiento que los niños con menores niveles de exposición. Se presentan aquí los efectos del tratamiento con hierro y/o zinc sobre las funciones cognitivas de niños escolares mexicanos que estuvieron expuestos al plomo que provenía de una industria metalúrgica. Estos resultados son parte de un estudio aleatorizado controlado por placebo<sup>2</sup> más amplio que también evaluó la eficacia de la suplementación de hierro y/o zinc sobre el nivel de PbS (21) y la conducta (22) de niños expuestos al plomo.

## **MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

El estudio fue una suplementación de hierro y/o zinc, con un diseño aleatorizado doble ciego controlado por placebo, se llevó a cabo en la ciudad

de Torreón en el norte de México. La principal fuente de exposición al plomo fue una fundidora. El estudio comenzó en febrero de 2001 y se terminó en junio de 2002. Se evaluaron a los niños en línea base (T1) con una batería de pruebas cognitivas, se le tomó una muestra de sangre para la determinación del estatus de plomo y micronutrientes. Subsecuentemente los niños fueron suplementados por 6 meses. Inmediatamente después al final del tratamiento (T2) y después de 6 meses sin suplementación (T3) los niños fueron evaluados con las mismas medidas que en la línea base y se tomó otra muestra de sangre para medir los indicadores bioquímicos. Los efectos de suplementación (de T1 a T2) son referidos como efectos a corto plazo. Los efectos a largo plazo del tratamiento son aquellos evaluados en el T3. Este estudio fue aprobado por los comités de ética de Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de México.

### **Muestra del Estudio**

Participaron en el estudio niños escolares de primer grado (n=724) con un rango de edad de 6.2 a 8.5 años (51% de 6 años; 47% de 7 años; 2% de 8 años), provenientes de nueve escuelas públicas de nivel primaria que estaban localizadas en un radio de 3.5 km de la fundidora (Fig. 1). Se solicitó por escrito el consentimiento de los padres durante las reuniones informativas que se llevaron a cabo en cada escuela antes de iniciar el estudio. Los padres podían brindar el consentimiento en las reuniones o entregarlo en una fecha posterior. Se obtuvo el consentimiento para 602 niños. Un niño presentó el criterio de



exclusión, con un nivel de PbS de  $>45 \mu\text{g/dL}$  fue referido a un tratamiento clínico. No se excluyeron niños con base en el nivel de Hemoglobina (criterio  $<9 \text{ g/dL}$ ). El tamaño de la muestra necesario para el estudio (500 niños) fue calculada para detectar un cambio de  $2.2 \mu\text{g/dL}$  en el promedio de PbS después de la suplementación al nivel de 0.5 y poder de 80%. En los cálculos del tamaño de muestra se tomó en cuenta un 15 % de pérdidas en el seguimiento. Se enrolaron más niños de los estimados para brindar la oportunidad de participar a todos los niños de primer grado en las escuelas participantes. La concentración promedio de plomo en sangre fue de  $11.5 \pm 6.1 \mu\text{g/dL}$ , el 51% tuvo concentraciones  $\geq 10 \mu\text{g/dL}$  y el 20% presentó valores  $\geq 15 \mu\text{g/dL}$ . Aunque el tamaño de muestra no se calculó en base a los resultados cognitivos, con 602 niños en la línea base tuvimos un poder para detectar un efecto principal de 3.7, 4.8 y 3.6 puntos en el Peabody Picture Vocabulary Test<sup>3</sup>, la prueba de Rendimiento Matemático, la prueba de Distractibilidad respectivamente. Las tres medidas globales de cognición fueron usadas en nuestro estudio.

### **Procedimiento de Suplementación**

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 1 de 4 condiciones de tratamiento: hierro, zinc, hierro y zinc, y placebo. La aleatorización fue realizada por dos de los autores de forma independiente para niños y niñas y para todas las aulas en cada escuela. El hierro se administró con 30 mg de sulfato fumarato ferroso y el zinc como 30 mg de óxido de zinc. El tratamiento combinado tuvo 30 mg de zinc y 30 mg de hierro. Todas las tabletas fueron blancas e indistinguibles una de otra. Para cubrir la condición del estudio de

doble ciego, cada tratamiento fue codificado con una letra, y ni los investigadores ni los participantes tuvieron conocimiento de a que letra correspondía cada tratamiento. La codificación se guardó en un sobre sellado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición hasta el final del estudio. Los suplementos se distribuyeron diariamente en cada aula (n=23) durante los días de la semana que asistieron a la escuela a través de estudiantes de enfermería. Las tabletas fueron administradas en la mañana durante la primera hora de escuela. Los niños que experimentaron náusea recibieron el suplemento a través de sus padres después de la escuela. El suplemento se administró individualmente a cada niño y la enfermera se cercioró de que los niños la consumieran. Para los niños que faltaron a la escuela por periodos de tiempo extensos se entregó a los familiares una cantidad suficiente de tabletas para la suplementación en el hogar. Durante las vacaciones, las tabletas se distribuyeron en los hogares de los niños cada dos semanas. El consumo de tabletas se registró diariamente en las escuelas y durante las vacaciones, cada dos semanas con base en los reportes de los padres. Excepto por las náuseas iniciales o diarrea, no se observaron efectos adversos por el tratamiento.

