



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Escuela Nacional De Estudios Superiores
Unidad León

TEMA:
**“ANÁLISIS DE LOS MÉTODOS
ANALÍTICOS PARA DETERMINAR
METALES PESADOS EN
MUESTRAS
BIOLÓGICAS EN GESTANTES Y
SUS RESPECTIVOS HIJOS CON
RCIU”**

MODALIDAD DE TITULACIÓN:

T E S I S

PARA OTORGAR EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FISIOTERAPIA

P R E S E N T A:

ANDREA FRITZ MORETT

TUTOR:

MTRA. CRISTINA CARRILLO PRADO

ASESORES:

DRA. CRISEIDA RUIZ AGUILAR

DRA. BRENDA M. FARÍAS-SERRATOS



ENES UNAM
UNIDAD LEÓN

León, Guanajuato, México.

2022



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.

DEDICATORIA

Especialmente quiero dedicar este trabajo a cada paciente y a sus familias por confiar en mí, fue plenamente grato aprender de ustedes, ver su motivación y logros me permitió crecer con ustedes.

A mis padres: Margarita y Dieter, gracias por acompañarme durante mi trayectoria de vida, por guiarme y dejarme crecer con seguridad y autonomía.

Me alegra tenerlos como padres.

A mis hermanos: Carolina, Mauricio y Lorena, gracias por su gran amor y apoyo en los momentos más difíciles durante la infancia, por impulsarme y compartir experiencias juntos.

A Yasmín: gracias por todo tu amor, por motivarme y apoyarme en cada meta.

Quiero que juntas hagamos nuestra mejor versión, te amo.

A Coffy y Sole: mis preciosos peludos, gracias por su amor incondicional y compañía fiel.

Siempre te recordaré mi compañero de vida, fueron 17 años de apoyo emocional, te llevaré siempre en mi piel.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.

Un esfuerzo total es una victoria completa.” - Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS

Principalmente quiero agradecer todas las oportunidades que me ofreció la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme tener una educación media superior en el Colegio de Ciencias y Humanidades, Plantel Sur y poder concluir mi Licenciatura en la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, las cuales me han permitido desenvolverme en el ámbito personal, académica y profesional.

A la Dra. Thalía Harmony Baillet, a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología UNAM campus Juriquilla, Qro., gracias por brindarme la oportunidad de realizar mi Servicio Social e incentivar la investigación.

A mi tutora de tesis, Mtra. Cristina Carillo Prado, por brindarme su apoyo, motivarme, brindarme conocimientos, grandes experiencias y las herramientas para concluir este trabajo.

A mis asesoras, la Dra. Criseida Ruiz Aguilar de la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad Juriquilla y a la Dra. Brenda M. Farías-Serratos del Instituto de Neurobiología, por ayudarme, tener el tiempo y la disposición para asistirme, brindarme sus conocimientos para mejorar y concluir este trabajo.

A todo el personal académico de la licenciatura en Fisioterapia, a cada uno de los profesores dedicados a enseñar y estar interesados en desarrollarnos como profesionales de salud en México, especialmente a mis profesores del área de profundización de fisioterapia neurológica.

A mis compañeros del grupo y en especial aquellos que marcaron una amistad y fueron mi compañía por tantos años espero ver sus logros, gracias, Rose, Frida, Bere, Erick y Steve, fueron mi segunda familia en la época universitaria.

Al programa de becas Manutención-UNAM y la Beca de Titulación–Alto Rendimiento, por el apoyo económico a lo largo de mi estancia en la Licenciatura de Fisioterapia, además de permitirme tener la mejor experiencia en el Programa de Movilidad Primavera 2019 durante mi estancia en Chile.

Este trabajo fue apoyado por los proyectos; CONACYT 4971, PAPIIT 205520, IN200917 y TA100522 y PAPIME PE101422.

RESUMEN

Introducción. La restricción de crecimiento Intrauterino (RCIU) se ha definido como la imposibilidad fetal de alcanzar el potencial de crecimiento según su determinada edad gestacional, ya sea por circunstancias genéticas o ambientales, esta condición se debe a alteraciones maternas, placentarias o fetales, principalmente se afecta el flujo feto-placentario lo que repercute en el aporte de oxígeno y nutrientes hacia el feto, condicionando el crecimiento y la maduración de los sistemas. Los neonatos con RCIU presentan un peso al nacimiento debajo del percentil 10. Se clasifica como RCIU temprana antes de las 32 semanas de gestación (SDG) y tardía, posterior a estas 32 SDG, siendo el seguimiento del crecimiento fetal fundamental para su diagnóstico. Por otra parte, existen metales pesados o metaloides potencialmente tóxicos, incluso en concentraciones bajas, que pueden incorporarse por diversas vías al sistema mediante la ingesta de alimentos o agua contaminada, por inhalación o adsorción transdérmica. La exposición a metales pesados puede manifestarse a través de diversas presentaciones clínicas ya sean signos, síntomas o enfermedades, el daño se presenta en los mecanismos relacionados a procesos bioquímicos, ya sea la unión de enzimas o sustitución de otros elementos. Entre la población con mayor riesgo ambiental se encuentran las gestantes y por ende el producto, debido a que los metales pesados se incorporan a través de la barrera placentaria y hematoencefálica, exponiendo al feto a estos elementos durante la gestación y propiciando neurotoxicidad, lo que se ha vinculado posteriormente con RCIU, el bajo peso y talla de los lactantes entre otros. **Objetivo.** Analizar los métodos empleados para la detección de metales pesados en muestras biológicas, obtenidas de gestantes o sus respectivos hijos con diagnóstico de Restricción de Crecimiento Intrauterino como propuesta de evaluación. **Metodología.** Se ejecutó un estudio experimental utilizando el cabello de una joven de 16 años. Se realizó un tratamiento de limpieza y calcinación de cabello para su posterior análisis con un Difractómetro de rayos X (DRX), equipo marca Rigaku. De igual manera, se llevó a cabo una investigación bibliográfica con el fin de realizar una comparativa de las muestras biológicas y equipos utilizados, siguiendo los lineamientos del método PRISMA. **Resultados.** Los resultados en las muestras de cabello obtenidas por la técnica de DRX no fueron concluyentes, los picos se atribuyen a las características de las bandas D y G de carbono. En ninguna muestra se observó fases cristalinas específicas para los elementos de interés, es decir no se encontraron trazas de metal pesado en el cabello. Con respecto a la investigación, se encontró que el método de análisis con mayor frecuencia utilizado fue la espectrometría, concretamente la absorción atómica en horno de grafito (GFAAS), sin embargo, se especula su empleo debido a la disponibilidad por parte de los investigadores debido a que coinciden los autores principales. La muestra biológica analizada con mayor frecuencia en embarazadas es la sangre y los metales que se asociaron a la RCIU en los diversos estudios fueron el cadmio y el zinc. **Discusión.** En el caso de la presente investigación se encontró que utilizando el método DRX, permitió conocer únicamente las estructuras orgánicas del cabello (queratina), sin tener resultados de metales pesados, se debe considerar que la joven de 16 años no presentaba signos o síntomas de intoxicación por metales pesados. La espectrometría permite analizar a las gestantes y sus respectivos hijos, sin embargo, los estudios presentan variabilidad de las muestras biológicas (orina, sangre, cordón umbilical, placenta, uñas, cabello y líquido amniótico) y fue atípico el estudio en neonatos con RCIU, ya que la mayor parte fueron realizadas durante la gestación. Los métodos analíticos son distintos, ya que inclusive existe la variación por los equipos de medición (repetibilidad) y en variación debida a los operarios (reproducibilidad). **Conclusión.** El método de DRX permitió conocer las composiciones químicas del cabello de una persona no gestante, sin embargo no se encontraron trazas de metales pesados, en la literatura se reporta que la espectrometría, en específico la GFAAS, el tejido más estudiado es la muestra de sangre materna y las concentraciones de metales pesados (cadmio y zinc), dentro de las mismas investigaciones estos elementos fueron los que encontraron estadísticamente significativa, un aumento en las concentraciones de los niveles de cadmio y una disminución en las concentraciones de zinc en el grupo de RCIU, en comparación a los grupos controles de las investigaciones reportadas; esto se debe a las interacciones sinérgicas que se generan en el organismo.

SUMMARY

Introduction. Intrauterine growth restriction (IUGR) has been defined as the fetal inability to reach the growth potential according to their specific gestational age. Either due to genetic or environmental circumstances, this condition is due to maternal alterations, placental or fetal, mainly affecting the fetal-placental flow and causing an interruption of the supply of oxygen and nutrients to the fetus, conditioning the growth and maturation of the systems. Newborns with IUGR have a birth weight below the 10th percentile. The condition is classified as an early IUGR when it happens before 32 weeks of gestation (SDG) and later after these 32 SDGs, considering the follow-up of fetal growth as essential for its diagnosis. In addition, there are potentially toxic and heavy metals or metalloids, even at low concentrations, which can be incorporated into the system by various routes: through ingestion of contaminated food or water, by transdermal inhalation, or adsorption. Exposure to heavy metals can manifest through many clinical presentations, whether signs, symptoms, or diseases; damage occurs in mechanisms related to biochemical processes, whether when enzymatic binding or substituting other elements. Among the high-risk environmental population groups, pregnant women, and hence their yet-to-be-born products, are the main affected by the incorporation of heavy metals through the placental and hematoencephalic barriers. The exposure of the fetus to these elements during gestation promotes neurotoxicity, which has subsequently been linked to IUGR, low weight, and height in infants. **Objective.** To analyze the different methods used to detect heavy metals in biological samples obtained from pregnant women or their respective children with a diagnosis of Intrauterine Growth Restriction as an evaluation proposal. The experimental study was conducted using the hair of a 16-year-old girl. First, a cleaning and calcination treatment was performed for further analysis with a Rigaku X-ray diffractometer (X-ray DRX). The research involved comparisons using the PRISMA method following the guide directions. **Results.** The results from the hair samples obtained by the DRX technique were not conclusive. The spikes are attributed to characteristics of the D and G carbon bands. In non of the samples were specific crystalline phases observed for the elements of interest, that is no traces of metal were found. In the research it was found that the most frequently used method of analysis was spectrometry, specifically atomic absorption in graphite furnace (GFAAS), however, it is speculated its use due to the availability by current the research. The biological sample most frequently analyzed in pregnant women is blood and the metals that were associated with IUGR in the various studies were cadmium and zinc. **Discussion.** In the case of the present investigation, we found that using the DRX method allowed knowing only the organic structures of the hair (keratin) without having results of heavy metals, it must be considered that the 16-years old Young woman did not have any signs or symptoms of heavy metal poisoning. Spectrometry lets us analyze samples from pregnant women and their respective children. However, the studies showed variability in biological samples (urine, blood, umbilical cord, placenta, nails, hair, and amniotic fluid). In addition, these were atypical when studying neonates with IUGR since most of the procedures we performed took place during gestation. And the analytical methods are different due to the variations in the measurement machines performance (repeatability) or the way operators work (reproducibility).

Conclusion. The DRX method allowed us to know the chemical compositions of the hair of a non-pregnant person. However, it does not show traces of heavy metals. The literature reports that the spectrometry, specifically the GFAAS, the maternal blood was the most studied tissue for concentrations of heavy metals (cadmium and zinc). Through the same studies, these elements were the ones to find a statistically significant increase in the amounts of cadmium levels and a decrease in zinc concentrations in the IUGR group when compared to the control groups of the reported investigations; this is due to the synergistic interactions that are generated in the body.

ÍNDICE	
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
SUMMARY	5
INTRODUCCIÓN	8
1. Restricción de crecimiento intrauterino	8
1.1 Etiología según el origen materno, fetal o placentario	9
1.2 Consecuencias de la RCIU a corto y largo plazo	11
1.3 Fisiopatología	12
1.4 Diagnóstico	14
2. Metales pesados	18
2.1 Contaminación por metales pesados	20
2.3 Contaminación por metales en México	21
2.4 Calidad de aire en México	23
2.5 Efectos adversos por metales pesados	25
3. Neurotoxicidad como factores de riesgo para daño neurológico	26
3.1 Arsénico (As):	27
3.2 Plomo (Pb):	29
3.3 Cadmio (Cd):	31
3.4 Mercurio (Hg):	33
3.5 Zinc (Zn):	34
3.6 Cobre (Cu):	36
4 Biomarcadores	38
4.1 Uñas	38
4.2 Cabello	39
4.3 Placenta	40
4.4 Saliva	41
4.5 Orina	42
4.6 Sangre	44
5 Métodos analíticos	45
5. 1 Difracción de rayos X	45
5.2 Espectrometría de Absorción Atómica con Llama	47
5.3 Espectrometría de Absorción Atómica con cámara de grafito	47
5.4 Espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente	48
5.5 Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente	48
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	50
JUSTIFICACIÓN	52
TIPO DE ESTUDIO	55
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	55
HIPÓTESIS	55
OBJETIVOS	56
Objetivo General	56
Objetivos Específicos	56

MATERIALES Y MUESTRAS	57
METODOLOGÍA	59
Fase del ensayo analítico experimental	59
Fase de la revisión bibliográfica	63
1. Registro de búsqueda	63
1.1 Criterios de elegibilidad	63
1.2 Criterios de exclusión	64
1.3 Selección y extracción de datos (describir)	64
RESULTADOS	65
Fase del ensayo analítico experimental	65
Fase de la revisión bibliográfica	68
1. Selección de los estudios	68
2. Síntesis de la información y características de los resultados	70
3. Riesgo de sesgo entre los estudios	73
4. Metales pesados analizados en los artículos	76
5. Frecuencia de las muestras biológicas	77
6. Comparación de las concentraciones entre el grupo control y grupo de gestantes con RCIU.	78
8. Concentraciones en las muestras biológicas consideradas duales entre grupos controles y grupo de gestantes con sus respectivos hijos con RCIU	80
DISCUSIÓN	82
Fase del ensayo analítico experimental	82
Fase de la revisión bibliográfica	82
CONCLUSIÓN	90
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	93
PERSPECTIVAS A FUTURO	94
REFERENCIAS	96
ANEXOS	107

INTRODUCCIÓN

1. Restricción de crecimiento intrauterino

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) se define como una condición fetal que impide expresar su potencialidad genética de crecimiento para determinada edad gestacional, debido a factores genéticos o ambientales, esto se debe a una condición patológica ya clasificada (Sepúlveda., *et al.* 2014; Zepeda-Monreal., *et al.* 2012). En la literatura, los términos de RCIU y pequeño para edad gestacional (PEG) en ocasiones son utilizados sin distinción, sin embargo, existe una diferencia; la RCIU es una definición clínica que indica que un recién nacido (RN) presenta características de desnutrición y un compromiso del crecimiento en el útero independientemente del peso al nacer según el percentil de crecimiento fetal, desviándose de las curvas de crecimiento intrauterino, mientras que los PEG, son aquellos sin patologías presentes. (Kesavan., *et al.* 2019; Nawathe., *et al.* 2017).

Para identificar la RCIU se considera a aquellos con un bajo peso fetal estimado (EFW) y menor circunferencia abdominal (CA), según las curvas estandarizadas para la edad gestacional, eso significa que se deben encontrar por debajo del percentil 10. Sin embargo, algunos autores han optado por clasificarlos según la severidad: leve; con un peso entre los percentiles 5 y 10, moderado; peso entre los percentiles 3 y 5 y severo; peso menor al percentil <3 (Briozzo., *et al.* 2013).

La clasificación de la restricción de acuerdo al momento de inicio es; temprana según su diagnóstica previo a las 32 semanas de gestación (SDG) y debe cumplir con tres parámetros: CA o EFW menor al percentil 3, ausencia de flujo diastólico final umbilical y además presentar un patrón típico de deterioro progresivo, el cual puede ir desde anomalías en los parámetros Doppler hasta afectar los parámetros biofísicos, en cambio la RCIU tardía, se diagnostica posterior a las 32 SDG con un patrón común de índices Doppler umbilicales normales o mínimamente anormales, mientras que en el Doppler cerebral se registra con mediana normalidad pero sin cambios cardiovasculares evidentes (Figueras., *et al.* 2018). La presencia de inicio temprano se presenta en el 30% de los

casos, esta se debe a la reducción del área vascular con vellosidades anormales y es caracterizada por manifestaciones cardiovasculares anormales de múltiples vasos materno-fetales que pueden ser documentados mediante estudio hemodinámico Doppler (arteria umbilical, arteria cerebral media o venas precordiales). La presentación tardía constituye hasta el 70% de los casos con RCIU y se caracteriza por una alteración placentaria sutil que conlleva un aplanamiento evidente de la curva de crecimiento o de los datos de redistribución hemodinámica detectados en el estudio Doppler de la arteria cerebral media en el tercer trimestre del embarazo y que se atribuyen a efectos secundarios de una “hipoxemia crónica” (Jacobsson., *et al.* 2008).