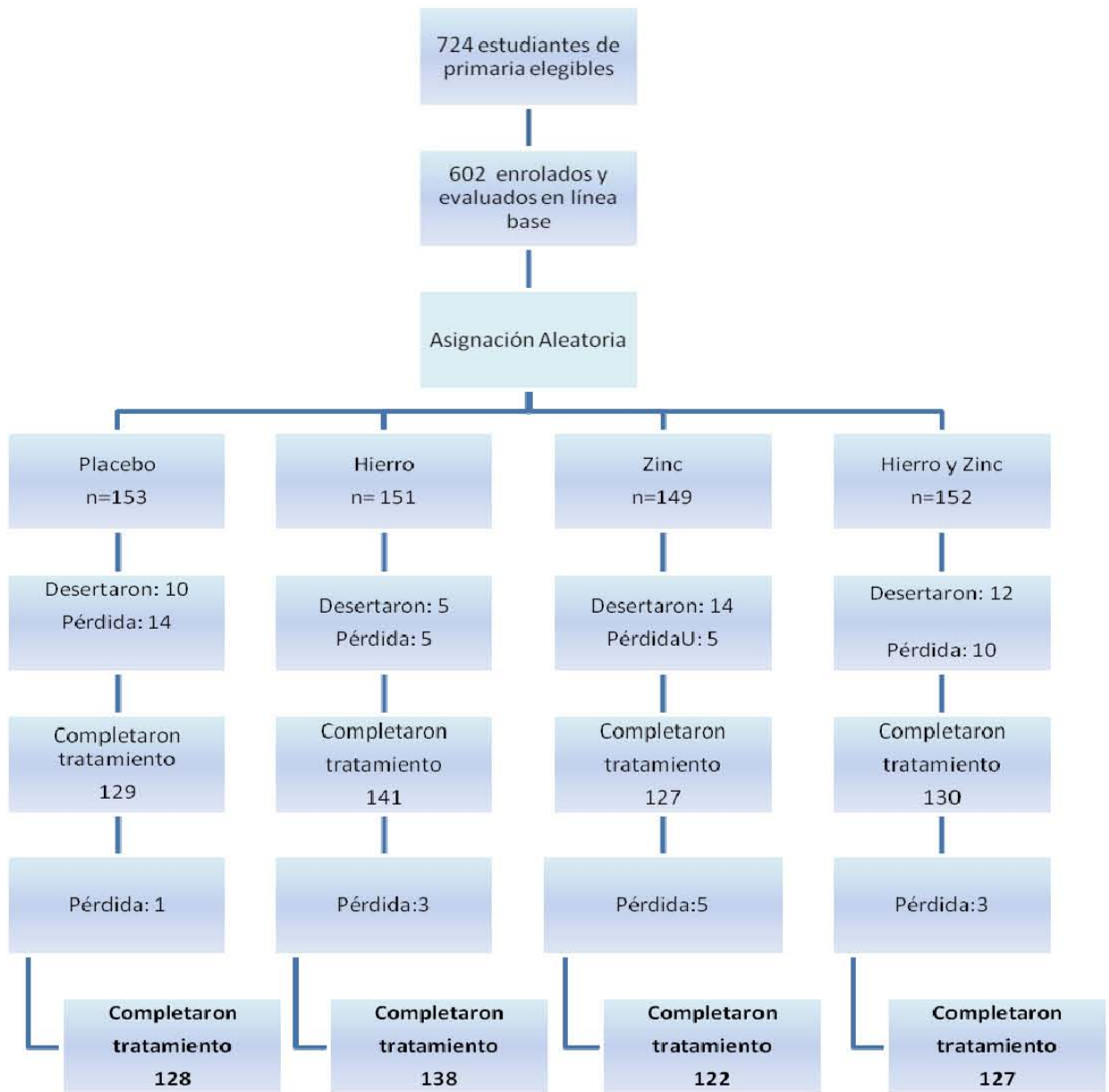


Figura 1. Perfil del estudio, pérdidas en el seguimiento

## **Evaluación cognitiva**

La batería consistió de 14 pruebas, ya sea de lápiz-papel o basada en computadora que cubrieron diversos aspectos de funcionamiento cognitivo (Tabla 1). Las tareas fueron validadas previamente con niños México-Americanos (Escala de Inteligencia Wechsler para niños- Versión Mexicana Revisada (WISC-RM) y el Peabody Picture Vocabulary Test) con una prueba piloto con niños de primero y segundo grado en escuelas públicas de nivel primaria en la Ciudad de México. La escala WISC-RM (23) entera no se administró por restricciones de tiempo; las subescalas de Códigos, Aritmética y Capacidad de Memoria (Dígitos) se han utilizado previamente niños expuestos al plomo y pueden ser combinadas para crear el Factor de Distractibilidad, el cual, de la misma forma que el puntaje de Coeficiente de Inteligencia, puede ser escalado a una media de 100 y una DS de 15 puntos (24) (p. 816). Esta batería abreviada del WISC-RM fue probada en un ensayo piloto, pero no fue validada con una muestra de hispano hablantes de edades similares. Se combinaron otras dos tareas (Secuenciación de Números y Letras) en un puntaje de secuenciación y se analizó el número total de respuestas correctas. Los once resultados se presentan mas adelante.

Las pruebas fueron divididas en dos grupos, para su administración en dos días por un equipo de 10 psicólogas mexicanas. Las sesiones de administración de pruebas tuvieron un lapso de  $2.7 \pm 1.7$  días entre las dos sesiones. Todas las psicólogas participaron en un entrenamiento extensivo a cargo del autor principal de este trabajo. Cada una de las psicólogas evaluó a 3 o 4 niños por día, la duración de las sesiones fue de 65 a 70 minutos. La

evaluación tuvo lugar en las escuelas en un espacio aislado, con muy poco ruido y sin distracciones. Las evaluadoras no conocían el status de plomo y micronutrientes.

En las evaluaciones repetidas en T2 y T3, la Prueba de Rendimiento Matemático fue diseñada con formas paralelas y preguntas adicionales que reflejaron la creciente dificultad del currículo en matemáticas. Para los otros resultados, las mismas pruebas fueron administradas en los tres momentos diferentes. Se esperaba mejorar la ejecución en cada momento con base en una curva de aprendizaje. También, se esperaba que esta mejora fuera semejante en los cuatro grupos, incluyendo al placebo, en tal caso las diferencias en los puntajes pudiera ser atribuidos a la intervención.

<b>Tabla 1. Descripción de las Tareas Cognitivas en orden de Administración</b>	
<b>Tarea</b>	<b>Descripción</b>
Prueba de Vocabulario con Imágenes Peabody	Test de vocabulario receptivo, consiste de 111 tarjetas con cuatro imágenes y una palabra estímulo por tarjeta. Los niños eligen una imagen que describa mejor la palabra estímulo.
Prueba de rendimiento matemático	Mide la ejecución sobre conocimiento matemáticos curriculares. Consiste de 39, 78 y 78 reactivos de primero, segundo y tercer grado respectivamente. Las preguntas fueron con formatos numérico y con imágenes, se evaluaron el conteo, suma resta, multiplicación y división
Distractibilidad	Compuesto de tres subescalas de la escala de Inteligencia Wechsler Revisada versión en español. La subescala de aritmética que mide el conocimiento y habilidades de razonamiento numérico. La subescala de codificación que evalúa el aprendizaje de tareas poco familiares. Estas tareas requieren atención memoria a corto plazo, flexibilidad cognitiva y precisión y velocidad visomotriz Las medidas de Capacidad de Memoria que mide la memoria auditiva de corto plazo y atención.
Prueba de Memoria Sternberg	Esta es una medida de búsqueda en memoria visual de corto plazo. Un arreglo de letras mayúsculas aparece brevemente en la pantalla de la computadora seguida por una sola letra mayúscula. El niño toca la pantalla para indicar si la letra se encontraba o no en el arreglo inicial.
Igualación de figuras	Un conjunto de figuras se muestran simultáneamente en la pantalla de computadora. Un estímulo prueba aparece en la parte superior de la pantalla. El niño señala en el renglón inferior que iguala el estímulo prueba de la parte superior
Discriminación de estímulos	Una letra u objeto se muestra brevemente en la pantalla, enseguida se muestra otra pantalla con un arreglo de diferentes letras u objetos. El niño toca la letra que apareció inicialmente
Prueba de Habilidades Cognitivas: Discriminación de Estímulos	Mide la habilidad para reconocer y discriminar una figura de otras figuras visualmente similares. El niño usa un monitor sensible al tacto para responder. Primero, un estímulo prueba es exhibido brevemente en la pantalla. Después, aparecen simultáneamente en la pantalla 6 estímulos similares (incluyendo el estímulo prueba. Se solicita al niño que toque el estímulo que iguala al estímulo prueba
Capacidad de memoria Visual	Prueba la habilidad para recordar una secuencia de de estímulos de acuerdo a su ubicación espacial. Un arreglo de 12 cuadrados de diferentes colores aparece en la pantalla sensible al tacto. Esos cuadrados son iluminados brevemente

	en orden aleatorio. Después de una breve demora se solicita al niño que toquen los cuadrados que se iluminaron repitiendo el orden exacto. La tarea comienza con un cuadrado y progresa hasta doce
Búsqueda Visual	Esta es una prueba de atención visual selectiva y rapidez visomotriz. El niño ve en la pantalla que se despliegan letras con “b”, “d” o “p” organizadas en renglones con un punto o dos puntos arriba, abajo o a un lado de la letra, o sin puntos (eg. “b:” o “.p”). El niño toca lo mas rápido posible sola aquella letra “d” con dos puntos.
Secuenciación	Esta tarea involucra la flexibilidad y atención selectiva. Se administraron dos versiones una con números y otra con letras. En la versión con números los niños usan un marcador para trazar una línea conectando en el orden apropiado los números distribuidos aleatoriamente en una página durante 60 segundos. En la versión de letras, los niños conectan letras también en el orden correcto.
Diseño de Figuras	Solución de problemas visoespaciales. Se muestra a los niños el dibujo de una figura y se le solicita reproducir la figura con un conjunto de piezas de madera (cuadrados, triángulos o rombos). Se les proporciona ayuda si los niños lo solicitan la que esta graduada en tres niveles: en el nivel uno se muestra el dibujo con una los contornos de una pieza; en el segundo nivel se presenta el dibujo con los trazos en donde se observan todas las piezas dentro de la figura; y en el tercer nivel se permite que el niño arme la figura sobre el dibujo en donde se observa la ubicación de todas piezas. Las figuras se arman con 2 hasta 7 piezas de madera.

### Medidas de Laboratorio

Se obtuvieron muestras rápidas de sangre de los niños en sus escuelas. Las muestras se guardaron en hielo y se transportaron al laboratorio, donde fueron separadas y licuadas. Las concentraciones de plomo en sangre y zinc en suero se estimaron usando espectrometría por absorción atómica. El método para evaluar PbS fue descrito en otro lugar ( 25). El método usado para medir el zinc en suero (ZnS) fue descrito por Makino y Tahara (26). El ZnS fue determinado en triplicado, con un coeficiente de variación de 5% o menos. La

ferritina en suero fue analizado usando un método inmunoradiográfico (Coat-A-Count ferritin IRMA, DPC, Los Angeles, CA).

### **Covariables**

Las covariables se eligieron con el fin de incluir los predictores bien documentados de funcionamiento intelectual en niños: la edad del niño, género, el nivel socioeconómico, la propiedad de la vivienda, el hacinamiento, la escolaridad materna, el involucramiento de los padres en la escuela, lugar que ocupa entre los hermanos por orden de nacimiento, estructura familiar y escuela a la que asiste. La información se recopiló por medio de cuestionarios que respondieron los maestros y los padres de familia. Todos los modelos que incluyeron a las covariables fueron verificadas para la multicolinealidad examinando los factores que afectan la varianza; no se detectó multicolinealidad. El nivel económico se estimó a través de los bienes materiales, este incluyó la posesión de tres bienes: automóvil, computadora y reproductor de video. La construcción de la variable se describe en detalle en otro lugar (22). La propiedad de la vivienda se calificó con 0 o 1 y hacinamiento en el hogar fue el número de miembros de la familia por habitación. La educación materna se calificó de acuerdo a los grados escolares obtenidos. La frecuencia con la cual los niños olvidaron la tarea fue una aproximación al involucramiento de los padres en la escuela de los niños. El orden de nacimiento incluyó tres categorías: primero, segundo y tercero o mas allá. La estructura familiar fue codificada como nuclear (vive con padre y madre) o cualquier otro arreglo.