A nivel mundial la RCIU se presenta en un 24% de los RN concentrándose en 3 regiones: Asia 75%, África 20% y América Latina 5%. En México la incidencia se estima del 8%, aunque esta puede variar entre las regiones del país; por ejemplo, en el Hospital General de México en el 2006 reportaron que afectó al 9,8% de los nacidos y específicamente en el estado de Querétaro se reportaron índices del 7,1%, 4,8% y 7,3% entre los neonatos, para los años 2001, 2002 y 2003 respectivamente (Arriola-Ortiz., *et al.* 2007; Rangel., *et al.* 2007; Murki., *et al.* 2014; Zepeda-Monreal., *et al.* 2012).

1.1 Etiología según el origen materno, fetal o placentario

Las causas y factores de riesgo se encuentran relacionadas a tres orígenes; el fetal, el materno o el placentario, cerca de un tercio de origen fetal se ve afectado por un componente genético, es importante destacar que dos tercios están relacionadas a causas ambientales. Las causas maternas corresponden a patologías o factores relacionados no de forma exclusiva con disminución del flujo placentario fetal y de la suplementación de oxígeno (**Tabla 1**). Es fundamental el medio ambiente extranuclear, extracelular y social que ejecuta la modulación de la actividad genética desde la gestación (Rybertt., *et al.* 2016; Briozzo., *et al.* 2013).

Esta condición patológica como se mencionó anteriormente se considera multifactorial e incluye aspectos fisiopatológicos, a continuación, se mencionan las causas según el origen relacionado. Destaca que generalmente la RCIU cursa con una reducción de nutrientes, menor disponibilidad de oxígeno, disminución de la masa y flujo placentario por diferentes causas como son la ingesta de drogas, infecciones congénitas y anomalías cromosómicas (Pérez., *et al.* 2013).

Tabla 1. Causas de la Restricción de Crecimiento Intrauterino. Causas asociadas a la RCIU según su origen materno, fetal o placentario. Adaptado de Kesavan K. (2019).

Causas de RCIU según el origen materno, fetal o placentario		
Origen	Causa	Especificación
Materno	Demográficos	Extremos de edad <16 o > 35 años. Constitución materna baja <1,50 m y peso <50 kg. Grado de estudios. Nivel socioeconómico bajo. Malnutrición previa o durante el embarazo. Aumento de peso deficiente durante el embarazo.
	Ambiental	Gran altitud (debido a la reducción del volumen sanguíneo y menor capacidad de transporte de oxígeno, debido a la deficiencia del flujo placentaria). Consumo de sustancias: tabaco, alcohol o drogas (incluso tabaquismo pasivo debido a aumento de monóxido de carbono en la sangre materna que conduce hipoxia y la nicotina que genera vasoconstricción).
	Salud materna/ estado de la enfermedad	Hipertensión crónica. Preeclampsia. Diabetes. Insuficiencia renal. Enfermedades autoinmunes. Enfermedades pulmonares. Enfermedades cardíacas. Trastornos hematológicos. Enfermedad gastrointestinal. Infecciones.
	Condiciones ginecológicas y obstétricas	Intervalo corto entre embarazos. Técnicas de reproducción artificial. Antecedente de dar a luz a un neonato PEG. Mal control o sin control médico. Historia materna de PEG en la infancia Miomas uterinos que limitan la capacidad uterina.
Fetal	Genético (5-20%)	Anomalías cromosómicas (trisomía 13, 18 o 21; deleciones del cromosoma X, 4, 5, 13 o 18; anillo cromosomas). Disomía uniparental del cromosoma 6, 14 o 18 Trastornos de un solo gen (Síndrome de Cornelia de Lange, anemia de Fanconi o algunas displasias esqueléticas).
	Malformaciones congénitas (1-2%)	Fístula traqueoesofágica. Cardiopatía congénita. Hernia diafragmática congénita.

		Defectos de la pared abdominal (gastrosquisis o hernia umbilical). Defectos del tubo neural. Malformaciones anorrectales.
	Infecciones congénitas (5-10%)	Infecciones bacterianas, virales y parasitarias. En naciones occidentales: toxoplasmosis, citomegalovirus África y Asia sudoriental: rubéola, sífilis, virus de inmunodeficiencia humana, malaria
	Metabólicas	Agnesia del páncreas, lipodistrofia congénita, galactosemia, gangliosidosis, hipofosfatemia, leprechaunismo, enfermedad de células I, fetal fenilcetonuria y diabetes neonatal transitoria mellitus.
	Otras	Gestación múltiple (3%) Debido al "hacinamiento uterino", diferentes tamaños de la placenta, un mayor riesgo de inserción de cordón velamentoso, gemelo a gemelo transfusión o una primaria uterina / placentaria patología. Más común en monocoriales que en dicoriónicos gemelos. Mayor riesgo con múltiplos de orden superior.
Placentario	Bajo peso placentario	El peso placentario es directamente proporcional a la masa funcional de la placenta, lo que lleva a una reducción en el área de intercambio de nutrición entre la mujer embarazada y el feto.
	Anomalías vasculares uteroplacentarias	Asociado con una disminución en el número y superficie de las vellosidades, así como inadecuada invasión trofoblástica y arterias espirales estrechas con mayor resistencia vascular.
	Anomalías vasculares y disrupciones	Inserción de cordón velamentoso. Nudos en el cordón umbilical. Infartos placentarios. Desprendimiento de la placenta.
	Infecciones placentarias	Conduce a la desregulación de factores angiogénicos necesario para la remodelación vascular de la placenta para igualar el crecimiento fetal, lo que lleva a insuficiencia placentaria.
	Placentario confinado mosaicismo	Asociado con vasculopatía decidual mayor, infarto o formación de trombos intervillosos.

1.2 Consecuencias de la RCIU a corto y largo plazo

Consecuencias de la RCIU a corto plazo (Figueras., *et al.* 2018).

- Incrementa la muerte neonatal (1,1 v/s 0,4/1000 nacimientos).
- Aumenta la prevalencia; encefalopatía hipóxica isquémica (0.4%), convulsiones (0.1%) y muerte neonatal (0.1%).

- Aproximadamente un tercio de los partos prematuros tardíos indicados médicamente son complicados con RCIU.
- La RCIU tardía se asocia con el parto por cesárea por sufrimiento fetal, acidosis neonatal e ingreso en la unidad neonatal.
- Se asocia con eventos hipóxicos más graves.
- Diferencias de metabolitos cerebrales frente a los bebés de crecimiento normal que se correlacionan con el desarrollo neurológico posterior.
- Desarrollo neurológico empobrecido.

Consecuencias a largo plazo (Kesavan., *et al.* 2019; Rybertt., *et al.* 2016).

- Crecimiento físico deficiente.
- Diferencia en los resultados del desarrollo neurológico.
- Síndromes metabólicos: Resistencia a la insulina, diabetes tipo II, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia.
- Problemas endocrinológicos: Hormona de crecimiento, anomalías del factor de crecimiento, anomalías de insulina, anomalías del eje hipotálamo-pituitario.
- Problemas reproductivos.
- Insuficiencia renal.
- Morbilidad respiratoria.
- Desarrollo óseo anormal.
- Discapacidad visual y auditiva.

1.3 Fisiopatología

La mala salud fetal o materna, incluso una disfunción placentaria y los factores extrínsecos podrían interferir con el intercambio de nutrientes, desechos y a su vez, representan un desafío en el crecimiento fetal. De las posibles etiologías las condiciones que interfieren con el desarrollo vascular placentario explican la mayoría de las complicaciones por RCIU (Baschat, 2004). Se ha

descrito que la patología estructural se encuentra en los vasos espirales deciduales y arterias espirales de la circulación uteroplacentaria, lesiones vasculares como atetosis aguda (necrosis fibrinoide de la pared vascular, acumulación de macrófagos cargados de lípidos e infiltrado perivascular mononuclear) y vellosidades terminales pequeñas e hipoplasia vellosa distal como signos placentarios de hipoperfusión vascular materna relacionados con PEG, RCIU y displasia broncopulmonar (Apaza., *et al.* 2015).

Las anomalías placentarias afectan el transporte de oxígeno y nutrientes, en dichas circunstancias se activan en el feto mecanismos de adaptación que actualmente aún no son del todo entendidos, estos contemplan cambios metabólicos, endocrinos, hematológicos, cardiovasculares e incluso el comportamiento fetal (Sepúlveda., *et al.* 2014).

La gravedad de la disfunción vascular placentaria se refleja en las arterias uterinas (compartimento materno) y el cordón umbilical (compartimento fetal), pudiendo presentarse en diferentes etapas del embarazo. De forma temprana, entre las semanas 12 y 14 se puede evidenciar una “muesca” diastólica en las arterias uterinas y de forma tardía, posterior a las 24 semanas, se observan trofoblasto (“muesca” persistente) (Baschat, 2004).

La intrusión inapropiada de células trofoblásticas en la arteria uterina producirá una alta resistencia lo que dará como resultado un flujo insuficiente, turbulento y de alta velocidad entre los espacios intervallosos, esto ejerce presión sobre el endotelio de las vellosidades coriónicas y cambia la absorción de nutrientes y oxígeno (**Figura 1**). La hipoxia crónica puede conducir a una formación insuficiente de vellosidades coriónicas en las primeras etapas del desarrollo placentario, lo que aumenta la hipoperfusión de oxígeno y empeora la hipoxemia durante el desarrollo placentario durante el embarazo (Lacunza., *et al.* 2018). La alteración por perfusión venosa fetal ya sea en el volumen del flujo sanguíneo venoso umbilical (reducido o aumentado) o la resistencia al flujo sanguíneo placentario, marcará los primeros signos del Doppler. Cuando alrededor del 30% de las vellosidades de los vasos fetales son anormales, la velocidad diastólica de la arteria umbilical disminuye y los índices de resistencia al Doppler se elevan. El aumento de la anomalía del Doppler en el lecho vascular materno identifica a las pacientes con riesgo de preeclampsia, desprendimiento

y RCIU, mientras que los flujos umbilicales anormales indican un mayor riesgo de hipoxemia y acidemia proporcional a la gravedad de la anomalía del Doppler. Los fetos que muestran estos cambios Doppler tempranos tienen un mayor riesgo de hipoxemia, en cambio los cambios tardíos del Doppler aparecen con un mayor deterioro metabólico (Baschat, 2004).

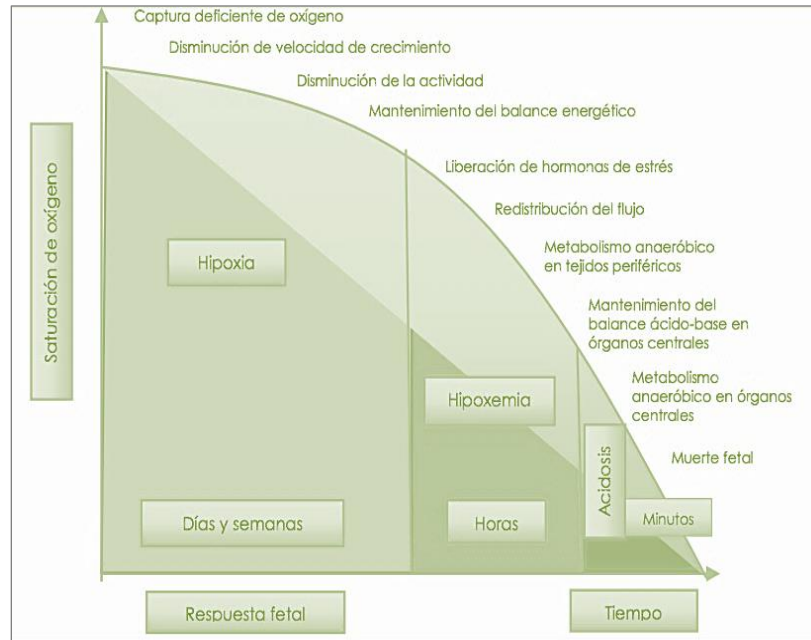


Figura 1. Esquema de la fisiopatología según la saturación de oxígeno y la respuesta fetal con base al tiempo transcurrido. Respuesta fetal dependiendo del tiempo transcurrido con deficiencia de oxígeno. Tomado de Hidalgo, D (2019).

1.4 Diagnóstico

Es indicado el seguimiento del crecimiento fetal desde la primera visita al control prenatal, para lo cual es indispensable determinar la edad gestacional (EG) así como realizar la evaluación aislada basada en la fecha de última menstruación (FUM) con un margen de error de 14 a 17 días. Es necesario también precisar mediante ecografía, particularmente cuando la prueba se realiza en el primer trimestre del embarazo, la longitud cefalocaudal (CRL) con un margen de error de ± 2.7 días para determinar la EG. En caso de que el primer contacto sea en el segundo trimestre, el cálculo de la EG será a través del perímetro cefálico (PC), la circunferencia abdominal (CA) y la longitud femoral (LF) con una precisión de ± 3.35 días. En el tercer trimestre, la obtención de la LF-para

precisar la EG tiene un error aproximado de 21 a 28 días. Un diagnóstico adecuado permite que los fetos con RCIU tengan un mejor seguimiento y evitar riesgos perinatales adversos (Gallardo., et al. 2018; Nardozza., *et al* 2017).

Sospecha clínica de RCIU

La historia clínica ginecológica y obstétrica permite alertar de factores de riesgo para el desarrollo de RCIU. Tales complicaciones maternas, ocurren en RN con bajo peso al nacer, crecimiento restringido o malformaciones congénitas y posible exposición a una etiología (Nardozza., *et al* 2017). Durante el examen físico de la madre, la medición cuidadosa y prospectiva de la altura del fondo uterino y el aumento del peso pueden auxiliar para la detección de RCIU. En la actualidad, se ha promovido una técnica estandarizada para obtener la altura del fondo uterino, donde el criterio más común es una diferencia mayor de 3,0 cm entre el valor observado y la edad gestacional en semanas (Gallardo, 2018) (Nardozza LM, 2017); de tal manera, la altura del fondo uterino para la detección de RCIU es limitada, con una sensibilidad del 17%, y especificidad del 93% (Sparks., *et al.* 2011).

Parámetros ultrasonográficos diagnósticos de RCIU

La American Congress of Obstetricians and Gynecologists solo apoya el uso de EFW percentil <10, sin embargo, el Royal College of Obstetricians and Gynecologists apoya el uso de CA percentil <10 como un criterio adicional. Además de los parámetros antropométricos, los ultrasonidos pueden evaluar la viabilidad fetal a través del perfil biofísico fetal (Figueras., *et al.* 2018).

El cálculo de EFW por medio de fórmulas que combinan diversos parámetros biométricos y la evaluación independiente de la CA, son actualmente las herramientas que han demostrado mayor sensibilidad para la valoración del crecimiento fetal. Las fórmulas de Lagos y Hadlock 2 son las que mejor se correlacionan con la población mexicana para el cálculo del peso fetal estimado (Gallardo., *et al.* 2018).

La medición de CA es menor en fetos con RCIU debido a la disminución del tamaño del hígado, la reducción del almacenamiento de glucógeno y el agotamiento del tejido adiposo en la región abdominal, cuando el CA presenta un valor estimado del percentil <5, tiene una sensibilidad del (98%), especificidad del (18%), valor predictivo positivo del (40%) y un valor predictivo negativo (del 95%) (Gallardo., et al. 2018; Nardozza., *et al* 2017).

La medición del EFW utilizando en las ecuaciones medidas de CA, HC, diámetro biparietal (DBP) y FL son más precisas, sobre todo se asociada con insuficiencia placentaria asimétrica, cuando el EFW estimado es percentil <10, presenta una sensibilidad del (86%), especificidad del (55%), valor predictivo positivo del (51%) y valor predictivo negativo del (88%) (Gallardo., et al. 2018; Nardozza., *et al.* 2017).

Velocimetría Doppler

Existen criterios ultrasonográficos de RCIU que deben ser evaluados mediante estudio estructural fetal detallado y estudio hemodinámico Doppler materno fetal de los principales vasos (arterias uterinas, arteria umbilical, arteria cerebral media y ductus venoso). Aquellos fetos con alteración estructural o diagnóstico de RCIU antes de las 23 SDG que presentan estudio Doppler normal, deben ser candidatos a determinación de cariotipo y perfil serológico contra Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes Simple (TORCH) (Gallardo., *et al.* 2018).