## **Análisis de Datos**

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 6.0 (Stata Corp, College Station, TX) Se utilizó la regresión lineal múltiple para estimar los efectos de cada uno de los tratamientos en el cambio promedio en la ejecución cognitiva. Los efectos a corto y largo plazo se analizaron separadamente, Los análisis adicionales se estratificaron por el nivel de plomo en sangre observado en la línea base ( $PbS < 10$  o  $\geq 10$   $\mu\text{g/dl}$ ) y género. Los análisis se especificaron a priori. Los términos de interacción de hierro y zinc se incluyeron en todos los modelos y reportados al nivel de significancia de  $p < 0.05$ . En los modelos con interacciones no significantes se reportó solamente el efecto principal. No se hicieron ajustes para comparaciones múltiples. Todos los análisis se ajustaron por las concentraciones de plomo en la línea base y la ejecución en la línea base en cualquier prueba. Los análisis que fueron estratificados por las concentraciones de plomo en la línea base fueron ajustados adicionalmente por las covariables descritas antes. Todos los análisis fueron ejecutados con base en la intención del tratamiento, sin considerar la adherencia y dejando fuera a los valores perdidos.

## **RESULTADOS**

El promedio y desviación estándar de plomo en sangre en la línea base fue de  $11.5 \pm 6.1$   $\mu\text{g/dl}$  y 51 % tuvo niveles  $\geq 10$   $\mu\text{g/dl}$ . La prevalencia total de niños con deficiencias en las reservas de hierro ( $FS < 15$   $\mu\text{g/dl}$ ) y deficiencia en zinc ( $ZnS \leq 65$   $\mu\text{g/dl}$ ) fueron 21.7 % y 28.9 % respectivamente. Los grupos

con suplementación no difirieron en la prevalencia de deficiencias nutricionales u otras características demográficas (22). Sin embargo, el grupo suplementado con hierro presenta un nivel de PbS ( $12.7 \pm 7.3 \mu\text{g/dl}$ ) ligeramente superior en la línea base que el placebo ( $10.8 \pm 5.5 \mu\text{g/dl}$ ;  $P < 0.056$ ) o el grupo de zinc ( $10.9 \pm 5.4 \mu\text{g/dl}$ ;  $P < 0.096$ ). Todos los análisis de efecto del tratamiento fueron ajustados por los niveles de PbS de la línea base. El plomo en la línea base estuvo asociado con la ejecución cognitiva. (Tabla 2) y explicó del 0.65 al 4.6% de la variabilidad en los puntajes de las pruebas de la muestra entera.

## **Suplementación**

La duración de la suplementación varió entre los niños en un rango de 107 a 175 días. En promedio los niños recibieron suplementación para  $147 \pm 15$  días, con una adherencia de 91%. Los grupos de tratamiento no difirieron en esos indicadores. De los 602 niños enrolados, 527 completaron el tratamiento (T2), y 515 fueron evaluados para estimar los efectos a largo plazo (T3; Fig. 1).

## **Resumen de los Efectos de la Suplementación sobre el Plomo en Sangre**

Se observó un efecto principal significativo del hierro sobre el plomo en sangre al T2, de tal forma que los niños quienes recibieron hierro mostraron una reducción promedio del nivel de PbS de  $0.3 \mu\text{g/dl}$  (intervalo de confianza de 95% CI: -0.6 a 0.04). El efecto principal del zinc no fue significativo ( $0.1$ ; 95% CI: -0.2 a 0.3) No se presentaron interacciones significativas (21).

<b>Tabla 2. Asociación en Línea Base entre Ejecución Cognitiva y Plomo en 594 Niños</b>				
Tarea <sup>a</sup>	Promedio (DE)	Rango	$\beta^b$	$P^b$
<b>Habilidades Generales y Aprendizaje</b>				
PPVT	103.2±15.6	55-145	-.56	<.01
MAT	31.3±7.5	3-52	-.22	<.01
Factor de Distractibilidad	94.4±15.9	52-133	-.33	<.01
<b>Atención y Memoria</b>				
Sternberg memoria	12.1±2.9	4-20	-.05	<.01
Igualación de figuras	24.7±3.7	8-32	-.07	<.01
Discriminación de Estímulos	17.6±3.8	0-20	-.04	.14
Test de Habilidades Cognitivas	6.0±1.7	3.0-16.3	.02	.14
Capacidad de Memoria Visual	6.5±3.5	2-24	-.05	.034
<b>Habilidades Visoespaciales</b>				
Búsqueda Visual	19.1±7.3	0-37	-.07	.13
Secuenciación	7.3±4.2	0-26	-.09	<.01
Diseño de figuras	19.7±6.0	2-40	-.06	.13

PPVT=Peabody Picture Vocabulary Test, puntaje estándar; MAT= Prueba de Rendimiento en Matemáticas.

<sup>a</sup> El número correcto fue la medida de interés y fue usada en el análisis de regresión

<sup>b</sup> Coeficiente  $\beta$  no estandarizado de un modelo de regresión bivariado no ajustado, el plomo entro como una variable continua

## Efectos del Tratamiento sobre la Ejecución Cognitiva

Con el paso del tiempo la ejecución en todas las tareas mejoró significativamente. Sin embargo, el incremento en los puntajes no estuvo relacionado a la suplementación. Se generaron 44 valores  $P$  con 11 resultados y dos seguimientos para los análisis factoriales planeados (40 valores  $P$  para análisis de efectos principales y dos valores  $P$  para interacciones), la mayoría de los cuales no fueron significativos. De hecho, solamente 3 de los efectos del tratamiento examinado fueron significativas al nivel convencional de  $P<.05$  (Tabla 3); todos los otros estimados tiene intervalos de confianza amplios que incluyen el 0 (Fig. 2).

Los análisis de corto plazo revelaron un efecto principal positivo del hierro sobre el número de respuestas correctas en la tarea de Discriminación de

Estímulos ( $p < .007$ ; Tabla 3). También, se presentó una interacción significativa sobre la tarea de memoria de Sternberg ( $p < .036$ ), de tal forma que los niños quienes recibieron solamente hierro tuvieron una peor ejecución que cualquiera de los otros grupos (valores predichos: hierro solamente  $1.7 \pm 0.2$  puntos; zinc solamente:  $2.2 \pm 0.2$ ; ambos:  $2.4 \pm 0.2$ ; placebo:  $2.6 \pm 0.2$ ). El efecto principal positivo del zinc sobre el Diseño de Figuras no alcanzó significancia estadística ( $p < .064$ ; Tabla 3). En el seguimiento subsecuente, esos efectos no siguieron presentes. Sin embargo, un efecto principal benéfico sobre la tarea de Secuenciación emergió en T3 ( $p < .043$ ; Tabla 3).

<b>Tabla 3. Efectos Seleccionados de Suplementación sobre la Ejecución Cognitiva en Niños Expuestos al Plomo</b>			
<b>Tarea</b>	<b>Efectos de Hierro</b>	<b>Efectos de Zinc</b>	<b>Interacción</b>
<b>Efectos a Corto Plazo<sup>a,b,c</sup></b>			
PPVT	-0.5 (-2.3 a 1.3)	1.1 (-0.7 a 2.9)	—
MAT	-0.3 (-2.7 a 2.0)	-1.5 (-3.8 a 0.9)	—
Distractibilidad	-1.3 (-3.2 a 0.5)	-0.4 (-2.2 a 1.5)	—
Sternberg	-0.8 (-1.5 a -0.1)	-0.4 (-1.1 a 0.3)	1.0 (0.1 a 2.0) <sup>d</sup>
Igualación de Figuras	0.1 (-0.4 a 0.7)	-0.1 (-0.7 a 0.4)	—
Discriminación de Estímulos – respuestas correctas	0.6 (0.2 a 1.0) <sup>d</sup>	0.0 (-0.4 a 0.4)	—
Discriminación de Estímulos– promedio de tiempo de decisión	-0.1 (-0.2 a 0.1)	-0.1 (-0.3 a 0.1)	—
Capacidad de memoria visual	0.1 (-0.6 a 0.9)	0.1 (-0.6 a 0.9)	—
Búsqueda visual	-0.1 (-1.3 a 1.1)	0.2 (-1.0 a 1.4)	—
Secuenciación	0.2 (-0.5 a 1.0)	0.1 (-0.7 a 0.8)	—
Dibujo de figuras	0.0 (-0.8 a 0.7)	0.7 (-0.04 a 1.4) <sup>e</sup>	—
<b>Efectos a largo plazo</b>			
PPVT	-0.6 (-2.4 a 1.1)	-0.2 (-1.9 a 1.5)	—
MAT	-0.7 (-3.4 a 1.9)	-2.2 (-4.8 a 0.4)	—
Distractibilidad	-0.6 (-2.5 a 1.3)	-0.4 (-2.5 a 1.5)	—
Sternberg	-0.3 (-0.8 a 0.1)	0.2 (-0.2 a 0.7)	—
Igualación de Figuras	-0.3 (-0.8 a 0.2)	0.0 (-0.4 a 0.6)	—
Discriminación de Estímulos – respuestas	0.0 (-0.4 a 0.3)	-.01 (-0.4 a 0.3)	—

correctas			
Discriminación de Estímulos- promedio de tiempo de decisión	0.0 (-0.2 a 0.1)	-0.1 (-0.2 a 0.1)	—
Capacidad de memoria visual	0.3 (-0.5 a 1.2)	-0.1 (-0.9 a 0.8)	—
Búsqueda visual	0.4 (-1.0 a 1.8)	0.0 (-1.4 a 1.3)	—
Secuenciación	-0.4 (-1.3 a 0.5)	0.9 (0.03 a 1.8) <sup>d</sup>	—
Dibujo de figuras	0.0 (-0.4 a 1.1)	0.4 (-0.4 a 1.1)	—

<sup>a</sup> Reportado como  $\beta$ (IC 95 %); los guiones significan ausencia de interacción

<sup>b</sup> Ajustado por la ejecución en línea base y la concentración del plomo en línea base

<sup>c</sup> Los análisis de corto plazo se basaron en una muestra de 519 niños y los análisis a largo plazo se realizaron en una muestra de 506 niños.

<sup>d</sup>  $p < .05$

<sup>e</sup>  $p < .1$

## Análisis de Subgrupos

### *Niños Versus Niñas*

Los niños y las niñas respondieron diferencialmente a la suplementación frente a diferentes tareas (no se muestran los datos). En el corto plazo, las niñas experimentaron un efecto principal negativo del hierro sobre la ejecución en el Peabody Picture Vocabulary Test (-2.6 puntos; IC de 95%: -5.3 a -0.02) y efectos positivos de zinc sobre la Capacidad de Memoria Visual (1.3 puntos; IC de 95%: 0.2 a 2.4). En los niños, el zinc tiene un efecto negativo sobre la prueba de rendimiento matemático (-3.5 puntos; IC de 95%: -6.7 a -0.3). También, se presentó un efecto de la interacción de hierro por zinc sobre la prueba de Memoria de Sternberg ( $p < .022$ ), en la que el grupo de suplementado solo con hierro tuvo una ejecución mas pobre (valor predicho:  $1.6 \pm 0.3$  puntos), mientras que el grupo suplementado solamente con zinc (2.2

$\pm 0.3$ ) y el grupo combinado ( $2.8 \pm 0.3$ ) no difirieron del grupo placebo ( $2.6 \pm 0.3$ ). En el largo plazo, los efectos negativos del zinc sobre la ejecución matemática en niños llegó a ser fuerte ( $-4.5$  puntos; IC de 95%:  $-4.1$  a  $-0.9$ ). Se mantuvieron las diferencias de grupo en la Prueba de Memoria de Sternberg ( $p < .044$ ). El análisis a largo plazo reveló nuevos efectos significativos en las niñas: un efecto positivo del zinc sobre la ejecución en la tarea de Secuenciación ( $1.4$  puntos; CI de 95%:  $-0.004$  a  $2.8$ ) y 2 interacciones. Las niñas quienes recibieron hierro o zinc por separado ejecutaron más pobremente en la prueba de Rendimiento Matemático que las niñas quienes recibieron tanto el placebo como el tratamiento combinado. Inversamente, el tratamiento combinado resulto en una peor ejecución que el placebo en la tarea de Búsqueda Visual, mientras que los grupos a los que se les administró solo hierro o solo zinc ejecutaron mejor comparados con el grupo placebo ( $p < .04$ ).

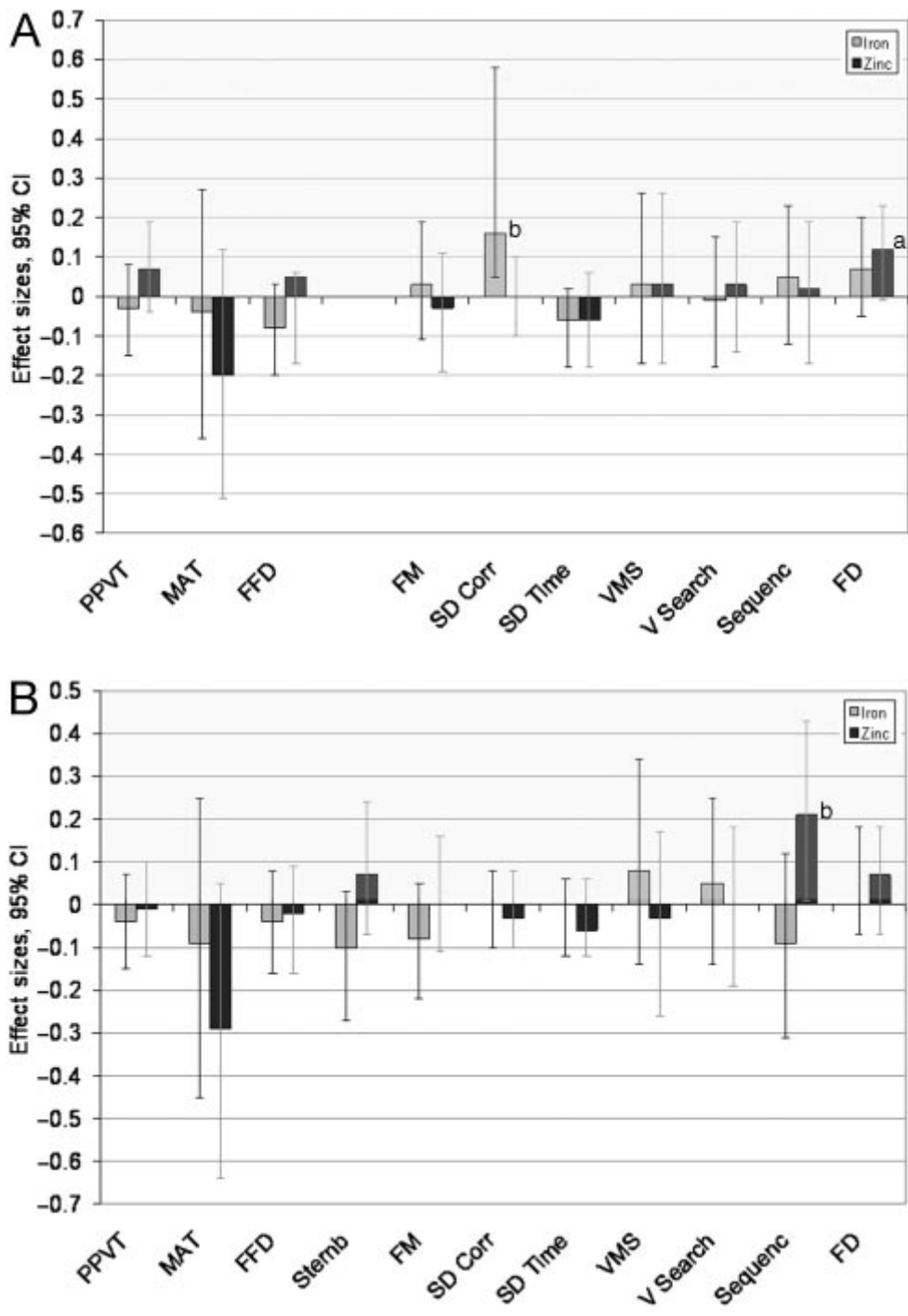


FIGURA 2. Efectos normalizados a corto plazo (A) y a largo plazo (B) de hierro y zinc sobre la ejecución cognitiva en niños expuestos al plomo. Los puntajes que se ubican en el área sombreada muestran efectos positivos de hierro y zinc; los puntajes que caen en el área blanca representan ejecuciones más pobres que el placebo. El efecto del hierro como el puntaje delta (cambio) en los niños quienes recibieron hierro en alguna condición, y puntajes delta en niños quienes no recibieron hierro. El efecto del zinc fue calculado de manera similar. Para obtener el tamaño del efecto, el efecto principal del hierro y el zinc con sus intervalos de confianza al 95% fue dividida por la DS de cada medida cognitiva en la línea base. PPVT indica Peabody Picture Vocabulary Test; MAT, Rendimiento matemático; FFD, sin distractibilidad; Sternb, Prueba de memoria de Sternberg; FM, igualación de figuras; SD Corr, número de respuestas correctas de discriminación de estímulos; SD time, tiempo de decisión promedio en la tarea de discriminación de estímulos; VMS, Capacidad de memoria visual, V Search, Búsqueda en memoria visual, Sequenc, Secuenciación; FD, dibujo de figuras. Los efectos de memoria a corto plazo en la Prueba de Memoria de Sternberg no se muestran- para la interacción ver Tabla 3. <sup>a</sup>P<1 <sup>b</sup>P<.05