El Doppler permite la detección no invasiva de signos de insuficiencia placentaria y de cambios hemodinámicos fetales que ocurren durante la privación de oxígeno, este método diagnóstico se realiza mediante los vasos previamente mencionados (Unterscheider, 2013). A través del Doppler, es posible identificar fetos con riesgo de hipoxia, que corresponde aproximadamente al 40% de los casos. Esto permite al explorador el diagnóstico diferencial de restricciones patológicas (fetos deficientes en nutrientes o con hipoxia) diferenciando entre un manejo intensivo y aquellos que son constitucionalmente pequeños, en cuyo caso se puede adoptar un tratamiento más conservador (Nardozza., *et al.* 2017).

Actualmente existe una gran cantidad de evidencia que muestra que la velocimetría de arteria umbilical (UA) no refleja de manera confiable la insuficiencia placentaria y no predice de manera confiable el resultado adverso en la RCIU de inicio tardío, los modelos experimentales en animales y matemáticos de obliteración de vasos placentarios han sugerido que la UA Doppler se vuelve anormal solo si está involucrada una gran parte de la placenta. Dado que la velocimetría UA no es un parámetro sensible para detectar formas tardías de RCIU, se han explorado otras medidas el uso de Doppler en la arteria cerebral media (MCA) en este contexto, se ha demostrado que del 15 al 20% de los fetos PEG a término con Doppler UA normal tienen una impedancia reducida en el flujo sanguíneo de la MCA y que este signo se asocia con un resultado perinatal más deficiente como el neuro comportamiento, tanto al nacer como a los 2 años de edad (Figueras., *et al.* 2018). Por lo anterior es conveniente que la exploración se realice de manera combinada y no individual, el autor Mari, y Cols. propuso la clasificación diagnóstica de RCIU de acuerdo con el parámetro Doppler anormales al momento de la evaluación, dividiéndolos en tres estadios, como se muestra en la **Figura 2.** (Mari., *et al.* 2007).

Estadio	UA		MCA		DV		UV		TV E/A	TR
	aPI	ARF	aPI	aPSV	aPI	RF	P	RF		
I	+		+							
II		+		+	+		+			
III						+		+	+	+

Figura 2. *Etapas de la restricción de crecimiento intrauterino.* Estadio I: UA, aPI o MCA PI; estadio II: presenta ARF y MCA, PSV elevado, pulsación en UV (P) y DV PI anormal, ausente DV. La onda se considera un DV (PI anormal); etapa III: DV RF, UA RF, TV. Relación E / A de 1 o superior y TR. La presencia de 1 parámetro anormal en una etapa colocaría al feto en esa etapa. (a) anormal; (UA) umbilical artery; (MCA) arteria cerebral media; (DV) ductus venoso (UV); vena umbilical; (PI) pulsatilidad índice; (ARF) arteria umbilical ausente / flujo inverso; (PSV) velocidad sistólica máxima; (RF) flujo inverso; (P) Pulsación; (TV) válvula tricúspide; (E/A) onda E / onda A; (TR) regurgitación tricúspide. Mari., *et al.* 2007.

2. Metales pesados

Los metales pesados son un grupo de elementos químicos caracterizados por presentar alta densidad, es decir mayor a 4 g/cm^3 , siendo tóxicos para el cuerpo humano incluso en concentraciones bajas (Londoño-Franco., *et al.* 2016). Dichos elementos se encuentran en la naturaleza principalmente en la corteza terrestre, ya sea en forma de minerales, sales u otros compuestos (Mancilla., *et al.* 2012). Se estima que la presencia de estos elementos no supera el 0,1% de la corteza del planeta (Tirador., *et al.* 2015).

Se encuentran en la tabla periódica y se clasifican en metales alcalinos y alcalinotérreos en los grupos IA y IIA, y metales de transición en los grupos IIIA y IVA. Algunos elementos intermedios como el arsénico (As) se encuentra en del grupo VA, siendo este metal uno de los que más habitualmente se estudia junto con otros metales pesados (Ferrer., *et al.* 2003).

La especie humana está compuesta mayormente por cinco elementos: hidrógeno (H), carbono (C), nitrógeno (N), oxígeno (O), y azufre (S). Además de los elementos previamente mencionados encontramos los agrupados bajo el nombre de macrominerales divididos entre los elementos metálicos; sodio (Na), potasio (K), magnesio (Mg) y calcio (Ca) y por otra parte los llamados elementos no metálicos; fósforo (P) y cloro (Cl). Además de los elementos previamente descritos, se han identificado mediante la química analítica e instrumental elementos a concentraciones muy bajas, antes imperceptibles; denominados “elementos traza”, lo que permitió evidenciar que además de los elementos esenciales existen otros adicionales, mismo que podrían tener roles fundamentales para el organismo. También se ha descrito a elementos esenciales como aquellos vitales para la supervivencia del individuo, estos son distinguidos respecto a otros elementos químicos con funciones limitadas y presentan algunos beneficios para la salud (Maret, 2016).

Los elementos esenciales se definen como *“Un elemento es esencial cuando una ingesta deficiente consistentemente resulta en una deficiencia de la función de optima a subóptima y cuando la suplementación con niveles fisiológicos de este elemento, pero no de otros, previene o cura esta deficiencia”*. No es adecuado asumir que conocemos todos los elementos esenciales para animales

o humanos, existe incertidumbre en la interacción que tienen con las funciones biológicas (Mertz., *et al.*, 1981).

Para referirnos a “elementos esenciales” se propone marcar la diferencia entre los distintos elementos, los cuales actualmente se han identificado en 11 metales y 10 no-metales, generando un total 21 elementos esenciales para los humanos. El cromo (Cr) aunque es considerado por algunos autores sigue en controversia (Maret, 2016) tal como se observa en la **Figura 3**.

1										18								
H																		He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac*																

Figura 3. *Tabla periódica señalando elementos esenciales.* Elementos esenciales para la mayoría de los seres vivos en color negro, a excepción del Cr (mostrado con un patrón diagonal). Para otras formas de vida se registraron en gris otros elementos esenciales. (Tomado de Maret. W., 2016).

Los denominados “metales pesados” a grosso modo, son aquellos metales o metaloides que potencialmente pueden causar problemas de toxicidad (Covarrubias, *et al.* 2017). Dichos elementos se encuentran en la naturaleza principalmente en la corteza terrestre, ya sea en forma de minerales, sales u otros compuestos (Mancilla, *et al.* 2012). Se estima que la presencia de estos elementos no supera el 0,1% de la corteza del planeta (Tirador, *et al.* 2015). Los metales pesados son un grupo de elementos químicos, caracterizados por presentar alta densidad, es decir mayor a 4 g/cm³, siendo tóxicos para el cuerpo humano, incluso en concentraciones bajas (Londoño-Franco, *et al.* 2016).

2.1 Contaminación por metales pesados

La contaminación por metales pesados es de causa preponderantemente antropogénica, como consecuencia de la explotación de la minería, industria, agricultura, además de los efluentes domésticos y urbanos. Por otra parte, aun cuando son más discretas, las fuentes geológicas representan riesgos ambientales alrededor del mundo debido a la toxicidad que representan para la salud humana y los ecosistemas (Trujillo., *et al.* 2010; Selim., *et al.* 2011).

Los metales pesados se integran a la atmósfera a través de la volatilización desplazándose al agua superficial o subterránea, donde las plantas al absorber los metales pesados incorporan estos a las cadenas alimenticias (Mancilla., *et al.* 2012). Una vez que el ecosistema acuático esté expuesto a estos metales, estos serán transformados y distribuidos en diferentes especies a través de procesos biogeoquímicos. (Reyes., *et al.* 2016). Algunos metales pesados se han clasificado como oligoelementos, dichos elementos son necesarios en dosis bajas porque están involucrados con las funciones bioquímicas del cuerpo humano, tales como: zinc (Zn) arsénico (As), manganeso (Mn), boro (B), cobalto (Co), cromo (Cr), cobre (Cu), molibdeno (Mo) níquel (Ni) y selenio (Se) (Tirador., *et al.* 2015).

Es fundamental el equilibrio, ya que si el organismo presenta concentraciones insuficientes o excesivas se alteran los procesos bioquímicos y fisiológicos repercutiendo en la salud. Por otro lado, existen metales pesados que si bien, no cumplen con una función fisiológica conocida, pueden potencialmente actuar como catalizadores, ser farmacológicamente activos, o incluso tóxicos. Algunos de estos elementos como cadmio (Cd), mercurio (Hg) o plomo (Pb), son considerados mayormente tóxicos puesto que producen efectos dañinos para la salud, por lo cual es necesario evitar la exposición a ellos, por lo sensibles que somos a estos como organismos (Maret., 2016; Londoño-Franco., *et al.* 2016).

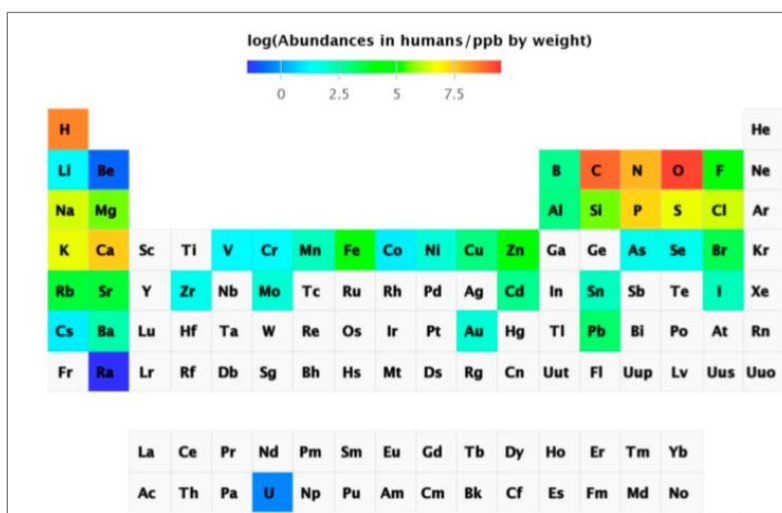


Figura 4. Abundancia de elementos químicos en humanos. La imagen muestra de manera representativa los elementos químicos que componen a los seres vivos, las concentraciones con mayor abundantes en colores cálidos y las concentraciones bajas en colores fríos. Tomado de Maret, W., (2016).

Como se puede observar en la **Figura 4**, los seres vivos contamos con concentraciones significativamente más altas de elementos no esenciales, algunos de estos elementos son los metales pesados, los cuales; se pueden bioacumular con la edad, es decir; aumentan su concentración en el organismo a largo plazo, comparado con los niveles registrados en el medioambiente. Esto debido a que la velocidad de absorción es mayor en el organismo que la velocidad de excreción (Selim., *et al.* 2011).

2.3 Contaminación por metales en México

La minería en México es practicada desde la época prehispánica siendo una de las actividades económicas más potentes y con mayor tradición, reconocida en la historia como un factor de avance y progreso para el país (Covarrubias., *et al.* 2017). Sin embargo, las consecuencias medioambientales actuales generadas por la explotación minera se deben en gran medida a los residuos mineros generados antes de este siglo cuando no existía ningún tipo de legislación ni supervisión medioambiental.

Se han descubierto millones de toneladas de residuos mineros en todo el país, más el

impacto potencial sobre el medio ambiente no está del todo claro. Hay pocos recursos disponibles para el diagnóstico ambiental y la evaluación de riesgos en múltiples áreas mineras del país (Ramos., *et al.* 2006), por lo que aún es una interrogante cuáles y cuántos metales pesados, productos de la explotación minera están contaminando nuestro entorno.

Históricamente la economía de México se basaba en la agricultura. A mediados del siglo XX, la población vivía principalmente en áreas rurales y solo una pequeña parte de la élite vivía en áreas urbanas, y la riqueza de estas ciudades estaba relacionada con el comercio. Con el paso del tiempo la economía se volcó hacia la industria, dando inicio la industrialización en el México moderno en la Segunda Guerra Mundial y se fortaleció durante el crecimiento económico que se produjo durante la dictadura de Porfirio Díaz. (Haber., *et al.* 1993).

Esto incentivó el proceso de la modernización industrial con el fin de lograr un rápido desarrollo y crecimiento económico, en desmedro del medio ambiente y sin considerar las consecuencias de dejar grandes cantidades de desechos industriales, cuyas secuelas sobre la salud se visibilizan en la actualidad. Los metales pesados no son biodegradables y persisten en el medio ambiente, incluso se desconoce aún con exactitud el tiempo de duración; por este motivo, se deberían aplicar normativas estrictas para disminuir los desechos de estos metales debido a que los niveles elevados de estos compuestos aún persisten en suelos y sedimento, con la consecuente exposición crónica por parte de la población (Tamayo., *et al.* 2014; Reyes., *et al.* 2016).

En México se han establecido por medio de la Secretaría De Medio Ambiente Y Recursos Naturales los criterios para determinar las concentraciones en el territorio nacional publicados en el Diario Oficial, estos son los límites máximos permisibles de metales pesados en suelos están registrados en la norma NOM-147-SEMARNAT-SSA1-2004 (SEMARNAT 2007) y para el agua se establece con la norma NOM-001-SEMARNAT-1996 (SEMARNAT 2003). A continuación, se muestra la **Tabla 2** en la cual se desglosan los límites para cuatro metales pesados (As, Hg, Pb y Cr) los cuales han sido reportados constantemente por su toxicidad.

Tabla 2. Límite permisible de metales pesados en la república mexicana. arsénico (As) mercurio (Hg) plomo (Pb) y cromo (Cr)(mg/Kg) miligramos por kilogramo (mg/L) miligramos por litro. Tomado de Covarrubias, 2017.

	Suelo uso agrícola/ residencial/comercial	Suelo uso industrial	Agua uso agrícola	Agua uso público
Metal	(mg/Kg)		(mg/L)	
As	22	260	0,20	0,100
Hg	23	310	0,01	0,005
Pb	400	800	0,50	0,200
Cr	280	510	1,00	0,500

2.4 Calidad de aire en México

En diversos países incluido México, se ha monitoreado la calidad del aire y se han establecido límites en los parámetros de calidad, con el fin de evitar los efectos adversos para el ambiente y la salud de las personas. Actualmente se han especificado principalmente los siguientes parámetros: partículas suspendidas menores a 10 micrómetros (PM_{10}), partículas menores a 2.5 micrómetros ($PM_{2.5}$), el ozono (O_3), el dióxido de azufre (SO_2), el dióxido de nitrógeno (NO_2) y el monóxido de carbono (CO).

Su objetivo es la prevención y el control de la contaminación en la atmósfera, ya que, si estos niveles se mantienen por debajo de los límites aceptables, se considera que no presentan riesgo de efectos adversos en la salud de la población (Amador, et al. 2014). A continuación, se muestra la **Tabla 3** resumiendo las normas y los valores permitidos por la ley mexicana para mantener por debajo estos valores e impedir que se generen daños a la salud.

Tabla 3. Límites permisibles según sus lineamientos previstos por la Ley Federal de Metrología y Normalización (LFMyN). (NOM) Norma Oficial Mexicana; (ppm) partes por millón; ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) microgramos por metro cúbico; (N/A) No aplica. Tomado de Amador, A. B. (2014).

Contaminante	Norma	Valores de concentración máxima		
		Exposición aguda		Exposición Crónica
		Concentración en tiempo y promedio	Frecuencia máxima aceptable	Concentración y tiempo promedio
Ozono (O_3)	NOM-020-SSA1-1993	0,110 ppm (1h)	No se permite	N/A
		0,08 ppm (8h)	4 veces al año	N/A
Monóxido de carbono (CO)	NOM-021-SSA1-1993	11,00 ppm (8h)	1 vez al año	N/A
Dióxido de azufre (SO_2)	NOM-022-SSA1-2010	0,200 ppm 524 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (8h)	1 vez al año	0,025 ppm 66 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (media aritmética anual)
		0,110 ppm 288 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24h)	2 veces al año	
Dióxido de nitrógeno (NO_2)	NOM-023-SSA1-1993	0,21 ppm (1h)	1 vez al año	N/A
Partículas suspendidas totales (PST)	NOM-025-SSA1-1993	210 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24h)	2% de las mediciones de 24 horas al año	N/A
Partículas fracción gruesa (PM10)	NOM-025-SSA1-1993	120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24h)	2% de las mediciones de 24 horas al año	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (media aritmética anual)
Partículas fracción fina (PM25)	NOM-025-SSA1-1993	65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24h)	2% de las mediciones de 24 horas al año	15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (media aritmética anual)

Nota. (NOM) Norma Oficial Mexicana; (ppm) partes por millón; ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) microgramos por metro cúbico; (N/A) No aplica. Tomado de Amador, A. B. (2014).

2.5 Efectos adversos por metales pesados

Existen tres vías principalmente de incorporación al cuerpo humano de metales pesados y metaloides; inhalación, adsorción transdérmica e ingestión. Los metales pesados se acumulan principalmente en huesos, órganos parenquimatosos, miocardio, tejidos, piel y cabello. Los efectos tóxicos dependen del tipo del metal, concentración y en algunos casos de la edad de la población expuesta (Reyes., *et al.* 2016; Wongsasuluka., 2017).

Debido a la exposición y a las características mencionadas previamente, se pueden producir trastornos neurológicos, del desarrollo, reproductivos, gastrointestinales, defectos de nacimiento, enfermedades cardiovasculares, del sistema esquelético, del sistema sanguíneo e inmunológico, además de problemas renales, cáncer, reacciones alérgicas, dermatitis de contacto, el cabello quebradizo y pérdida de pelo (Khalili., *et al.* 2019).

Se han reportado algunos de los mecanismos de toxicidad a nivel molecular debido a los metales pesados, tales como el bloqueo de grupos funcionales esenciales en biomoléculas y a la alta afinidad de los cationes metálicos por los grupos sulfhídricos de las proteínas, lo que provoca desnaturalización proteica, además de generar un desplazamiento de centros catiónicos de enzimas importantes y formar especies reactivas de oxígeno (ROS) debido a la autooxidación de metales, lo que resulta en la formación de H_2O_2 y del radical OH. El radical OH tiene la capacidad de iniciar reacciones en cadena de radicales libres, lo que genera modificaciones y daño irreversible a compuestos celulares como carbohidratos, ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas y particularmente lípidos (Covarrubias., *et al.* 2017).

3. Neurotoxicidad como factores de riesgo para daño neurológico

Durante las últimas décadas ha aumentado vertiginosamente la preocupación por el riesgo de exposición a trazas de elementos metálicos como plomo, mercurio, cadmio, manganeso, arsénico, entre otros en la población mexicana (Hernández-Silva, 2012; Nava, et al. 2011) dados los efectos neurotóxicos y su capacidad de acumularse en órganos diana, siendo un problema cada vez más alarmante desde el punto de vista de la salud pública.

Existen poblaciones de riesgo por exposición a metales pesados como consecuencia de su entorno, ambiente ocupacional o incluso no ocupacional, en este último grupo encontramos particularmente a los niños y mujeres. Las mujeres con mayor riesgo son las que se encuentran en edad reproductiva o durante el embarazo por los cambios hormonales, así como por presentar una mayor cantidad de grasa relativa la cual facilita su adherencia. De igual manera, los niños son más susceptibles debido a que ingieren más agua y alimento, además de consumir más aire con relación a un adulto (Rodríguez, et al. 2014; Tellerias, et al 2008).

Por lo anterior, se considera este grupo como población en riesgo ya que existe una exposición constante a mezclas de contaminantes, entre ellos metales pesados a bajas dosis; residencia en áreas industriales o con alta concentración de metales pesados; a diferencia de aquellos expuestos ocupacionalmente debido a que estos últimos no cuentan con equipos de protección personal y muchas veces desconocen el riesgo al que se enfrentan. Lo que provoca que estén expuestos al inhalar las emisiones industriales, ingestión de comida y bebida o incluso el mismo uso del agua que utilizan en el día a día que se encuentra contaminada (Figueroa, et al. 2017). La exposición continua a estos compuestos neurotóxicos puede dar lugar a una "pandemia silenciosa" en la sociedad moderna, responsable de una disminución subclínica y permanente en el coeficiente intelectual que, en última instancia, conduce a un mayor fracaso escolar, una disminución de la productividad económica y un mayor riesgo de comportamiento criminal y antisocial (Rodríguez, et al. 2014).

La exposición a metales pesados puede exhibir diferentes presentaciones clínicas ya sean signos, síntomas o enfermedades, la mayoría del daño es por mecanismos similares relacionados a procesos bioquímicos, ya sea la unión de enzimas o sustitución de otros elementos. A continuación, se expondrá ampliamente los metales más frecuentados por la literatura para generar neurotoxicidad y son factores de riesgo para la RCIU.

3.1 Arsénico (As):

El arsénico (As) cuyo número atómico es 33 en la tabla periódica, es común encontrarlo en formas de oxidación trivalente (arsenito³⁺) y en pentavalente (arsenato⁵⁺), este tiene la capacidad de formar componentes orgánicos e inorgánicos en el medio ambiente y el cuerpo humano (Nava, et al. 2011).

Entre las principales fuentes de contaminación por arsénico, la mayor ruta de exposición a los humanos es el agua potable. Se han reportado trazas de As en agua subterránea contaminada en diversos países como Bangladesh, China, Taiwán, Tailandia, Ghana, Argentina, Chile, México, Hungría, Canadá, Reino Unido y Estados Unidos, otras rutas son la erosión, fuentes antropogénicas, incluida la minería, desechos industriales, fertilizantes con arsénicos y la combustión del carbón. Los niveles de As en el cerebro tienen una relación directamente proporcional a la cantidad de trazas de As en el agua potable (Tolins, et al. 2014).

Los síntomas por intoxicación aguda por As son: vómito profuso, diarrea, cólicos, salivación excesiva, fiebre, alteraciones en el sistema cardiovascular y sistema nervioso central pudiendo llegar a causar la muerte. Por otro lado, en la intoxicación crónica los síntomas son: cambios en la piel con hiperqueratosis, formación de verrugas, granos en las palmas, plantas de los pies, con grandes áreas de hiperpigmentación en la cara, cuello y espalda (Nava, et al. 2011). Además, el As se asoció a enfermedades neurológicas niveles de 0.3-0.1 mg As/kg/día pueden presentar destrucción de los cilindros del axón y se ha relacionado en concentraciones medias y bajas con varias enfermedades, entre ellas las cancerígenas, cardiovasculares, hipertensión y discapacidad cognitiva

(Chandravanshi, et al. 2018).

El As genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y disrumpe el mecanismo de defensa de los antioxidantes. Experimentos en ratas expuestas a As han reportado un aumento del estrés oxidativo acompañado de una reducción en la actividad de las enzimas antioxidantes, estos radicales libres afectan el SNC de esta forma se relacionan con enfermedades neurodegenerativas, generando disfunción y apoptosis neuronal, se sospecha que esta condición patológica involucra una discapacidad concomitante de las funciones mitocondriales, la cual implicada la inducción de rutas de señalización de apoptosis celular. Asociadas a la neurotoxicidad en el SNC, las cadenas de ROS pueden causar disfunción en la cadena respiratoria mitocondrial modificando la homeostasis neuronal (Chandravanshi., *et al.* 2018).

Los mecanismos de permeabilidad en barrera hematoencefálica (BHE) por causa de As aún no están bien descritas, pero se ha observado que los metabolitos arsenito y arsenato se acumulan en los plexos coroideos. También se han reportado la afectación a neurotransmisores la actividad de la acetilcolinesterasa es disminuida, en regiones cerebrales tales como: cerebelo, tallo cerebral e hipotálamo, así como la actividad de ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en tallo cerebral, cerebelo e hipotálamo; el núcleo accumbens, corteza motora e hipocampo se ha observado un incremento en el contenido de glutamato, por el contrario en cerebros de rata se encontraron disminuidas las concentraciones de dopamina y norepinefrina (Nava., *et al.* 2011).

El As incluso puede atravesar la barrera placentaria, por lo tanto, puede existir la exposición intrauterina. Experimentos con animales demuestran la transferencia transplacentaria y resultados similares se describen en humanos, ya que se han encontrado una correlación positiva entre los niveles casi idénticos de As en el cordón umbilical y la sangre de las mujeres embarazadas expuestas a As, insinuando un paso libre entre la madre y la placenta, además la leche materna es otra potencial ruta de exposición a los infantes (Tolins., *et al.* 2014).

El feto o neonato al estar expuesto al As y mientras el metal cruza la (BHE) afecta directamente el sistema nervioso central (SNC) en un periodo tan susceptible para presentar daño neurológico. Además, es posible que la mezcla de metales pesados rompa la integridad de BHE afectando los astrocitos y de esta forma llevando a un aumento en la permeabilidad de la BHE (Tolins., *et al.* 2014).

La neurotoxicidad en el desarrollo, incluso a bajos niveles de As, puede afectar a un periodo crucial en el desarrollo cerebral, ya sea intrauterino o en vida temprana, debido a que representa una ventana de susceptibilidad crítica para el infante. El As es un factor de riesgo para el desarrollo y salud del feto e infante, debido a la combinación de inmadurez fisiológica. Estos cambios pueden no ser visibles inmediatamente, pero pueden ser duraderos y sin recuperación, reflejándose en etapas posteriores de la vida. Otros estudios demostraron que el As es capaz de atravesar fácilmente la placenta provocando abortos, mortalidad infantil y reducción del peso al nacer (Chandravanshi., *et al.* 2018; Sabra., *et al.* 2017).

3.2 Plomo (Pb):

El plomo (Pb) cuyo número atómico es 82 en la tabla periódica, tiene un color gris azulado, usualmente en la naturaleza está combinado con dos o más elementos, mayormente formado por complejos con sulfuro. Es un metal pesado común en la naturaleza y se registra su uso desde la época de la prehistoria. Las características físicas son ductilidad, alta densidad, baja reactividad química, fácil extracción y bajo costo (Garza., *et al.* 2006; Nava., *et al.* 2011).

Para la población en general las principales rutas de exposición son la ingesta de alimentos. Mediante esta ruta el metal se absorbe en el intestino y la otra ruta es la inhalación de aire contaminado, la cual es absorbido por los pulmones. Una vez en la sangre, la mayoría del Pb se une a los eritrocitos o proteínas plasmáticas y solo una pequeña fracción es transportada como iones libres; desde la sangre es distribuido al resto de los tejidos, donde se acumulan cantidades dependiendo mayormente de la vascularización y metabolismo de cada tejido (Garza., *et al.* 2006; Nava., *et al.* 2011).

La población de las ciudades modernas está crónicamente expuesta a niveles ambientales de Pb, lo que es considerado un riesgo para la salud, implicando y repercutiendo mayormente en el sistema nervioso debido a su alta toxicidad. La intoxicación aguda por Pb es usualmente detectada por una variedad de síntomas gastrointestinales, hematológicos, renales y neurológicos. A diferencia de la intoxicación crónica de bajo nivel comúnmente se presenta en la población general, por lo que representa un mayor desafío para el diagnóstico, debido a que los síntomas son usualmente vagos y sus efectos varían entre individuos, siendo los niños un grupo especialmente vulnerable (Garza., *et al.* 2006).

La vida media de este metal pesado se considera más larga en los infantes que en adultos, dependiendo del tejido difiere su vida media, se estima que sangre esta es de 35 días, en los tejidos blandos de 40 días y en hueso es 20 a 30 años, siendo la principal ruta de excreción el tracto urinario, usualmente por el filtrado glomerular en el riñón (Nava., *et al.* 2011).

A nivel celular se ha observado la interferencia del Pb, incluso en concentraciones bajas, las cuales pueden ser producidas por la directa interacción entre la célula en su totalidad o por los procesos más complejos como la alteración en la regulación genética, síntesis de proteínas o metabolismo energético. Dicho metal pesado presenta la habilidad de sustituir a diversos cationes polivalentes (Ca, Zn y Mn) en sus sitios de unión por lo que genera facilidad de permeabilidad y distribución al cuerpo, debido a que usa los mecanismos de transporte para metales que son necesarios en el organismo (Garza., *et al.* 2006).

En la presencia, función y localización de las proteínas de unión a metales, el Pb afecta los organelos celulares de diferentes maneras, acumulándose en algunos de ellos, se puede concentrar en la mitocondria, degradando el metabolismo energético y favoreciendo la generación de radicales libres, además inhibe el consumo de calcio del citoplasma y favorece la liberación desde la mitocondria, la apertura del poro de permeabilidad-transición mitocondrial, lo que ocasiona la liberación de citocromo C al citoplasma por lo que se activa la apoptosis (Garza., *et al.* 2006).

Al ser una amenaza al desarrollo del sistema nervioso de humanos y animales, experimentos en animales han reportado una disminución significativa en la formación de mielina, las células endoteliales de la BHE son las primeras en estar expuestas al Pb almacenado y acumulando en diferentes zonas del cerebro (preferentemente en corteza parietal, hipocampo y cerebelo) y los astrocitos se dañan por la exposición (Garza., *et al.* 2006; Nava., *et al.* 2011).

El neuro comportamiento y la función cognitiva se ven afectados y se relaciona con exposición a plomo. La función cognitiva en niños ha sido evaluada con la prueba de IQ en estudios epidemiológicos *cross*-seccionales en niños expuestos a plomo y han concluido que los niveles de plomo en sangre incluso a niveles bajo 30 ug/dL pueden presentar reducción en los puntajes de IQ, a diferencia de niños que no tienen evidencia de toxicidad por plomo. Además, estudios de cohorte en China han detectado que el aumento del nivel de plomo en sangre materna se relaciona negativamente con el peso al nacer. (Sabra., *et al.* 2017; Davis., *et al.* 1990).

3.3 Cadmio (Cd):

El Cd se presenta con el número atómico 48 en la tabla periódica, su forma iónica es (Cd^{2+}) usualmente forma combinaciones iónicas entre ellas se encuentran el óxido de cadmio CdO, el cloruro de cadmio CdCl₂, o el sulfato de cadmio CdSO₄. Las vías naturales y antropogénicas de cadmio incluyen emisiones industriales; así como, la aplicación de fertilizantes y aguas negras en sembradíos (Nava., *et al.* 2011). En la corteza terrestre se distribuye una concentración promedio de aproximadamente 0,1 mg/kg (Tchounwou, 2012). La concentración de Cd en el aire de áreas rurales varía de 0,1 a 5 ng/m³, en áreas urbanas de 2 a 15 ng/m³ y en áreas industriales de 15 a 150 ng/m³. El tiempo de permanencia del Cd en los suelos es de 300 años aproximadamente, y un 90% no se transforma. El Cd llega a los terrenos agrícolas por deposición aérea (41%), con los fertilizantes fosfatados (54%) y por aplicación de abono de estiércol (5%) (Pérez., *et al.* 2012).

Las principales fuentes de exposición humana al Cd son a través de plantas y animales como resultado de la ingesta en la comida o por inhalación de humo del tabaco, además se considera

también la exposición ocupacional (trabajar en lugares de trabajo contaminados con Cd). El Cd es conocido por ser nefrotóxico, pero evidencia creciente indica consecuencias adversas en el neurodesarrollo (Ciesielski, *et al.* 2012). Una ruta de distribución importante es el sistema circulatorio, mientras que los vasos sanguíneos se consideran los principales órganos de la corriente de toxicidad. La exposición crónica por inhalación a estas partículas generalmente se asocia con cambios en la función pulmonar (Tchounwou., *et al.* 2012). Después de una ingestión aguda, los síntomas son: dolor abdominal, sensación de ardor, náuseas, vómitos, salivación, calambres musculares, vértigo, shock, pérdida del conocimiento y las convulsiones suelen aparecer en 15-30 min (Tchounwou., *et al.* 2012).

Actualmente no son completamente conocidos los procesos moleculares de la toxicidad del Cd, sin embargo, los resultados obtenidos en animales de experimentación han mostrado que puede interactuar con transportadores de membrana involucrados en la captura de metales esenciales tales como Fe y Zn en el tracto gastrointestinal, logrando reemplazar a estos metales. Esto ocurre debido a que el Cd en el sitio de unión de uno o más acarreadores de proteínas y canales que transportan estos metales es capaz de disimular a los cationes divalentes, ocasionando que el Cd²⁺ se pueda unir a ciertas biomoléculas que contienen grupos sulfhídricos tales como el glutatión o cisteína; los canales Ca generan las principales entradas de Cd a la célula, debido a la similitud de Cd²⁺ y el Ca en su radio iónico. El Cd causa daño a las células principalmente a través de la generación de ROS que causa daño al ADN monocatenario y altera la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas (Tchounwou., *et al.* 2012; Nava., *et al.* 2011).

Lafuente y Cols demostraron que la exposición al Cd influyó en la salud reproductiva, el crecimiento y el desarrollo fetal mediante la liberación de las hormonas pituitarias. Además, Kippler encontró que la concentración de Cd en la placenta se asoció inversamente con el peso al nacer (Lafuente, *et al.* 2000; Kippler, *et al.* 2010; Sabra, *et al.* 2017). El Cd es un irruptor citotóxico y endocrino que ha demostrado alterar el transporte placentario de calcio y nutrientes, lo que resulta en una disminución del peso al nacer y nacimientos prematuros (El-Baz., *et al.* 2015).

Varios estudios con animales han reportado efectos de cadmio en parámetros electrofisiológicos, marcadores de función de neurotransmisores y neuro comportamiento, además en estudios infantiles se han reportado asociaciones entre niveles altos de Cd y retardo mental, disminución del IQ verbal, menor desempeño en test neuropsicológicos, pobre desempeño en lectura, discapacidad de aprendizaje y problemas de comportamiento (Ciesielski., *et al.* 2012).