### *Categorías de Plomo en Sangre (PbS) en Línea Base (<10 versus ≥10 µg/dL)*

No se observaron efectos de suplementación consistentes por nivel de plomo en línea base. En el corto plazo, las tareas seleccionadas que requieren atención visual y habilidades visoespaciales se beneficiaron de la suplementación. Por ejemplo, entre los niños y niñas quienes tuvieron en la línea base un nivel de PbS <10 µg/dL, el hierro mejoró el promedio en el tiempo de decisión sobre la tarea de Discriminación de Estímulos (-0.3; IC al 95%: -0.5 a 0.0005) y el zinc mejoró los puntajes en la tarea de Diseño de Figuras (1.6 puntos: CI al 95 %: 0.5 a 2.6). Entre los niños con PbS de ≥ 10 µg/dL, el hierro mejoró los puntajes en la discriminación de estímulos (0.7 puntos; IC al 95%: 0.1 a 1.4). Sin embargo hubo un efecto negativo del hierro sobre los puntajes en el Factor de Distractibilidad (-2.6 puntos; IC del 95 %: -5.1 a -0.04). En el largo plazo, el zinc tuvo un efecto benéfico sobre los puntajes de Secuenciación (1.8 puntos; IC del 95%: 0.4 a 3.5) y el tiempo de decisión promedio en la tarea de discriminación de estímulos (-0.3; IC del 95%: -0.5 a -0.1) para niños con PbS < 10 µg/dL en la línea base. Entre los niños con PbS de ≥ 10 µg/dL hubo un efecto negativo del hierro sobre los puntajes de igualación de figuras (-0.8 puntos; IC del 95%: -1.6 a -0.1).

## **DISCUSIÓN**

El presente estudio examinó la eficacia del tratamiento de niños escolares expuestos al plomo con hierro, zinc y un tratamiento combinado con ambos. Específicamente, se indagaron los efectos del hierro y el zinc sobre la ejecución cognitiva inmediatamente después de un periodo de suplementación

de 6 meses y una segunda vez después de otros 6 meses sin tratamiento. En ambas evaluaciones de seguimiento al corto y largo plazo hubo un mejoramiento general en los puntajes de las pruebas cognitivas como se esperaba con la edad y la práctica. Sin embargo, se pueden atribuir muy pocos cambios a la suplementación con hierro, zinc y con ambos (Tabla 3, Fig, 2). En donde los efectos del tratamiento fueron significativos o cercanos a esos niveles de significancia, realmente fueron pequeños en magnitud. No se observaron diferencias consistentes en los efectos del tratamiento sobre cognición por el género o el nivel de plomo en la línea base. En general, cuando observamos a la luz del número de tareas y comparaciones que se realizaron (efectos principales e interacciones), los pocos efectos significativos que se encontraron en el estudio *no demuestran convincentemente que los micronutrientes puedan mejorar significativamente la ejecución cognitiva de los niños escolares expuestos al plomo*. Nuestros hallazgos sugieren que la exposición al plomo en niños debe ser evitada a través de la prevención primaria debido a que los déficits cognitivos asociados al plomo no se reducen fácilmente.

Existen algunas posibles explicaciones para esos hallazgos negativos. Es posible que nuestro tratamiento fue inefectivo debido a que los niños en nuestra muestra ha estado expuesta al plomo por mucho tiempo, muchos de ellos desde el nacimiento, y los efectos negativos de la exposición al plomo son irreversibles a la edad escolar. De hecho, la suplementación tiene un pequeño efecto sobre el PbS, con un decremento atribuible al hierro de solamente el 2.6%, el cual es menor que el tamaño de los efectos (6 – 25%) reportado en estudios de intervención ambiental (27). Además, después de

que se discontinuó el tratamiento, casi todos los efectos sobre el plomo y otros indicadores bioquímicos no fueron duraderos y se atenuaron. Los estudios en animales muestran que reducciones significativas del plomo en sangre preceden a reducciones a plomo en el cerebro y aunque PbS baja a muy bajas concentraciones, las elevaciones significativas del plomo en el cerebro aún persisten (28, 29). En nuestro estudio, la ausencia de efectos duraderos sobre el PbS sugiere que los tratamientos de hierro y zinc en este grupo de edad, a las dosis que se proporcionaron (30 mg de cada micronutriente) y durante el periodo de tiempo que fue probado (6 meses), tiene pocas probabilidades de cambiar las concentraciones de plomo en el cerebro. Se podría especular que sin cambios significativos en los niveles de plomo en el cerebro no se pueden alcanzar efectos cognitivos.

Nuestro estudio, en parte, se basó en la premisa de que el plomo utiliza la vía de absorción del hierro (16), el transportador de metal divalente-1 (17, 30) para entrar al tracto gastrointestinal y que una mayor ingesta de hierro podría competir con la absorción de plomo. Sin embargo, reciente evidencia *in vitro* sugiere que el plomo es capaz de entrar al eritrocito (una célula absorbente en el intestino delgado) aún cuando el transportador de metal divalente-1 está cancelado (31). Sin un antagonismo o con una vía separada para la absorción de plomo que podría ser usada aún si el hierro y el plomo compiten por la absorción, un desplazamiento de plomo con los micronutrientes podría ser menos significativo que el esperado.

La población participante estuvo relativamente bien en términos del status de los micronutrientes. La prevalencia de anemia y deficiencia de hierro fue baja. La deficiencia de zinc fue moderadamente alta. Mientras que la evidencia epidemiológica ligada al hierro y a la exposición al plomo sugiere que la absorción de plomo es mayor en niños con deficiencia de hierro (15, 18), algunos estudios de suplementación de hierro en niños de edad escolar sugieren que el tratamiento es más efectivo para mejorar la ejecución cognitiva en niños que presentan anemia por deficiencia de hierro (9, 32). Es posible entonces que en una población con mayor prevalencia de deficiencias de hierro y zinc la suplementación podría haber sido más exitosa.

Otro estudio de intervención reciente con niños expuestos al plomo no tuvo éxito para mejorar los resultados cognitivos de niños pequeños (Grupo de Niños expuestos al plomo bajo Tratamiento –GPT-) (33,34). En el estudio original 780 niños con edades entre 12 a 33 meses fueron asignados aleatoriamente para recibir durante 26 días succimer o placebo. A pesar de una disminución inicial del PbS en el grupo que recibió succimer, los niveles de PbS se recuperaron y fueron indistinguibles del grupo placebo en la semana 50 del estudio. No se encontraron diferencias significativas en una batería de pruebas neuropsicológicas 3 años después de que el tratamiento fue discontinuado. Se hizo un seguimiento de los niños del grupo GPT hasta que entraron a la escuela cuando respondieron a pruebas similares a las administradas en nuestro estudio. Para entonces, los niveles de PbS en los dos grupos (Succimer y placebo) fueron similares y habían declinado con la edad, pero no se detectaron efectos del tratamiento sobre la ejecución

cognitiva. Los hallazgos del grupo de tratamiento junto con nuestros resultados sugieren que el tratamiento de niños expuestos al plomo puede producir beneficios limitados si la exposición es prolongada o los niveles de PbS son pronunciados. Esto puede ser atribuible a la naturaleza estable de los efectos adversos del plomo o la remoción incompleta de plomo de los tejidos, creando así una situación de exposición endógena, que se manifiesta en el rebote de los niveles de plomo en sangre después de la terapia de quelación (35). Por lo tanto, los hallazgos de esta y otras intervenciones subrayan la urgencia de prevenir la exposición de los niños al plomo.

## **CONCLUSIONES**

La suplementación de hierro, zinc y una combinación de ambos por 6 meses en niños escolares expuestos al plomo produce efectos modestos que no benefician consistentemente y no se sostienen a largo plazo. A la luz de esos hallazgos limitados, no se recomienda la suplementación del hierro o el zinc como único tratamiento de niños expuestos al plomo. Este es el caso especialmente para niños con altas exposiciones al plomo, para quienes la provisión de suplementos con micronutrientes podría proveer un falso sentido de protección. Ballew y Bowman (36) llegaron a una conclusión similar acerca del calcio con base en la revisión de estudios de alimentación animal y de suplementación de calcio en infantes expuestos a plomo. Estudios adicionales deberían realizarse para examinar la recomendación de proporcionar

suplementos de hierro a niños expuestos a plomo, las cuales se incluyen actualmente en los lineamientos de CDC.

## RECONOCIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por la Fundación Spencer (Chicago, IL) La agencia financiadora contribuyó al diseño del estudio sugiriendo la inclusión de un seguimiento a largo plazo y los resultados del rendimiento académico, sin embargo no participaron en la conducción del estudio, el análisis de datos o preparación del manuscrito. Agradecemos especialmente al Dr. Ernesto Pollit por supervisar el diseño del estudio. También agradecemos al Dr. Arturo Cebrian, Grissel Concha, Brenda Gamez, Julio Gaviño, Magdalena Gutiérrez, Gabriel León, Alicia Luna, Francisco Marentes, Rosa Isela Morales, Carina Sosa y Griselda Torres por su dedicación a la colección de datos y al éxito del proyecto. Además, agradecemos a la enfermera del proyecto Remedios Sánchez por su habilidad para la toma de muestras de sangre y a Eunice Vera por los análisis químicos.

## REFERENCIAS

1. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics*. 2004;113:1016–1022
2. Bellinger DC. Interpreting the literature on lead and child development: the neglected role of the “experimental system.” *Neurotoxicology and Teratology*. 1995;17:201–212
3. Bellinger DC, Foley Adams H. Environmental pollutant exposures and children’s cognitive abilities. In: Sternberg RJ, Grigorenko EL, eds. *Environmental Effects on Cognitive Abilities*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2001:163–166
4. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations  $\geq 10$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  in US children and adolescents. *Public Health Rep*. 2000;115:521–529

5. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and Teratology*. 2004;26:359–371
6. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta D, et al. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003;348: 1517–1526
7. Centers for Disease Control. *Preventing Lead Poisoning in Young Children*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control; 1991
8. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull WHO*. 2000; 78:1068–1077
9. Seshadri S, Gopaldas T. Impact of iron supplementation on cognitive functions in preschool and school-aged children: the Indian experience. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:675–686
10. Pollitt E, Hathirat P, Ktchabhakdi NJ, Missel L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:687S–696S
11. Soewondo S, Husaini M, Pollitt E. Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:667S–673S
12. Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW, et al. Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:470S–475S
13. Piomelli S, Seaman C, Kapoor S. Lead-induced abnormalities of porphyrin metabolism. The relationship with iron deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;514:278–288
14. Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Public Health*. 1999;89:1049–1053
15. Wright RO, Shirng-Wern T, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr*. 2003;142:9–14
16. Barton JC, Conrad ME, Nuby S, Harrison L. Effects of iron on the absorption and retention of lead. *J Lab Clin Med*. 1978;92: 536–547
17. Bannon DI, Portnoy ME, Peter LO, Lees PSJ, Culotta VC, Bressler JP. Uptake of lead and iron by divalent metal transporter 1 in yeast mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;295:978–984

18. Hammad TA, Sexton M, Langenberg P. Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children, a cross-sectional study. *Ann Epidemiol.* 1996;6:30–33
19. Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *J Pediatr.* 2003;143:789–795
20. Kumar S, Singh S, Mehta D, 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;31:51–62
21. Kordas K, López P, Rosado JL, Alatorre J, Ronquillo D, Stoltzfus RJ. Long-term effects of iron and zinc supplementation on cognition of lead exposed Mexican children. *FASEB J.* 2004; 18:A482
22. Kordas K, Stoltzfus RJ, López P, Alatorre Rico J, Rosado JL. Iron and zinc supplementation does not improve parent or teacher ratings of behavior in first grade Mexican children exposed to lead. *J Pediatr.* 2005;147:632–639
23. Wechsler D, Gómez-Palacio M, Padilla ER, Roll S. *Escala de Inteligencia Para Nivel Escolar-RM.* Mexico City, Mexico: El Manual Moderno; 1984
24. Sattler JM. *Assessment of Children.* 3rd ed. San Diego, CA: Jerome M. Sattler; 1992.
25. Kordas K, López P, Rosado JL, et al. Blood lead, anemia, and short stature are independently associated with cognitive performance in Mexican school children. *J Nutr.* 2004;134: 363–371
26. Makino T, Takahara K. Direct determination of plasma copper and zinc in infants by atomic absorption with discrete nebulization. *Clin Chem.* 1981;27:1445–1447
27. Campbell C, Osterhoudt KC. Prevention of childhood lead poisoning. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:428–437
28. Smith D, Bayer L, Strupp BJ. Efficacy of succimer chelation for reducing brain Pb levels in a rodent model. *Environ Res.* 1998; 78:168–176
29. Stangle DE, Strawderman MS, Smith D, Kuypers M, Strupp BJ. Reductions in blood lead overestimate reductions in brain lead following repeated succimer regimens in a rodent model of childhood lead exposure. *Environmental Health perspectives.* 2004;112: 302–308
30. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature.* 1997;388:482–488
31. Bannon DI, Abounader R, Lees PS, Bressler JP. Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Am J Physiol.* 2003;284:C44–C50



32. Soemantri AG. Preliminary findings of iron supplementation and learning achievement of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(suppl):698–701
33. Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, et al, for the TLC Group. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med.* 2001;344:1421–1426
34. Dietrich KN, Ware JH, Salganik M, et al, for the TLC Group. Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry. *Pediatrics.* 2004;114:19–26
35. Smith DR, Woolard D, Luck ML, Laughlin NK. Succimer and the reduction of tissue lead in juvenile monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;166:230–240
36. Ballew C, Bowman B. Recommending calcium to reduce lead toxicity in children: a critical review. *Nutr Rev.* 2001;59:71–79
37. Dunn LM, Lugo DE, Padilla, ER, Dunn LM. *Test de Vocabulario en Imágenes Peabody.* Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1986
38. Detterman DK. *Cognitive Abilities Test.* Cleveland, OH: Case Western University; 1988
39. Reitan RM, Wolfson D. *Neuropsychological Evaluation of Older Children.* Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1992

## Discusión general

El estudio representó un esfuerzo colectivo de tres años, que requirieron la colaboración con instituciones nacionales e internacionales, expertos en diversas áreas, la coordinación y supervisión de un equipo en campo muy amplio. La gestión en las instituciones educativas y de los fondos para realización del estudio fue muy ardua. Todo ese esfuerzo se cristalizó con diferentes publicaciones y recomendaciones para otros estudios.

En análisis de éste mismo estudio presentados en otras publicaciones muestran que el status nutricional guarda una relación inversa con el funcionamiento cognitivo, los niños con anemia, retardo en el crecimiento, deficiencia en hierro y zinc, se desempeñaron por debajo de los niños con mejores condiciones en estos indicadores nutricionales, en pruebas de atención (secuenciación de letras y números), de lenguaje (vocabulario) (Kordas et al., 2004)

Por otro lado, se confirmaron los hallazgos de un gran número de trabajos anteriores, en el sentido de que existe un efecto deletéreo del plomo en diversas funciones cognitivas, controlando variables confusoras importantes como el nivel socioeconómico y la escolaridad de la familia.

Sin embargo, no se observaron reducciones en el nivel de plomo, en parte el hierro y zinc no lograron intervenir en la absorción y en la movilización del plomo en sangre. Diversos factores pudieron participar, por un lado, la

acumulación del plomo desde los primeros años de edad se mantienen y la liberación a largo plazo, así como la vida del plomo en el cerebro a mediano plazo, por lo menos dos años, por lo que es posible que el plomo mantuviera su influencia sobre el cerebro con sus concomitantes cognitivos. Es necesario continuar la búsqueda de estrategias que permitan reducir los niveles de plomo en los niños expuestos a este contaminante, estrategias que puedan ser implementadas a nivel poblacional que sean seguras.

Es entendible que ante la persistencia de las concentraciones de plomo en sangre los efectos negativos sobre las funciones cognitivas también permanecieran. Por lo tanto, el efecto deletéreo del plomo sobre el funcionamiento cognitivo es un problema relevante todavía, a pesar de los esfuerzos por prevenir la contaminación ambiental de ese metal. Sin embargo, es necesario, como señala Koller et al.(2004), que se considere al plomo como otro dentro de los muchos factores de riesgo que impactan el desarrollo infantil normal, en particular la influencia del ambiente de aprendizaje en si mismo.

Desde una perspectiva crítica, considero que es necesario probar estrategias que reduzcan la contaminación por plomo y otros metales por sus efectos nocivos en la salud. Sin embargo, la búsqueda de mejoras en el funcionamiento cognitivo debe enfocarse en factores más relevantes para la cognición, como la exposición en ambientes más ricos que ofrezcan múltiples experiencias a los niños y niñas con la cultura.

Es importante resaltar, que el estudio contribuye al entendimiento de los efectos del plomo sobre la cognición, ya que se cuidó el control de diferentes factores que en la última década se señalaron como un problema para establecer con claridad la relación plomo-cognición, pues hasta los noventa muchos trabajos presentaban debilidades al no controlar los factores contextuales como el contexto familiar y socioeconómico que se sabe influyen en los procesos cognitivos (Lanphear, 2005; Wasserman, 1998). Asimismo, se introdujo una relación fundamental entre el plomo y las variables nutricionales, que era imprescindible esclarecer, pues ambos afectan la cognición y operan en ámbitos semejantes (maduración, diferenciación y funcionamiento celular), y actúan a través de mecanismos antagónicos (Kordas, 2004).

Además, se cubrieron en el ámbito de la cognición los aspectos controversiales, ya que se utilizaron tanto pruebas consolidadas y estandarizadas que permiten la comparación entre estudios con los mismos intereses (por ejemplo, las subescalas del WISC), pero que han mostrado algunas imprecisiones. Así como, pruebas más sofisticadas que evaluaron el procesamiento cognitivo (atención, solución de problemas, lenguaje) y otras mediciones que en otros estudios han resultado importantes por sus consecuencias sociales como son las relacionadas al rendimiento académico (matemáticas en nuestro estudio). Este esfuerzo por atender a las preocupaciones más importantes entre los investigadores en éste ámbito (efectos del plomo en cognición) y el uso innovador de recursos tecnológicos, como las pantallas sensibles para superar las restricciones de

evaluación en niños escolares, representa una contribución relevante desde la psicología en la indagación de problemas socialmente relevantes.

## Referencias

- Acharya, S. y Acharya U. R. (1997). In vivo lipid peroxidation responses of tissues in lead-treated Swiss mice. *Industrial Health* 35(4), 542–544.
- Adonaylo, V. N. y Oteiza, P. I. (1999a). Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. *Toxicology*, 135(2-3), 77–85.
- Adonaylo, V.N. y Oteiza, P. I. (1999b). Pb<sup>2+</sup> promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. *Toxicology*, 132(1), 19–32.
- Antonio, M.T., Corpas, I. y Leret, M. L. (1999). Neurochemical changes in newborn rat's brain after gest ational cadmium and lead exposure. *Toxicology Letters*; 104, 1-9.
- Audesirk, G. (1993). Electrophysiology of lead intoxication: effects on voltage sensitive ion channels. *Neurotoxicology*, 14, 137-147.
- Audesirk G. y Audesirk T. (1993). The effects of inorganic lead on voltaje sensitive calcium channels differ among cell types and among channel subtypes. *Neurotoxicology*. 14, 259-65.
- Balbus-Kornfeld, J. M., Stewart, W., Bolla, K. I. y Schwartz, B. S. (1995). Cumulative exposure to inorganic lead and neurobehavioural test performance in adults: an epidemiological review. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(1), 2–12.
- Beard, J. L. (2003). Iron deficiency alters brain development and functioning. *Journal of Nutrition*, 133, 1468s-1472s.
- Bellinger, D., Leviton, A., Wateraux, C., Needleman, H. y Rabinowitz M. (1989). Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxcology and Teratology*, 10, 497-503.
- Bellinger, D. C., Stiles, K. M. y Needleman, H. L. (1992). Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a longterm follow-up study. *Pediatrics*, 90(6), 855–861.
- Binns, H.J., Campbell, C. y Brown, M.J. (2007). Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 µg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the Centers for DiseaseControl and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Pediatrics*, 120, e1285–e1298.

Black, M. (1998). Zinc deficiency and child development. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68, 464S-469S

Black, M. (2003a). Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *Journal of Nutrition*, 133, 3927S-3931S.

Black, M. (2003b). The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *Journal of Nutrition*, 133, 1473S-1476S

Bradbury, M. W. y Deane, R. (1993). Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology*, 14, 131-6.

Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P. y Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1904-1909.

Bressler JP, Goldstein GW. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochemical Pharmacology*, 41, 479-484.

Bressler, J., Kim, K. A., Chakraborti, T. y Goldstein, G. (1999). Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Neurochemical Research*, 24, 595-600.

Brown, L. L., Schneider, J. S. y Lidsky, T. I. (1997). Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 157-63.

Bruner, A. B., Joffe, A., Duggan, A. K., Casella, J. F. y Brandt, J. (1996). Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*, 348, 992-996.

Canfield, R. L., Gendle, M. H. y Cory-Slechta, D. A. (2004). Impaired neuropsychological functioning in lead-exposed children. *Development Neuropsychol*, 26(1), 513-540.

Canfield, R. L., Henderson, C. R. Jr, Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A. y Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *New England Journal of Medicine*, 348, 1517-1526.

Carlisle, J. C., Dowling, K. C., Siegel, D. M. y Alexeeff, G. V. (2009). A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure. *Journal of Environmental Science and Health Part A* 44, 1200-1208.

Chen, A., Dietrich, K. N., Ware, J. H., Radcliffe, J. y Rogan, W. J. (2005). IQ and Blood Lead from 2 to 7 Years of Age: Are the Effects in Older Children the Residual of High Blood Lead Concentrations in 2-Year-Olds? *Environmental Health Perspectives*, 113, 597-601

Chiodo, L. M, Jacobson, S. W. y Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and Teratology*, 26(3), 359–371.

Coria, F., Berciano, M. T., Berciano, J. y LaFarga, M. (1984). Axon membrane remodeling in the lead-induced demyelinating neuropathy of the rat. *Brain Research*, 291, 369-72.

Cremin, J. D Jr, Luck, M. L., Laughlin, N. K., y Smith, D. R. (2001). Oral Succimer Decreases the Gastrointestinal Absorption of Lead in Juvenile Monkeys. *Environmental Health Perspectives*, 109, 61 -66

Dabrowska-Bouta, B., Sulkowski, G., Walski, M., Struzynska, L., Lenkiewicz, A. y Rafalowska, U. (2000). Acute lead intoxication in vivo affects myelin membrane morphology and CNPase activity. *Experimental and Toxicologic Pathology*; 52, 257-63.

Deng, W., McKinnon, R. D. y Poretz, R. D. (2001). Lead exposure delays the differentiation of oligodendroglial progenitors in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 174, 235-44.

Devoto, P., Flore, G., Ibba, A., Fratta, W. y Pani, L. (2001). Lead intoxication during intrauterine life and lactation but not during adulthood reduces nucleus accumbens dopamine release as studied by brain microdialysis. *Toxicology Letters*, 121, 199-206.

Dietrich, K. N., Berger, O. G., Succop, P. A., Hammond, P. B. y Bornschein, R. L. (1993). The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicology and Teratology*, 15(1), 37–44.

Dietrich, K. N., Ware, J. H, Salganik, M., Radcliffe, J., Rogan, W. J., Rhoads, G. G. (2004). Treatment of lead-exposed children clinical trial group: effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead exposed children after school entry. *Pediatrics*, 114, 19–26.

Dudek, B. y Merez, D. (1997). Impairment of psychological functions in children environmentally exposed to lead. *International Journal of Occupational and Environmental*. 120(1), 37–46.

Grantham-McGregor, S. y Ani, C. (2001). A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *Journal of Nutrition*, 131, 649S-666S.

Faust, D. y Brown, J. (1987). Moderately elevated blood lead levels: effects on neuropsychological functioning in children. *Pediatrics*, 80, 623-29.

Fox, D. A., Campbell, M. L. y Blocker, Y. S. (1997). Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. *Neurotoxicology*, 18, 645-64.



Halterman, J. S., Kaczorowsky, J. M., Aligne, C. A., Auinger, P. y Szilagyi, P. G. (2001). Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*, 107, 1381-1386.

Hanninen, H., Aitio, A., Kovala, T., Luukkonen, R., Matikainen, E. y Mannelin, T. (1998). Occupational exposure to lead and neuropsychological dysfunction. *Occupational and Environmental Medicine*, 55(3), :202–209.

Hurtado, E. K., Claussen, A. H. y Scott, K. G. (1999). Early childhood anemia and mild and moderate mental retardation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 115-119.

Jusko, T. A., Henderson Jr., C. R., Bruce P., Lanphear, B. P., Cory-Slechta, D., Parsons, P. J. y Canfield, R. L. (2008). Blood Lead Concentrations < 10 µg/dL and Child Intelligence at 6 Years of Age. *Environmental Health Perspectives* 116, 243–248

Kern, M. y Audesirk, G. (1995). Inorganic lead may inhibit neurite development in cultured rat hippocampal neurons through hyperphosphorylation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 134, 111-23.

Kerper, L. E. y Hinkle, P. M. (1997b). Cellular uptake of lead is activated by depletion of intracellular calcium stores. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 8346-52.

Koller, K. Brown, T., Spurgeon, A. y Levy, L. (2004). Recents developments inn low-level lead exposure and intelectual impairment in children. *Environmental Health Perspectives*, 112, 987-994.

Kordas, K., López, P., Rosado, J. L., García Vargas, G., Alatorre Rico, J., Ronquillo, D., Cebrián, M. E. y Stoltzfus, R. (2004). Blood lead, anemia, and short stature are independently associates with cognitive performance in mexican school children. *Journal of Nutrition*, 134, 363-371

Lasley, S. M., Green, M. C. y Gilbert, M. E. (1999). Influence of exposure period on in vivo hippocampal glutamate and GABA release in rats chronically exposed to lead. *Neurotoxicology* 20, 619-29.