3.4 Mercurio (Hg):

El Hg cuyo número atómico es 80, tiene presencia en la corteza terrestre inferior al 0.01%. Pertenece a la serie de elementos de transición de la tabla periódica, es el único que se encuentra en la naturaleza en tres formas (elemental, inorgánica y orgánica), y cada una tiene su propio perfil de toxicidad (Clarkson., *et al.* 2003). En la naturaleza, existe en forma de sulfuros de mercurio (cinabrio). Sin embargo, en la actualidad no se ha registrado que sea necesario para algún proceso biológico, pero puede acumularse en la mayoría de los organismos. (Ramírez., *et al.* 2018).

El metilmercurio (MeHg), es un compuesto de forma orgánica y el resultado de la metilación de formas inorgánicas del mercurio por microorganismos que se encuentran en el suelo y el agua, se encuentra con más frecuencia en el medio ambiente. Se trata de un compuesto neurotóxico capaz de concentrarse en el organismo (bioacumulación) y concentrarse así mismo en las cadenas alimentarias, por ejemplo, se acumula en los peces debido a su dieta de los microorganismos con concentraciones de MeHg y su vez los peces más grandes se alimentan de peces más pequeños. De esta manera, el MeHg al ser consumido por humanos es más tóxico que otras formas de Hg y que por su alta solubilidad en lípidos y su facilidad para atravesar membranas se distribuye a través de todo el organismo. Finalmente, el MeHg se acumula en los peces a concentraciones mucho más elevadas que las presentes en el agua (Tchounwou., *et al.* 2012; Mancera-Rodríguez., *et al.* 2006).

Se estima que el organismo humano presenta concentraciones de Hg; las cuales, oscilan entre 1 a 13 miligramos, del cual 10% es MeHg. Aproximadamente se distribuye en el organismo diversamente en el músculo se concentra el 44 a 54%, hígado 22%, riñón 9%, sangre 9 a 15%, piel

8%, cerebro 4 a 7% e intestino 3% (Ramírez., *et al.* 2018). Una vez en la célula, tanto el Hg^{2+} como el MeHg forman enlaces covalentes con los residuos de cisteína de las proteínas y agotan los antioxidantes celulares. Las enzimas antioxidantes sirven como una línea de defensa celular contra los compuestos de Hg que sugiere la producción de daño oxidativo a través de la acumulación de ROS que normalmente serían eliminados por antioxidantes celulares (Tchounwou., *et al.* 2012). El MeHg puede atravesar las barreras placentaria y hematoencefálica; también puede afectar el sistema nervioso (SN) del feto en desarrollo. Los efectos pueden incluir, trastorno del desarrollo intelectual, deterioro intelectual, disartria, deterioro sensorial como: ceguera y sordera, reflejos hiperactivos o primitivos, ataxia cerebelosa, parálisis cerebral, trastornos del crecimiento físico, deformidades de las extremidades e incluso aumenta el riesgo de aborto espontáneo (Kosik-Bogacka., *et al.* 2018).

La exposición perinatal al Hg puede tener consecuencias significativas en el crecimiento y el desarrollo, principalmente efectos perjudiciales en los patrones de crecimiento, antropometría del RN o en etapa gestante; sin embargo, actualmente este tema sigue siendo limitado (Sabra., *et al.* 2017; Kosik-Bogacka., *et al.* 2018).

3.5 Zinc (Zn):

El Zn tiene el número atómico 30 y es el segundo oligoelemento con más concentración en los humanos, después del Fe. Se estima que hay 2 billones de personas en el mundo con algún grado de déficit de Zn. La OMS considera que, en países en vía de desarrollo, hay 206 millones de niños menores de 5 años (38%) con presentan deficiencia en Zn (Rivera, 2012). El Zn tiene un efecto dual; puede ser citotóxico o citoprotector, también es sumamente importante, ya que actúa como cofactor enzimático y antioxidante, además de ser neuromodulador e inmunomodulador (Blanco, 2017).

El Zn es un elemento que se encuentra en múltiples regiones del SNC, ya sea porque se encuentra unido a proteínas (80 al 90%) o está captado en las vesículas (15%), principalmente acompañado por glutamato en el hipocampo, son las neuronas zinc-glutaminérgicas (mejor

conocidas como neuronas granulares) también se encuentra presente en neuronas GABAérgicas y neurotransmisión glicinérgicas. Al momento en que las neuronas se despolarizan, se libera la concentración de Zn de las vesículas (Blakemore., *et al.* 2017; Frederickson., *et al.* 2005). En 1988 se reportó que las células corticales maduras en ratas expuestas a concentración de Zn extracelular resultaron con lesión neuronal generalizada, la cual presentó una relación directamente proporcional entre la lesión y concentración-tiempo del metal (CHOI., *et al.* 1988).

En el SNC las grandes cantidades de Zn pueden ingresar a las neuronas postsinápticas a través de una variedad de canales iónicos, incluidos los receptores de glutamato y los canales de Ca activados por voltaje (Morris., *et al.* 2012). Estos niveles elevados de glucocorticoides retrasan la migración radial de las neuronas durante el desarrollo de la corteza cerebral; lo que puede producir que las altas concentraciones de glucocorticoides mediadas por Zn dañen la migración de desarrollo neuronal (Saaltink., *et al.* 2014). Actualmente se ha observado que el Zn modula la actividad neuronal y está relacionado con los receptores de aminoácidos tanto inhibitorios como excitatorios, así como en la transmisión sináptica. Se ha demostrado que el Zn tiene efecto modulador de los receptores GABA, receptores AMPA, kainato, de glicina, serotonina, dopamina, acetilcolina, P2X y presenta sinergias con iones de Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Cl⁻ (Blakemore., *et al.* 2017; Frederickson., *et al.* 2005).

Las altas concentraciones de Zn inhiben el metabolismo celular y activan la proteína quinasa C y enzimas como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa y la iNOS, las cuales generan superóxido, óxido nítrico y peroxinitrito (Blanco, 2017) los que, al ser traslocados por los canales iónicos, producen neurotoxicidad en el hipocampo, amígdala y corteza cerebral, provocando neurodegeneración, lesión cerebral, lesión isquémica y epilepsia (Morris., *et al.* 2012).

Por otra parte, la deficiencia de Zn en forma leve a moderada, se puede presentar con un insuficiente crecimiento y desarrollo, pérdida de apetito, anorexia, vulnerabilidad a infecciones, trastornos del gusto y el olfato, anomalías en la visión nocturna, irritabilidad y disminución en la espermatogénesis; mientras que una deficiencia severa representa alteraciones antropométricas afectado el crecimiento, disminución en el peso y talla, señalada anorexia, falla el sistema inmune, se generan continuamente infecciones gastrointestinales y respiratorias, diarrea, absorción

deficiente, dermatitis, alteraciones del cabello y cuero cabelludo, retraso en la pubertad, hipogonadismo y afectaciones del SN como temblor, depresión, labilidad emocional, ataxia, disartria, etc. (Rivera, 2012. Además, se ha estudiado la deficiencia de Zn durante el período de lactancia, generando disminución de la diferenciación dendrítica en las células de la región cerebelosas y de Purkinje en ratas de 21 días de edad (Kalinowski, 1983). También, ha informado que la deficiencia de Zn está asociada con infertilidad, incremento en la tasa de muerte fetal, teratogénesis y reducción del peso al nacer (Sabra., *et al.* 2017).

3.6 Cobre (Cu):

El Cu es el elemento químico de número atómico 29, es considerado un elemento esencial para los humanos; regula numerosos procesos metabólicos y su deficiencia produce alteraciones fisiológicas y estructurales. Actúa como intermediario en la transferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial por citocromo C oxidasa y en la protección frente a los radicales libres por el superóxido dismutasa (Feoktistova., *et al* 2018).

En el adulto se estima que las concentraciones de Cu son de 100-150 mg de cobre; los valores en el suero, oscilan entre 1,30 a 2,30 mg/L, los órganos con mayor concentración son el hígado y cerebro, sin embargo, se ha podido identificar cupro-proteínas (cupreínas) y enzimas Cu-dependientes las cuales actúan sobre reacciones oxidativas, ocasionando sinergia con el metabolismo del Fe, además de aminoácidos precursores de neurotransmisores, tejido conectivo y con la eliminación de radicales libres (Taboada, 2017). El Cu tiene su función directa en el SNC, con la formación de mielina y en cuya síntesis interviene la enzima citocromo C oxidasa, que es una enzima Cu dependiente (Feoktistova., *et al.* 2018). El papel fisiológico del Cu es principalmente proteger las células del cuerpo de la toxicidad de los iones de superóxido, promoviendo así el crecimiento y desarrollo. La progesterona, estimula el hígado para aumentar la síntesis de ceruloplasmina para promover el crecimiento y el desarrollo fetal, proporcionar nutrición y fortalecer la función inmunológica. En pacientes que presentan deficiencia de Cu, la síntesis de citocromo y la síntesis de colágeno óseo se ven afectadas por lo que también se inhibe en el desarrollo óseo (Shen.,

et al. 2005). Recientemente durante el embarazo se ha comprobado los niveles séricos de Zn y Fe disminuyen, mientras que los valores de Cu se incrementan. La expansión del volumen plasmático asociada con el embarazo, que ocasiona una hemodilución, influye en la disminución de las concentraciones plasmáticas de Zn; así como, en los cambios que muestran los indicadores de nutrición férrica. La sinergia generada por el Cu y Zn influyen en las hormonas del embarazo debido a la elevación de estrógeno, con un aumento notable de las concentraciones de ceruloplasmina y por lo que se genera una reducción de las concentraciones de Zn plasmático (Taboada, 2017).

El Cu interviene en numerosos procesos metabólicos en el que juega sinérgicamente con otros elementos, ya que al mantener la homeostasis de Zn y Cu se evita la intoxicación de Cd y Hg. Las investigaciones actuales demuestran que existe mayor actividad de Cu y Zn en el lisado de eritrocitos de mujeres embarazadas no fumadoras y fumadoras con RCIU en comparación con controles embarazadas. La actividad plasmática más alta de esta enzima se encontró en la sangre del cordón umbilical en las madres fumadoras con RCIU y el nivel fue dos veces más alto que el observado en la sangre del cordón umbilical de los controles. La actividad elevada de esta enzima en los eritrocitos muestra una mayor incidencia de estrés oxidativo en embarazos con RCIU. Fumar aumenta el nivel de NO y radicales libres (Bizón., *et al* 2011).

4 Biomarcadores

Los análisis químicos revelan presencia de metales pesados cuando los valores sobrepasan el límite de detección de la técnica analítica utilizada, pero no son capaces de informar sobre sus efectos biológicos. Sin embargo, los “bioindicadores” son especies usadas como "centinelas" para detectar xenobióticos (compuestos extraños al cuerpo humano), estimar sus efectos o predecir riesgos en seres vivos. Los biomarcadores son parámetros que se miden en los bioindicadores y pueden señalar la presencia de agentes tóxicos o la intensidad de sus efectos adversos (López, 2000).

Diversos estudios reflejan que el análisis de aire, agua o suelo arroja datos que no son fiables para evaluar los riesgos que provocan los metales pesados en la salud o la contaminación ambiental, debido a que el grado real de contaminación por metales pesados puede variar ampliamente en un área determinada. Por lo mismo el monitoreo biológico de la contaminación por metales pesados para la exposición humana es la opción óptima para los investigadores (Liang., *et al.* 2017).

Tradicionalmente se ha recurrido a la obtención y análisis de materiales biológicos, como la sangre u orina, siendo estos estudios ampliamente utilizados y validados para el biomonitoreo de personas; colaborando a entender el efecto de las exposiciones, aunque sólo contienen pequeñas concentraciones de los elementos químicos de interés (Khalili., *et al.* 2019).

4.1 Uñas

Las uñas son estructuras proteicas ricas en queratina, esta característica les permite integrar elementos provenientes de la dieta y la unión química de los grupos sulfhídrico, lo que las ha convertido en matrices no invasivas de estudio de gran interés epidemiológico (Gutiérrez-González., *et al.* 2019; He., 2010). Mediante el análisis de las uñas podemos estudiar una ventana de tiempo de meses hasta aproximadamente un año de exposición según la velocidad de crecimiento de las uñas; lo que puede variar dependiendo de la edad, género, condiciones de salud y estado metabólico del individuo. Además, se debe hacer una diferencia entre las uñas de las manos y las de los pies; por un lado, las primeras están ambientalmente expuestas, ya sea de forma ocupacional o de forma social, como el uso de esmalte de uñas, onicofagia o del hábito tabáquico, y crecen más rápidamente

que las uñas de los pies, por lo que estarían disponibles para ser recolectadas de forma más frecuente. Por otro lado, las segundas se encuentran mucho más aisladas del medio y por lo tanto menos susceptibles a contaminantes exógenos reduciendo el riesgo de sobreestimación en la cuantificación del analito (Bakri., *et al.* 2017).

Entre las principales ventajas del uso de uñas como muestras biológicas se puede destacar el que son de rápida y simple obtención, se pueden mantener a temperatura ambiente, su matriz integra elementos de forma proporcional a su ingesta, lo que las hace particularmente útiles para la detección de metales pesados, mientras que entre sus limitaciones destacan la falta de caracterización de este biomarcador para algunos elementos, además diversos estudios no especifican si se trata de uñas de las manos o de los pies, de igual manera los hábitos personales como la higiene pueden mostrar diferencias en los estudios poblacionales, y además las uñas se pueden ver contaminadas de forma química por medicamentos o de forma física debido al uso de cortaúñas (Gutiérrez-González., *et al.* 2019; He., 2010).

4.2 Cabello

El contenido elemental de cabello refleja las peculiaridades individuales de un ser humano, como el sexo, edad, efectos dietéticos y farmacológicos, las condiciones ambientales, entre otros (Vazina., *et al.*, 1998). El cabello cuenta con una matriz proteica muy estable, por lo que su recolección y transporte es mucho más simple y no presenta alteraciones fisicoquímicas significativas durante el periodo de almacenamiento entre el muestreo y su análisis. Además, es un material de fácil recolección, se obtiene de forma no invasiva, y, por lo tanto, es mejor aceptado por la población que el muestreo de sangre (Gil., *et al.* 2011). Adicionalmente esta muestra puede ser una herramienta de evaluación útil, ya que permite medir niveles de contaminantes de metales pesados en los individuos la adherencia y su concentración debido a la unión del S a la queratina, presente en la matriz capilar (Aldroobi., *et al.* 2013; Gil., *et al.* 2011).

Expresando la exposición de un período a largo plazo, desde semanas a años, dependiendo de la longitud del cabello o el monitoreo a una exposición excesiva (crecimiento capilar aproximado

de 10 mm por mes), además de que el cabello permite analizar las sustancias que excretan el cuerpo humano; incluidos los metales pesados, cuyas concentraciones en cabello llegan a ser hasta 10 veces más en comparación a otros biomarcadores (Khalili., *et al.* 2019; Gil., *et al.* 2011).

Como antecedente, el cabello se ha utilizado en diferentes estudios para el biomonitoreo de metales pesados en estudios cohortes (Khalili., *et al.* 2019; Gil., *et al.* 2011). Sin embargo, es importante señalar que algunas de las limitaciones presentes en el cabello, tales como; la contaminación externa, la cual es imposible eliminarla completamente, aun con diferentes procedimientos de purificación). Otra limitación es la dificultad de los métodos de extracción de metales pesados, usando diferentes técnicas (Gil., *et al.* 2011). Por lo previamente descrito, podemos sustentar que el cabello es adecuado como potencial biomarcador, permitiendo identificar subgrupos de población con mayor riesgo en áreas contaminadas.

4.3 Placenta

La placenta humana es un órgano complejo, de estructura discoide que se presenta como interfase entre madre y feto, cumpliendo con una diversidad de funciones durante el embarazo, entre ellas ayudar a que los órganos sistémicos se diferencian y maduran en el feto (Burton., *et al.* 2015). Actúa como una barrera selectiva de transporte dual facilitando el paso de oxígeno y nutrientes, a la vez que procede como barrera previniendo el paso de compuestos tóxicos al organismo en desarrollo (Al-Saleh., *et al.* 2011; Rengar., *et al.* 2001).

Los distintos metales pesados pueden llegar a atravesar la barrera placentaria interfiriendo con los sistemas de transporte placentario generando alteraciones en la placenta y el feto, sugiriendo que la transferencia a través de la placentera presenta el acceso principal de agentes químicos al feto. Es fundamental conocer factores que contribuyen la exposición intrauterina a metales pesados y el impacto en el desarrollo infantil (Amaya., *et al.* 2013).

La placenta pareciera ser una matriz biológica de carácter óptimo para evaluar el riesgo medioambiental y la transferencia de toxinas de la madre al feto (Amaya., *et al.* 2013), particularmente se identifica el paso de metales y metaloides, en especial aquellos que pueden bioacumularse

(Stasenko., *et al.* 2010). Entre las ventajas que se puede mencionar de esta matriz, destaca que es un tejido descartado al momento de parto, que puede ser obtenido de forma no invasiva permitiendo una acción de biomonitorización dual de sustancias nocivas presentes tanto en el ambiente materno como en el fetal (Esteban-Vasallo., *et al.* 2012; Al-Saleh., *et al.* 2011 Stasenko., *et al.* 2010).

Entre los puntos en contra de esta matriz se puede indicar que aun cuando se han realizado estudios enfocados en la detección y cuantificación de metales pesados, existe escasa información respecto de los niveles en la población general. Los estudios disponibles presentan diferencias metodológicas que dificultan su comparación, ya que no especifican el área de la placenta de donde se obtuvo la muestra, los procedimientos de pretratamiento como la congelación o la eliminación de fluidos pueden modificar los niveles de algunos analitos (Esteban-Vasallo., *et al.* 2012), De igual forma, se requiere un ambiente apropiado para la obtención y mantención de especímenes placentarios (Stasenko., *et al.* 2010).

4.4 Saliva

La saliva es una matriz biológica alternativa a las tradicionales, de naturaleza no invasiva y con facilidad de recolección, puede brindar una opción para la biomonitorización de metales ya sea por exposición ambiental u ocupacional (Kim., *et al.* 2010; González., *et al.* 1997). La composición acuosa de la saliva está conformada por fluidos extracelulares típicos, los mecanismos de secreción y el transporte activo en las glándulas salivales puede cambiar la composición de la saliva; es decir, tiene su propia distribución de metales pesados y no sería equiparable a otros fluidos corporales (Gil., *et al.* 2011; Kim., *et al.* 2010).

Pero aun siendo una interesante posibilidad para el desarrollo de metodologías analíticas; la saliva ya presenta varias complicaciones de aplicabilidad, existe una amplia variabilidad en la composición de saliva en la población, existe un riesgo constante de contaminación de muestras con sangre durante el muestreo, falta información sobre los valores de referencia de elementos metálicos en la saliva, además dentro de la poca información disponible las concentraciones obtenidas son bastante bajas, por lo que es difícil su análisis y no se dispone de métodos analíticos estandarizados

(Gil., *et al.* 2011; Kim., *et al.* 2010).

Además, las distintas propuestas de estudios presentan grandes diferencias a la hora de obtener la muestra biológica, mientras algunos autores proponen la recolección de la muestra sin estimular la salivación, solo previo aseo con agua destilada, otros indican que es mejor estimular la salivación, posterior a dos horas de ayuno; así también, se difiere en el tratamiento para la conservación, ya que mientras algunos indican que es necesario una centrifugación para eliminar residuos, otros directamente congelan las muestras, por lo que es difícil comparar las metodologías (Davis., *et al.* 2020; Gil., *et al.* 2011; Olmedo., *et al.* 2011).

4.5 Orina

Los análisis de orina son parte rutinaria del seguimiento clínico de los pacientes, esta es una matriz que se obtiene generalmente de manera no invasiva, autónoma y prácticamente sin producir incomodidades en adultos, se acostumbra a utilizar la muestra de la primera micción de la mañana, o de la recolección de 24 horas, dependiendo el estudio a realizar (Neeti., *et al.* 2013; Das., *et al.* 1996). La orina es la mayor ruta de excreción de algunos metales como el Pb, Cd y As, por lo que se ha utilizado esta matriz para recopilar información diagnóstica de elementos de potencial tóxico como Pb, Mg, Cd, Ni, Be, Al y As (Neeti., *et al.* 2013).

En estos casos, para la determinación de metales pesados se favorece la recolección de orina de 24 hrs., ya que reduce la variación diaria de las concentraciones de estos metales (Das., *et al.* 1996). Aunque en algunos casos, las concentraciones de elementos como el Cd tienden a mantenerse estables durante el día por lo que se utilizan las muestras de orina “del momento” (Yang., *et al.* 2016).

Se debe hacer la diferencia entre la obtención de las muestras de la madre y el infante (fase preanalítica); la primera tiene la ventaja de poder recolectar su propia muestra, pero se debe considerar que de todas las formas esto puede presentar algunas complicaciones. La muestra debe mantenerse refrigerada hasta recolectar la orina de 24 hrs., evitando la contaminación con otro tipo

de sustancias hasta la entrega para el análisis. En el caso del infante, la muestra de orina debe ser colectada, obteniendo un volumen de $\leq 10\text{mL}$ en niños de 0 - 12 meses, y de 20 a 30 mL en niños de 2 - 3 años. Asimismo, esto puede variar según la función renal e ingesta de líquidos, priorizando la colección espontánea, aun cuando de ser posible se utiliza la primera micción del día ya que representa una ventana mayor de tiempo, al no estar entrenado para el uso de la bacinica se presentan distintas opciones para la obtención de la muestra, de los cuales se detallarán los más utilizados (Lee., et al. 2009).

- *Método Catch-Clean:* Es el método denominado Gold Standard para la obtención de orina en infantes no entrenados para el uso de bacinica, la muestra se colecta sosteniendo un frasco estéril ante el chorro de orina que se obtiene al inducir por un personal calificado el reflejo de micción aplicando una suave presión suprapúbica repetitiva. Se vuelve compleja su aplicación a escala. (Lee., et al. 2009).
- *Bolsa de orina:* Este método consiste en pegar con una cinta adhesiva con una bolsa estéril a la piel perineal por sobre los genitales, en teoría es un sistema simple, no invasivo y de bajo costo; pero puede resultar incómodo para el infante, el pegamento puede fallar o incluso generar reacciones alérgicas.
- *Toallas de colección de orina:* Pueden ser de algodón o gasa, la cual se inserta en el pañal de forma relativamente no invasiva, esta toalla debe ser revisada constantemente hasta que esté húmeda de orina, pero sin contaminarse con heces. El algodón además permite estabilizar la orina durante algunas horas, pero la muestra puede ser contaminada con heces fecales.
- *Pañal desechable:* Método más cómodo de obtener la muestra, una vez que el pañal está empapado se entrega directamente para su estudio. Sin embargo, conlleva ciertas dificultades; entre ellas contaminación por el polvo de poliacrilato (gel que contienen los pañales), por lo que se debe exprimir de forma mecánica por presión o mediante una jeringa, para luego colapsar el polímero del gel mediante sales de calcio, todo este proceso puede alterar la muestra.

- *Pañal de algodón*: Se plantean como pañales de tela con una división con el fin de separar la orina de la materia fecal, se dispone de poca información de su efectividad (Lee., *et al.* 2009).

4.6 Sangre

La sangre es por excelencia una de las muestras biológicas de mayor empleo en el área clínica, por lo que no es extraño que desde el inicio de los estudios de metales pesados en humanos esta haya sido una de las opciones más obvias para los investigadores, pero su amplio uso no la excluye de límites o dificultades en su empleo.

El proceso de extracción de sangre, o flebotomía, depende de profesionales capacitados para puncionar, esta técnica se considera invasiva y además puede provocar desde dolor leve, inflamación e incomodidad hasta desarrollar un cuadro de tromboflebitis. Una vez recolectada la muestra se debe almacenar en contenedores estériles apropiados, por un lado, al utilizar contenedores con anticoagulante obtendremos sangre entera para el estudio, mientras que, por otro, al utilizar contenedores sin anticoagulante y posterior centrifugación, podremos obtener suero para el estudio (Kim., *et al.* 2017; Sabrá., *et al.* 2017).

Las diferencias fisicoquímicas entre sangre y suero permitirán identificar distintos elementos, un estudio realizado por Kim el año 2017 en Corea analizó muestras buscando Hg, Pb, Cd, Al, As, Cs y Mn sangre entera, mientras que el suero fue analizado en busca de Cu, Zn y Se. Otro punto que considerar respecto de los metales a estudiar es el tiempo que permanecen en sangre, por ejemplo, en el caso del cadmio, los análisis de sangre solo denotan exposiciones recientes, incluso solo de horas, en cambio, en el caso del plomo, la vida media en sangre de este va de 28 a 36 días (Akan., *et al.* 2014). Aun cuando estudios se han ido desarrollando en varios países, son pocos los que han apuntado a cuantificar metales pesados en la población general, más bien enfocándose en poblaciones altamente expuestas, por lo que aún falta información respecto de los niveles normales, o valores de referencia, de ciertos metales (Kim., *et al.* 2017).

5 Métodos analíticos

La detección y cuantificación de infinidad de analitos ha sido posible gracias al desarrollo de ciertas técnicas analíticas, con el objetivo de entender fenómenos y medir relaciones causales entre ellos, por lo que en el campo de la investigación se ha vuelto muy importante. Durante la presente investigación se contó con el laboratorio de difracción de rayos X en el campus universitario de Juriquilla.

5. 1 Difracción de rayos X

El fundamento de la difracción de rayos X (DRX) se debe a la capacidad de dispersión elástica, es decir, el rayo X disperso tiene la misma energía que el haz incidente. La estructura cristalina causa interferencia constructiva del haz incidente seguido de difracción en direcciones específicas en las que implica que cada elemento. En consecuencia, la DRX proporciona un análisis cuantitativo y cualitativo de catalizadores, los cristales causan interferencia constructiva del haz incidente seguido de difracción en direcciones específicas en las que implica que cada cristalino posee patrones de difracción únicos (Aboul, *et al.* 2015). La DRX se basa en la ecuación de Bragg, la muestra a través de un rango de ángulos deseados, se pueden obtener picos característicos, debido a la interferencia que puede causar la difracción como se observa en la **Figura 5**.

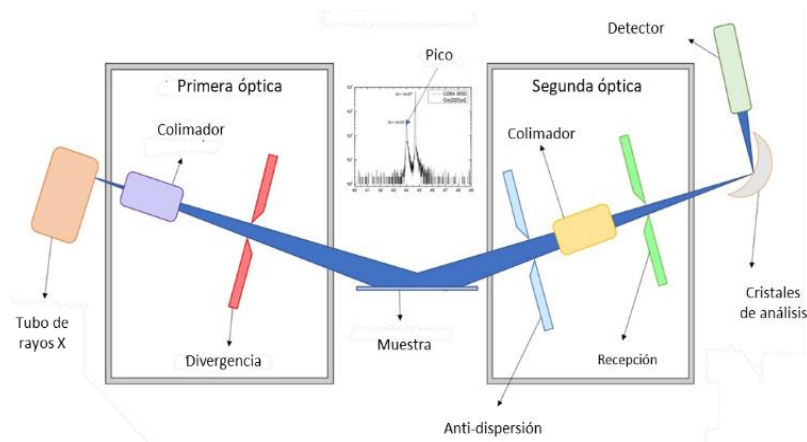


Figura 5. Esquema de difracción de rayos X. La difracción se observa cuando se distorsiona una onda por un obstáculo cuyas dimensiones son comparables a la longitud de onda, se compone de un tubo que genera el rayo, una rendija de entrada que proporciona una imagen óptica estrecha de la fuente de radiación, una lente colimador que hace paralela la radiación procedente de la rendija de entrada, una red de difracción o un prisma para dispersar la radiación incidente y otro lente colimador para reformar las imágenes de la rendija de entrada sobre la rendija de salida. También

es necesario una rendija de salida para aislar la banda espectral deseada, bloqueando toda la radiación dispersada excepto la del intervalo deseado y generar la lectura en el detector. Adaptado de FerroThinfilms Lab (2019).

A diferencia de la espectrometría que consiste en un método basado en la ley de Lambert-Beer, la cual relaciona la absorbancia de un analito en una muestra a determinada longitud de onda, dentro de las comprendidas en este grupo destaca la “espectroscopia de absorción atómica”, como su nombre indica, la línea de absorción atómica (refiriéndose a la transición de absorción de un átomo) es bastante estrecha, oscilando entre los 0,002 nm y 0,005 nm, y la energía de transición de electrones de cada elemento es única (Skoog *et al.*, 2001; Gallegos, *et al.*, 2012).

A continuación, se presentará brevemente en la **Figura 6** un esquema para visualizar los componentes de la espectrometría, basándose en la producción, separación y detección de los iones en fase gaseosa. Los elementos principales que forman un espectrómetro son tres: una fuente de ionización, un analizador y un detector (Jordana-Lluch, *et al.* 2012).

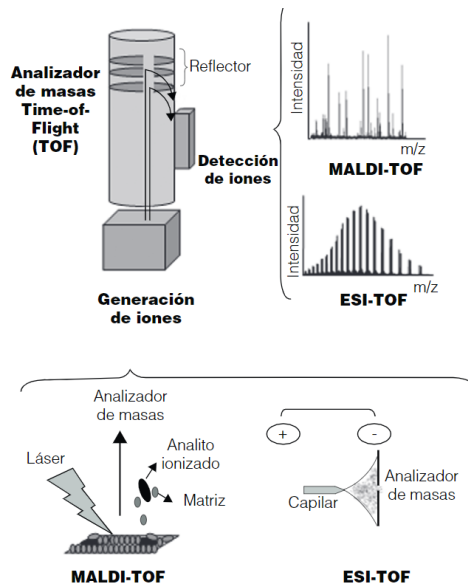


Figura 6. Esquema de un espectrómetro de masas. MALDI: desorción/ionización por láser asistida por matriz; ESI: ionización por electropulverización; m/z : relación masa/carga. Tomado de Jordana-Lluch, et al. (2012).

Cada elemento atomizado tiene su propio espectro de absorción característico a una longitud de onda determinada. En la bibliografía podemos encontrar diferentes técnicas para el análisis de metales pesados, entre ellos destacan las aplicaciones que emplean la “Espectrometría de Absorción Atómica con Llama” (FAAS), la “Espectrometría de Absorción Atómica con cámara de grafito” (GFAAS), “Espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente” (ICP-OES), la “Espectrometría de Masas con Fuente de Plasma Acoplado por Inducción” (ICP-MS), los cuales se describen a continuación (Carrión, 2019).

5.2 Espectrometría de Absorción Atómica con Llama (FAAS)

Debido a la naturaleza de las muestras, estas no pueden ser analizadas directamente en el equipo, por lo que es necesario pasar por el proceso previo o “tratamiento preanalítico” para obtener una solución de analito apta para la nebulización. Luego mediante un proceso automatizado se lleva a cabo la vaporización de la muestra mediante un proceso a alta temperatura o mediante reacciones químicas generando un producto volátil. El atomizador electrotérmico está formado por un tubo de grafito cilíndrico, que utiliza corriente eléctrica para secar la muestra y eleva la temperatura del tubo de grafito a unos 110°C, dejando un residuo sólido. Posteriormente la temperatura se eleva a 1200°C, por lo que todas las sustancias orgánicas que puedan estar presentes en la muestra se convierten en CO₂ y H₂O, y las sustancias inorgánicas volátiles son volatilizadas. Finalmente, el metal de la muestra se atomiza a 2000-3000°C debido a un rápido aumento de temperatura. Una ventaja importante de esta técnica es que permite realizar los análisis a muestras de volúmenes reducidos (incluso por debajo de 100 µL), por ejemplo, la técnica FAAS presenta la sensibilidad de la absorción atómica por atomización de llama en el orden de ppm (Gallegos, *et al*, 2012; Carrión, 2019).

5.3 Espectrometría de Absorción Atómica con cámara de grafito (GFAAS)

En esta técnica nuevamente el equipo utiliza el automatizado para evaluar la muestra, convirtiendo los átomos combinados a átomos en su estado fundamental, por lo que es necesario suministrar energía suficiente para disociar las moléculas y romper sus enlaces, la muestra una vez

nebulizada, separan las pequeñas gotitas que forman la niebla mezclados con el oxidante y el combustible, posteriormente el equipo emite un haz de luz fuerte que atraviesa el sistema de atomización, el que contiene la muestra en estado de gas atómico, pasando así al revelador o detector de la radiación absorbida, que luego es procesada y amplificada, dando como resultado una lectura de salida (Buscio, *et al.* 2009).

5.4 Espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES)

Es una de las técnicas más utilizadas que determinan los oligoelementos en las diferentes matrices, la muestra debe estar en estado líquido, la cual se dirige por una bomba peristáltica al sistema atomizador, donde se convierte en aerosol bajo la acción del gas argón, posteriormente se dirige a la zona de ionización compuesta por plasma. El plasma genera una corriente de gas al campo al ser sometido a la acción del argón, en el campo magnético comienza una oscilación causada por la corriente de alta frecuencia, lo que genera que los átomos de la muestra se ionicen. Después de volver al estado fundamental, la longitud de onda de la radiación emite iones o átomos excitados dependiendo de las características de cada elemento. La radiación pasa a través de un sistema óptico que separa la radiación según su longitud de onda. Se trata de una técnica tanto de adquisición como de mantenimiento costoso, que requiere un tratamiento previo de la muestra y una formación especializada en el procesamiento (Jiménez, M. *et al.* 2020).