Lanphear, B. P., Dietrich, K., Auinger, P. y Cox, C. (2000). Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 microg/dL in US children and adolescents. *Environmental Health Perspectives*, P115, 521–529.

Legare, M. E., Barhoumi, R., Hebert, E., Bratton, G. R. y Burghardt, R. C., Tiffany-Castiglioni, E. (1998). Analysis of Pb<sup>2+</sup> entry into cultured astroglia. *Toxicological Science*, 46, 90-100.

Leggett, RW. (1993). An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environmental Health Perspectives*, 101, 598-616.

Lidsky, T. I. y Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126, 5-19

Lorton, D. y Anderson, W. J. (1986). The effects of postnatal lead toxicity on the development of cerebellum in rats. *Neurobehavioral Toxicology & Teratology*, 8, 51-9.

Markesbery, W. R. y Lovell, M. A. (2007). Damage to lipids, proteins, DNA, and RNA in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 64(7), 954–956.

Miranda, M. L., Kim, D., Overstreet Galeano, M. A, Paul, C. J., Hull, A. P., y Morgan, S. P. (2007). The Relationship between Early Childhood Blood Lead Levels and Performance on End-of-Grade Tests. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1242–1247

Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New England Journal of Medicine*, 300, 689-695.

Needleman, H. L. Y Gatsonis C. A. (1990). Low-level lead exposure and the IQ of children. *JAMA*, 263, 673-678.

Needleman, H. L., Schell, A., Bellinger, D., Leviton, A. y Allred, E. (1989). The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood: an 11-year follow-up report. *New England Journal of Medicine*, 322, 83-8.

Needleman, H. L. (1998). Childhood lead poisoning: the promise and abandonment of primary prevention. *American Journal of Public Health*, 88, 1871-1877

Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus. W., (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological Psychiatry*, 63(3), 325–331.

Patrick, G. W. y Anderson, W. J. (2000). Dendritic alterations of cerebellar Purkinje neurons in postnatally lead-exposed kittens. *Developmental Neuroscience*, 22, 320-8.

Ratcliffe, S. D., Lee, J., Lutz, L. J., Woolley, F. R., Baxter, S., Civish, F., y Johnson, M. (1989). Lead Toxicity and Iron Deficiency in Utah Migrant Children. *American Journal of Public Health*, 79, 631-633.

Reddy, G. R. y Zawia, N. H. (2000). Lead exposure alters Egr-1 DNA-binding in the neonatal rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18: 791-795.

Roberts, J. R., Reigart, J. R., Ebeling, M. y Hulse, T. C. (2001). Time required for blood lead levels to decline in nonchelated children. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, 39, 153-60.

Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S. , Wright, R. O., Bouchard, M., Palaniappan, K. y Balakrishnan, K. (2009). Lead Exposure and Behavior among Young Children in Chennai, India. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1607–1611

Ruff, H. A., Bijur, P. E., Markowitz, M., Ma, Y. C. y Rosen, J.F. (1993). Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *JAMA*, 236, 1641-46.

Salthouse, T. A. (1996a). General and specific speed mediation of adult age differences in memory. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 51(1), 30–42.

Salthouse, T. A. (1996b). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review* 103 (3), 403–428.

Scortegagna, M. y Hanbauer, I. (1997). The effect of lead exposure and serum deprivation on mesencephalic primary cultures. *Neurotoxicology*, 18, 331-339.

Selvin-Testa, A., Loid, C. F., Lopez-Costa, J. J., Lopez, E. M., Pecci-Saavedra, J. (1994). Chronic lead exposure induces astrogliosis in hippocampus and cerebellum. *Neurotoxicology*, 15(2), 389–401.

Silbergeld, E. K. (1992). Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. *FASEB Journal*, 6, 3201-3206.

Schroeder, S., Hawk, B. y Otto, D. (1985). Separating the effects of lead and social factor on IQ. *Environmental Research*, 38, 144-54.

Shih, R. A., Hu, H., Weisskopf, M. G., y Schwartz, B. S. (2007). Cumulative Lead Dose and Cognitive Function in Adults: A Review of Studies That Measured Both Blood Lead and Bone Lead. *Environmental Health Perspectives* 115, 483–492

Shukla, G. S., Hussain, T. y Chandra, S. V. (1987). Possible role of regional superoxide dismutase activity and lipid peroxide levels in cadmium neurotoxicity: in vivo and in vitro studies in growing rats. *Life Sciences*, 41, 2215-2221.

Slomianka, L., Rungby, J., West, M. J., Danscher, G., Andersen, A. H. (1989). Dose-dependent bimodal effect of low-level lead exposure on the developing hippocampal region of the rat: a volumetric study. *Neurotoxicology*, 10, 177-190.

Schnaas, L., Rothenberg, S. J., Flores, M. F., Martinez, S., Hernandez, C., Osorio, E. (2006). Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 114, 791–797.

Soon, W. T., Chao, K. Y., Jang, C. S. y Wang, J. D. (1999.) Long-Term Effect of Increased Lead Absorption on Intelligence of Children. *Archives of Environmental Health*, 54 (No. 4), 297

Stangle, D. E., Smith, D. R., Beaudin, S. A., Strawderman, M. S., Levitsky, D. A. y Strupp, B. J. (2007). Succimer Chelation Improves Learning, Attention, and Arousal Regulation in Lead-Exposed Rats but Produces Lasting Cognitive Impairment in the Absence of Lead Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 115, 201–209.

Stewart, W. F., Schwartz, B. S., Simon, D., Kelsey, K. y Todd, A. C. (2002). ApoE genotype, past adult lead exposure, and neurobehavioral function. *Environmental Health Perspectives*, 110, 501–505.

Stokes, L., Letz, R., Gerr, F., Kolczak, M., McNeil, F. E. y Chettle, D. R. (1998). Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience. *Occupational and Environmental Medicine*, 55, 507-516.

Tong, S., Baghurst, P. A, Sawyer, M. G., Burns, J. y McMichael, A. J. (1998). Declining blood lead levels and changes in cognitive function during childhood: the Port Pirie Cohort Study. *JAMA*, 280, 1915–1919.

Tong, S., von Schirnding, Y. E. y Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*, 78, 1068-1077.

Toscano, C. D. y Guilarte, T. R. (2005). Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects. *Brain Research Review*, 49(3), 529–554.

Villeda-Hernandez, J., Barroso-Moguel, R., Méndez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Huerta-Romero, R. y Ríos, C. (2001). Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. *Brain Research Bulletin*, 55, 247-51.

Walkowiak, J., Altmann, L., Kramer, U., Sveinsson, K., Turfeld, M. y Weishoff-Houben, M. I. (1998). Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicology and Teratology*, 20, 511-521.

Wasserman, G. A., Liu, X., Lolocono, N. J., Factor-Litvak, P., Kline, J. K. y Popovac, D. (1997). Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: the Yugoslavia Prospective Study. *Environmental Health Perspectives*, 105, 956–962.

Wasserman, G. A., Staghezza-Jaramillo, B., Shrout, P., Popovac, D. y Graziano, J. (1998). The effect of lead exposure on behavior problems in preschool children. *The American Journal of Public Health*, 88(3), 481-483.

Wasserman, G. A., Musabegovic, A., Liu, X., Kline, J., Factor-Litvak, P., Graziano, J. H. (2000a). Lead exposure and motor functioning in 4½ year-old children: the Yugoslavia prospective study. *Journal of Pediatrics*, 137, 555-561.

Wasserman, G. A., Liu, X., Popovac, D., Factor-Litvak, P., Kline, J., Wateraux, C. (2000b). The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 811-818.

White, R. F., Diamond, R., Proctor, S., Morey, C. y Hu, H. (1993). Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. *British Journal of Industrial Medicine*, 50, 613-622

Wilson, M. A., Johnston, M. V., Goldstein, G. W., Blue, M. E. (2000). Neonatal lead exposure impairs development of rodent barrel field cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 97, 5540-5545.

Winneke, G. y Krämer, U. (1997) Neurobehavioral aspects of lead neurotoxicity in children. *Central European Journal of Public Health*, 5, 65-69.

Weuve, J., Korrick, S.A., Weisskopf, M. A., Ryan, L. M., Schwartz, J., Nie, H., Grodstein, F., y Hu, H. (2009). Cumulative Exposure to Lead in Relation to Cognitive Function in Older Women. *Environmental Health Perspectives*, 117, 574–580

Zheng, W., Lu, Y-M., Lu, G-Y., Zhao, Q., Cheung, O., Blaner, W. S. (2001). Transthyretin, thyroxine, and retinol-binding protein in human cerebrospinal fluid: effect of lead exposure. *Toxicological Science*, 61, 107-114.