5.5 Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS)

Es una técnica que combina dos funciones analíticas para convertirlo en un potente detector de análisis de trazas. La ICP-MS proveer información de múltiples elementos, isótopos y estructuras; de forma rápida y precisa, de tal forma cuantifica la mayoría de los elementos de la tabla periódica a niveles de trazas dentro de un amplio rango dinámico lineal de 9 órdenes de magnitud (ng/L o mg/L), y el límite de detección es muy bajo (Cueto, 2013).

La inyección de la muestra se realiza a través del sistema nebulizador (muestra líquida) o ablación láser (muestra sólida). Posteriormente ingresa al dispositivo a través de una bomba

peristáltica. En el equipo se automatiza la muestra y entra la plasma de argón acoplado inductivamente. El plasma de argón y los electrones tienen una energía cinética extremadamente alta, al tener alto nivel de ionización la estructura del analito se destruye por completo y solo se forman iones de un solo elemento positivo. Estos iones de carga única son acelerados y enfocados por un sistema óptico para separarlos según su masa o relación de su carga electromagnética (Rosero, 2017).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interés de los profesionales en salud por las condiciones pre-concepcionales y los cuidados pre-peri y post-natal han sido estudiados relativamente reciente y ejercen una importancia sobre el desarrollo temprano de los individuos, repercutiendo en la adultez. El desarrollo temprano en útero y durante el primer año de vida es particularmente sensible a factores nutricionales y ambientales, estos factores pueden impactar en forma positiva o negativa en el desarrollo humano (Barouki R, *et al*, 2018).

Los espacios verdes y la contaminación ambiental son variables ambientales espaciales que pueden tener efectos beneficiosos y perjudiciales para los humanos, respectivamente. Se observaron efectos beneficiosos del entorno entre los espacios verdes y los resultados del embarazo, como un crecimiento fetal adecuado y un riesgo reducido de bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional (OMS, 2016).

En la actualidad el progreso socioeconómico, como la agricultura, la industria, la vida urbana, entre otros; se considera como un avance y es atractivo para el desarrollo de los países, sin embargo, las actividades antropogénicas generadas por la industrialización moderna aumentan la emisión de químicos hacia el medio ambiente, entre los cuales se encuentran los metales pesados (Tirado., *et al*, 2015).

Cerca de un 25% de la humanidad habita en áreas donde la contaminación ambiental afecta el ecosistema; esto incluye los cuerpos de agua y el suelo, mismos que ponen en peligro la salud humana. Los efectos sobre la salud registrados por organismos especializados como el Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ASTDR) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen principalmente daños al sistema nervioso, cognitivo o reproductivo y diferentes tipos de cáncer. (Figuroa. *et al*, 2017).

En la población de San Joaquín, Querétaro, pueblo minero con alta actividad económica que

permite la explotación y extracción de los minerales se han encontrado problemas de contaminación por metales pesados, reportados en el proyecto (SIP 20080957); reflejando las concentraciones de metales pesados en muestras de suelo, sedimento y agua, con puntos evaluadores que rebasan los límites máximos permitidos por las normas mexicanas actuales.

Investigadores encontraron que la mina “La Negra”, ubicada en estado de Querétaro representa un riesgo para el medio ambiente por su alto contenido en el suelo y las plantas de As, Cd, Pb, Cu y Zn, estos altos contenidos en el suelo han hecho que las especies de plantas estudiadas se adaptaron con éxito a la presencia de metales y metaloides (Santos., *et al* 2012).

El control de la exposición a metales pesados implica monitorear los niveles presentes en diferentes muestras, la mayoría de los estudios utilizan los ecosistemas (suelo, agua y aire) como indicadores, sin embargo, las matrices biológicas como las muestras de sangre, orina, saliva, cabello, uñas, etc. pueden ayudar a la investigar directa en los humanos en la exposición de metales pesados en el cuerpo, de manera que los efectos de niveles elevados de ciertos metales pesados en el cuerpo humano y la utilidad que brindan puedan reportarse como matrices biológicas para la determinación de estos niveles (Tirado., *et al*, 2015).

JUSTIFICACIÓN

La exposición a otros factores ambientales como la contaminación del aire, los metales pesados, la exposición ocupacional y la exposición a la radiación, puede causar infertilidad o aumentar la tendencia a complicaciones del embarazo (abortos espontáneos). Estos productos químicos tóxicos también pueden tener efectos a largo plazo en el desarrollo de los niños porque tienen la capacidad de afectar el eje neuroendocrino durante el desarrollo fetal (Bala., *et al.* 2020).

En estudios con animales, la exposición a metales pesados como el Zn, Cu y Pb tiene un efecto negativo sobre los potenciales a largo plazo durante la etapa de desarrollo, ya que reduce la magnitud de potenciación y aumenta su tiempo de desintegración, así como el nivel umbral para la inducción en el hipocampo. Se ha demostrado que los efectos prenatales combinados del As, Cd y Pb en ratas expuestas a una mezcla de metales alteran la barrera hematoencefálica y provocan un déficit de memoria (Modgil, *et al.* 2014)

Investigadores han evaluado el desempeño cognitivo en la población infantil mediante diversos estudios de perspectiva independiente de forma colectiva y han encontrado una relación de déficit de entre 2 y 8 puntos en la prueba "Mental Development Index" y "Bayley" de desarrollo del infante con niveles de plomo en sangre de 10 a 15 µg/dL y posiblemente aún más bajo. En general estos déficits han sido relacionados con exposición prenatal al Pb, como se reflejó en los niveles sanguíneos tomados del cordón umbilical o de la madre en el parto o durante el embarazo. Otros estudios incluso reportan que existen reducciones de puntajes en la escala McCarthy de habilidades y afecta principalmente a niños de 4-5 años (Davis JM, 1990).

Calderón y colaboradores en el 2001 evaluaron los efectos de la exposición crónica al Pb, As y la desnutrición en el desarrollo neuropsicológico de niños mexicanos. Estos encontraron que el IQ verbal ($P < 0,01$) disminuyó con el aumento de las concentraciones del As en orina, además los sujetos exhibieron un peor desempeño en la memoria a largo plazo y la abstracción lingüística; mientras que, la exposición al Pb podría afectar su proceso de atención incluso a muy bajos niveles.

En un estudio de población China, se encontró que la exposición de mujeres embarazadas al Cd aumenta el riesgo de parto prematuro (Wang, *et al.* 2016) Los investigadores han deducido que el Zn y el Cu provocan la acumulación de ondas. El nivel bajo y moderado de la exposición gestacional al Pb da como resultado un aumento de la amplitud de las ondas A β en los niños de 7 a 10 años. De manera similar, un alto nivel de Hg y Pb en la sangre del cordón umbilical debido a la exposición prenatal afectó el procesamiento visual durante los estudios de potenciales evocados visuales en niños expuestos después de 11 años (Modgil., *et al.* 2014).

Los efectos de la toxicidad por metales pesados en el desarrollo fetal a través de la bioacumulación y su capacidad para atravesar la barrera placentaria se consideran como factores ambientales que contribuyen a la RCIU (Menai, *et al.* 2012). Uno de los posibles mecanismos es por la apoptosis ya que se observó la reducción de sincitiotrofoblasto en la placenta, generando un deterioro de las funciones placentarias, especialmente en el intercambio materno-fetal, además de un nivel más alto de caspasa-3 y un nivel más bajo de concentraciones de Bcl-2 placentaria en el grupo RCIU (El-baz., *et al.* 2005; Menai., *et al.* 2012).

La deficiencia de los elementos esenciales también se ha relacionado a la RCIU, las mujeres durante el embarazo presentaron un aumento en la proporción Cu/Zn generando mayor actividad proinflamatoria y antiinflamatoria, respectivamente en el estado intraplaquetario, de esta forma se relaciona significativa con el estado de estrés oxidativo sistémico, un fenómeno causado por concentraciones elevadas de especies reactivas de oxígeno (Bizoñ A., *et al.* 2011).

Considerando los antecedentes descritos es urgente en diversas disciplinas entre ellas la fisioterapia, profundizar en estrategias alternativas de detección además de las ya conocidas (resonancia magnética, estudios de electrofisiología, entre otros); en este caso, a través del uso de métodos cuantitativos que ofrecen laboratorios de nuestra institución que pueden resultarnos útiles al personal de salud para la detección de metales en muestras biológicas que nos orienten para un diagnóstico más puntual que tenga alcances en masas sin afectar la integridad del paciente y por

ende una terapéutica eficaz que favorezca el neurodesarrollo de grupos vulnerables como aquellos que cursan con RCIU o con otra entidad patológica (Escobar, *et al.* 2020). El estudio de dicha alternativa coadyuva además a la interacción con otras disciplinas de ciencia básica y al reconocimiento de la fisioterapia como profesional de salud que basa sus tratamientos con evidencia científica.

Aunado a esto la conformación de profesionales como un equipo multidisciplinario permite ofrecer atención integral y colaborar en la toma de decisiones de las instituciones del sistema de salud y de las entidades territoriales municipales de carácter gubernamental (Rey-Gamero, *et al.* 2013) como es bien sabido es mejor apostar a la prevención ya que se pueden retasar, minimizar o incluso evitar el proceso natural de la enfermedad con un diagnóstico precoz, asimismo requieren de una inversión reducida frente a los tratamientos por enfermedades y sobre todo cuando hay poblaciones en riesgo de discapacidad donde no solo es preocupante los costos sino que generan una necesidad de asistencia y afecta su independencia, por lo que este trabajo aporta a la fisioterapia generando soluciones proactivas a una problemática actual que incluso ya se advierte como una pandemia silenciosa por una exposición continua a los metales pesados (Rodríguez, *et al.* 2014). Reconociendo así un campo de investigación en nuestra área para advertir a las autoridades y comunidades de los riesgos de exposición a contaminantes.

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es un ensayo analítico experimental y posterior a los resultados se llevó a cabo un estudio de investigación bibliográfica de carácter observacional analítico, no experimental, retrospectivo, transversal y descriptivo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La técnica de difracción de rayos X es útil para detectar metales pesados en el cabello humano? ¿Cuál es el método analítico para la detección cuantitativa en mujeres gestantes o sus respectivos hijos diagnosticados con restricción de crecimiento intrauterino?

HIPÓTESIS

Hipótesis 1 La técnica de difracción de rayos X permite la detección de metales pesados en muestras biológicas.

Hipótesis 2 Mediante otros métodos analíticos se pueden identificar los metales pesados de forma cualitativa y cuantitativa.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar el método empleado para la detección de metales pesados en muestra biológica, asimismo reportar los métodos empleados para la detección de metales pesados en muestras biológicas obtenidas de gestantes o sus respectivos hijos con RCIU.

Objetivos Específicos

1. Determinar mediante la difracción de rayos X si se presentan metales pesados en la muestra de cabello en una persona no gestante.
2. Identificar los metales pesados que presentan una relación con RCIU a través de la recolección de la concentración de los metales pesados en sus diferentes muestras biológicas.
3. Investigar las técnicas de análisis más utilizadas en las diferentes muestras biológicas asociadas a la RCIU para la detección de metales pesados.
4. Comparar con los estudios disponibles en la literatura con relación a las concentraciones de los metales pesados entre los grupos de referencia en las mujeres gestantes y sus respectivos hijos con respecto al grupo de mujeres gestantes y sus respectivos hijos con diagnóstico de RCIU.

MATERIALES Y MUESTRAS

Fase del ensayo analítico experimental

Muestras

Se analizó el cabello donado de una joven de 16 años, con el objetivo de verificar si el método analítico era de utilidad por la disposición de dicho equipo en el laboratorio de Difracción de Rayos X. El cabello se obtuvo mediante una trenza. De dicho cabello donado se cortó muy finamente. De cada muestra se cortó de la parte más baja a la que se le llamó distal y de la parte más alta a la que se le llamó proximal.

Tamaño de muestra

Se trata de un protocolo no probabilístico, únicamente se analizó como ensayo para buscar la efectividad del método analítico por disposición del equipo.

Materiales

Tabla 4. *Materiales utilizados para el previo tratamiento de las muestras de cabello.*

Recolección	Limpieza	Calcinación	Reactivos
Tijeras de acero	Báscula semi analítica	Cápsula de porcelana	Agua destilada
Gasa tejida	Vaso precipitado 250 mL	Mufla	Acetona
Bolsas plásticas con cierre hermético	Vaso precipitado 600 mL	Mortero y pistilo de porcelana	Alcohol
	Agitador de vidrio	Tubos de ensayo de vidrio con tapa de plástico	Jabón líquido comercial Palmolive neutro 390 ml
	Agitador magnético		
	Probeta 500 mL		
	Plancha eléctrica con agitación		
	Papel filtro		
	Embudo de vidrio		
	Vaso Erlenmeyer 250 mL		
	Placas Petri		
	Espátula metálica		
	Estufa		

Equipo

Se utilizó un Difractómetro de rayos X marca Rigaku, modelo UIV con detector de alta velocidad DTeX ULTRA.

Las condiciones de operación fueron las siguientes:

Intervalo de medición: (5-80°).

Velocidad: 2 grados por minuto.

Muestreo :0.02 segundos.

Incertidumbre de medición: ± 0.017 grados.

Técnica de Difracción de rayos X

Se empleó la técnica de Difracción de Rayos X, por el método de polvos. Dicha técnica es especialmente útil para analizar muestras policristalinas basándose en la ley de Bragg,

$2d \sin \theta = n\lambda$, donde d es la distancia entre planos atómicos, θ es el ángulo de difracción y λ es la longitud de onda de la radiación utilizada, teniendo un valor de 1.54 \AA en este caso, misma que corresponde a la radiación K_{α} del cobre.

METODOLOGÍA

Fase del ensayo analítico experimental

El material usado para recolectar el cabello se desinfectó previamente con alcohol y gasas, el peso de cada muestra fue mayor a los 2,5 g, posteriormente se guardaron de forma individual en bolsas plásticas de sello hermético, cada muestra rotulada con un código encriptado para su identificación de los diferentes procesos de pretratamiento para eliminar impurezas.

Clasificación de la muestra

1. Muestra “t-azul distal” obtenida de la parte distal de la trenza, se llevó a cabo cortes con la tijera de acero de manera que quedaran uniformes y con el menor tamaño posible, se cubrió por completo el portaobjetos para ser analizado en difractor de rayos X

2. Muestra “t-azul proximal” obtenida de la parte proximal de la trenza se llevó a cabo cortes con la tijera de acero de manera que quedaran uniformes y con el menor tamaño posible, se cubrió por completo el portaobjetos para ser analizado en difractor de rayos X

Para la eliminación de polvo e impurezas, se realizó un proceso de lavado, donde se compararon dos posibles metodologías, la primera con acetona y jabón, en la segunda exclusivamente usando el jabón.

3. Muestra “t- azul jabón acetona” se cortó el cabello, hasta obtener un peso de 5,4 g para la limpieza se añadió el cabello al vaso precipitado de 600 mL y se procedió a verter 100 mL de acetona al vaso precipitado junto al cabello, colocando un imán de agitación y posteriormente se llevó el vaso precipitado al agitador magnético, se giró la perilla “stirring” hasta la cuarta revolución y se mantuvo la limpieza por 10 minutos (**Figura 7 a**), de ser necesario se incorporó el cabello que se encontraba en las paredes del vaso precipitado con el agitador de vidrio. Posteriormente con el papel filtro se recuperó el cabello, se volvió a incorporar el cabello y se agregó 100 mL de agua destilada, se repitió el mismo proceso en el agitador magnético, con una agitación continua por 10 minutos. Se volvió a recuperar el cabello con papel filtro y nuevamente se repite el proceso, pero con

una disolución de 3:1 es decir, 50 mL de jabón y 150 mL de agua destilada se realizó la agitación continua por 10 minutos y se recuperó el cabello con papel filtro. Se procedió a enjuagar con 100 mL de agua destilada por 10 minutos y nuevamente para eliminar el exceso de jabón, se procedió a repetir nuevamente el proceso con 100 mL de acetona dos veces más en el vaso precipitado junto con el cabello por 10 minutos, para recuperar el cabello se utilizó el último papel filtro.

Se guardó el cabello en una placa de Petri con el último filtro se utilizó una espátula metálica para extender el cabello por toda la superficie del filtro y se introdujo en la estufa a 40°C para secado por dos días, el peso final posterior a limpieza es de 4.6. El último paso es llevar 1,2 g en un tubo de ensayo con tapa con su código escrito para analizarlo en el laboratorio de difracción de rayos X.

4. Muestra “t-azul jabón” se cortó el cabello, hasta obtener un peso de 6,4 g, se continúa con la limpieza añadiendo el cabello al vaso precipitado de 600 mL y se procedió a verter 100 mL de agua destilada al vaso precipitado junto al cabello, colocando el imán magnético y posteriormente se llevó el vaso precipitado al agitador magnético, se giró la perilla “stirring” hasta la cuarta revolución y se mantuvo en movimiento por 10 minutos, de ser necesario se incorpora el cabello que se encontraba en las paredes del vaso precipitado con el agitador de vidrio. Posteriormente con el papel filtro se recuperó el cabello, se vuelve a incorporar el cabello y se agregó una disolución de 3:1 es decir, 50 mL de jabón y 150 mL de agua destilada se realiza la agitación continua por 10 minutos, y se repitió el mismo proceso para enjuagar el cabello únicamente se agregó 100 mL de agua destilada en el vaso precipitado y se mantuvo una agitación continua por 10 minutos. Nuevamente se repite el proceso con la disolución de 3:1 de agua destilada y jabón se realiza la agitación continua por 10 minutos.

Se procede a enjuagar con 100 mL de agua destilada por 10 minutos y nuevamente se enjuaga con 100 mL de agua destilada por 10 minutos, en dos ocasiones más se enjuaga con 100 mL de agua destilada por 2 minutos y se finaliza con el último enjuague de 100 mL de agua destilada por 10 minutos, durante la limpieza se recuperaba el cabello con el filtro de papel. Se guarda el cabello en una placa de Petri con el último filtro mediante la espátula metálica se extiende el cabello por la superficie del filtro y se introduce en la estufa a 40°C para secado por dos días, el peso final

posterior a limpieza es de 4.9 g. El último paso es llevar 1,2 g en un tubo de ensayo con tapa, su código se escribió directamente en el tubo para posteriormente analizarlo en el laboratorio de difracción de rayos X.

5. “Cenizas de t azul jabón acetona” posteriormente al tratamiento para eliminar las impurezas del cabello, se continúa con el trasvasijó de la placa de Petri a una cápsula de porcelana de la misma forma se extendió el cabello por toda la superficie con la espátula metálica y se metió a la mufla con un ciclo térmico $v X c = 10^{\circ}\text{C} - 300^{\circ}\text{C}/2\text{h}$ (**Figura 8**), se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se tomó la muestra calcinada y con el mortero de porcelana se trituró hasta tener un polvo homogéneo (**Figura 7 b**) por último, se almacenó en tubos de ensayo con tapa para trasladarlo al laboratorio de difracción de rayos X.

6. “Cenizas de t azul jabón” posteriormente al tratamiento para eliminar las impurezas del cabello, se continúa con el trasvasijó de la placa de Petri a una cápsula de porcelana de la misma forma se extendió el cabello por toda la superficie con la espátula metálica y se metió a la mufla con un ciclo térmico $v X c = 10^{\circ}\text{C} - 300^{\circ}\text{C}/2\text{h}$ (**Figura 9**) se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se tomó la muestra calcinada y con el mortero de porcelana se trituró hasta tener un polvo homogéneo, por último, se almacenó en tubos de ensayo con tapa para trasladarlo al laboratorio de difracción de rayos X.

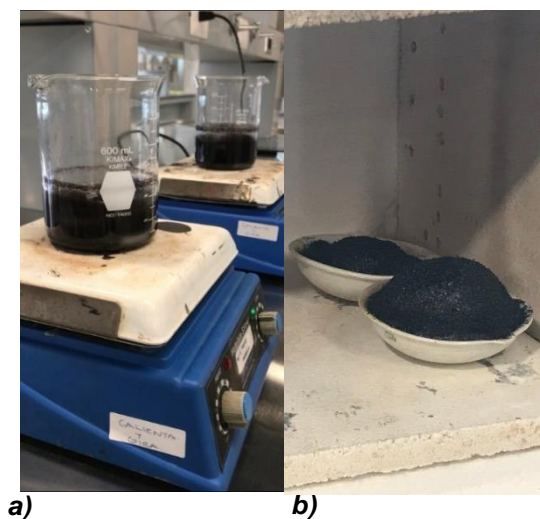


Figura 7. Fotografías realizadas en el tratamiento de limpieza del cabello previo al análisis de difracción de rayos X. **a)** Proceso de limpieza del cabello mediante agitación continua con disolución de acetona, **b)** Ceniza posterior al tratamiento para eliminar las impurezas. Autoría propia.

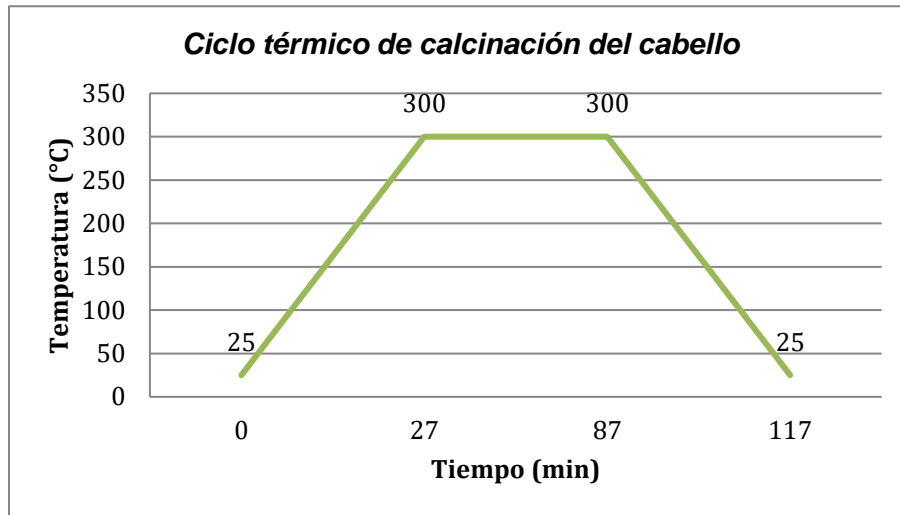


Figura 8. Representación gráfica del ciclo térmico utilizada para el proceso de calcinación del presente estudio. Autoría propia.

Posterior a la fase de investigación se optó por indagar en artículos científicos los métodos analíticos empleados por otros autores para la detección de metales pesados, asimismo enriquecer y complementar los resultados experimentales de la presente investigación en una población específica como la restricción de crecimiento intrauterino.

Fase de la revisión bibliográfica

1. Registro de búsqueda

Utilizando como recurso los lineamientos de PRISMA y siguiendo las líneas de recomendación por parte de la guía y se seleccionaron cinco bases de datos para la revisión de artículos:

Pub-Med	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Science-Direct	https://www.sciencedirect.com/
Reaxys	https://www.reaxys.com
Scopus	https://www.scopus.com
Springer-Link	https://link.springer.com

Como última fecha de revisión, se incluyó el 10 de septiembre de 2020 y se revisaron artículos publicados entre los años 2010 al 2020 con el fin de incluir los datos recientes a las investigaciones. Además, se utilizaron diferentes combinaciones en grupos de términos en la búsqueda de texto libre: heavy metals AND fetal growth restriction OR intrauterine growth restriction IN children OR pregnant OR gestation.

Se revisaron las palabras previamente mencionadas y se seleccionaron los artículos mediante resúmenes con relación al tema. Se extrajeron los datos y se descartaron aquellos datos que estaban duplicados o sin contenido apropiado. Los artículos con potencial fueron descargados y recuperados para examinar el contenido con precisión.

1.1 Criterios de elegibilidad

Los artículos ingresados para la investigación debían cumplir con estos requisitos: artículos publicados entre el 2010 al 2020, textos completos escritos en inglés, la población de gestantes y sus respectivos hijos que presenten restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) o restricción de crecimiento fetal (RCF), necesariamente especificarán los metales pesados que se analizarían, cualquier tipo de estudio clínico que fuera realizado en humanos, en los resultados se incluyeron las

concentraciones en las muestras biológicas analizadas y sus publicaciones se encontraran en revistas indexadas.

1.2 Criterios de exclusión

Los artículos fueron eliminados para la investigación bibliográfica sí los artículos se encontraban duplicados en las diferentes bases de datos, los participantes no presentasen RCIU como factor de riesgo, reportaran únicamente elementos esenciales, presentaban una antigüedad mayor a los 10 años, los estudios que no tenían el texto completo o que se encontraban en otro lenguaje que no fuera inglés.

1.3 Selección y extracción de datos

Los criterios de elegibilidad se aplicaron a los artículos completos, en la selección final los datos usando un formato estandarizado en formato de tabla, incluyendo los autores, año de publicación, tipo de estudio, número de participantes y sus características, país, especificación de la metodología, la muestra biológica y el método de análisis, confirma la entrada datos y al menos vuelva a comprobar la exactitud de los datos. Cuando Se perdió información y se estableció contacto con los autores para obtener datos.

RESULTADOS

Fase del ensayo analítico experimental

Los resultados obtenidos en la fase experimental se desglosan a partir de los difractogramas obtenidos a partir de las muestras que se describieron en la metodología previa, son resultados preliminares y se espera continuar en el futuro para evaluar a los niños del área de neurodesarrollo.

En la **Figura 9** se observa el primer difractograma corresponde al cabello sin un tratamiento térmico, únicamente se llevó a cabo la limpieza para eliminar agentes extraños, como el polvo o impurezas, únicamente se despuso con las tijeras como se describió anteriormente. El patrón superior de color azul es la porción distal recolectada de la trenza y el patrón inferior de color negro pertenece a la porción proximal de la trenza. Se observa que la porción distal de cabello contaba con mayores picos en la lectura representan la estructura de la queratina sin presencia de metales pesados. En donde el patrón de difracción muestra la curva característica de la queratina en ambas curvas, en donde se puede observar dos picos característicos correspondientes a $2\theta = 10$ y 25° , respectivamente, así como se pueden observar otros picos que son el resultado de la posible contaminación de la muestra con el carbono residual de las otras muestras de cabello que fueron calcinadas o de proveniente de algún agente externo del cabello.

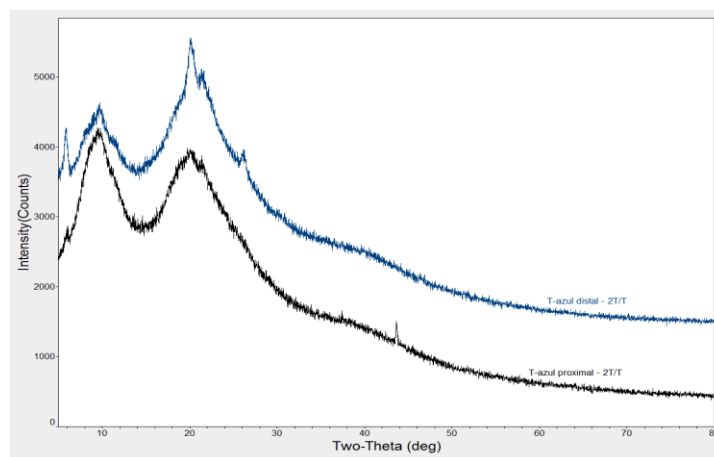


Figura 9. Difractograma de la porción proximal y distal del cabello. En la figura se observa el espectro de difracción donde el plano Y es la intensidad y el plano Z se refiere a los ángulos tomados. Autoría propia.

En la **Figura 10** se observa segundo difractograma corresponde a las dos versiones de limpieza, el patrón superior de color rosado se utilizó la metodología de limpieza con jabón y acetona, a diferencia del patrón inferior el color negro únicamente se realizó con jabón, se puede revisar en la parte superior la metodología de limpieza que se llevó a cabo. Por otro lado, se observa el patrón de difracción de la queratina con mayor definición con respecto al difractograma de la **Figura 9**, mostrada previamente; esto se atribuye debido a la limpieza que se llevó a cabo, mostrando amorficidad de la muestra en la **Figura 10** sin pesquisar metales pesados.

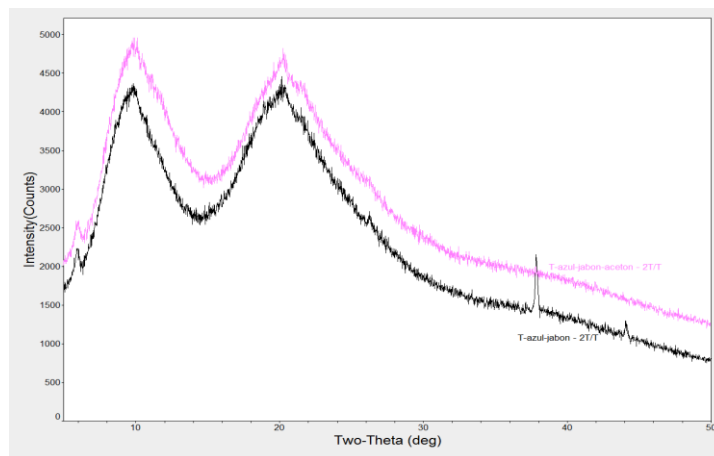


Figura 10. Difractograma de los métodos de limpieza. En la figura se observa el espectro de difracción donde el plano Y es la intensidad y el plano Z se refiere a los ángulos tomados. Autoría propia

El tercer difractograma **Figura 11** representa las muestras calcinadas, en este patrón no se observa diferencia con respecto a los patrones de difracción de las Figuras 9 y 10, mostrando un patrón amorfo de la muestra de cabello, correlacionándolo con el patrón de queratina, el cual es amorfo, así como al evaluar las trazas de las muestras calcinadas se observan picos de carbono residual a $2\theta = 38^\circ$ y 44° , respectivamente. El cambio de patrón de difracción observado en el ensanchamiento en los picos se le atribuye a la temperatura del tratamiento térmico, ya que hubo rompimiento de enlaces entre el carbono y el hidrógeno de la queratina quedando únicamente carbono, tal como se observa el patrón de difracción, mostrando el carbono, sin presencia de metales pesados.

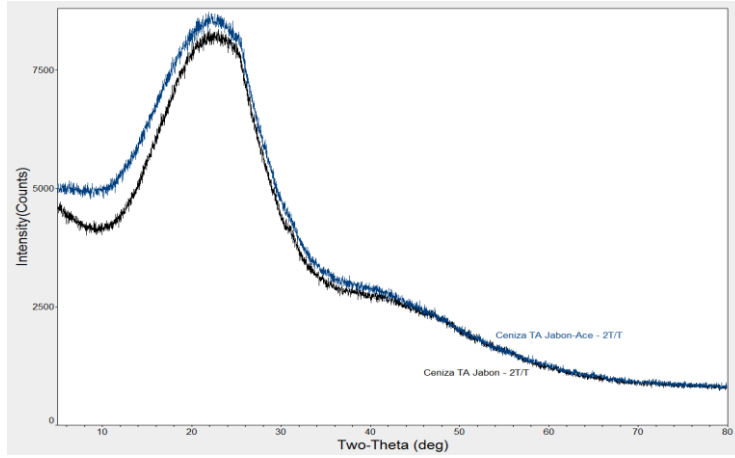


Figura 11. *Difractograma de las muestras calcinadas.* En la figura se observa el espectro de difracción donde el plano Y es la intensidad y el plano Z se refiere a los ángulos tomados. Autoría propia.

Fase de la revisión bibliográfica

1. Selección de los estudios

En la **Figura 12** se observa en detalle el proceso de selección de los artículos analizados en el presente estudio. El trabajo consistió en la exploración de diferentes bases de datos siguiendo los criterios de búsqueda previamente descritos, los artículos que se obtuvieron fueron un total de 532 publicaciones, específicamente, 268 procedentes de la base de datos Springer-Link, 193 obtenidos de Science-Direct, 48 de la base PubMed, 16 por parte de Reaxys y finalmente 7 provenientes de la base de datos Scopus.

Posterior a la búsqueda inicial se realizó un tamizaje de los artículos recopilados aplicando los criterios de inclusión y exclusión anteriormente definidos, como filtro respecto de los títulos y resúmenes de cada publicación. Únicamente se encontraron 39 artículos potenciales, de los cuales 11 artículos se descartaron debido a que eran artículos duplicados. Se rescataron 28 artículos potenciales y se llevó a cabo la lectura completa de cada artículo, como resultado de esto, se excluyeron 18 estudios, ya que no se consideraron adecuados al no cumplir los criterios de elegibilidad, cabe mencionar que en su mayoría los artículos rechazados no se relacionaban con la restricción de crecimiento intrauterino o la metodología con la que contaban era incompleta. Por lo tanto, al final del proceso únicamente 10 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad estipulados anteriormente para su inclusión.

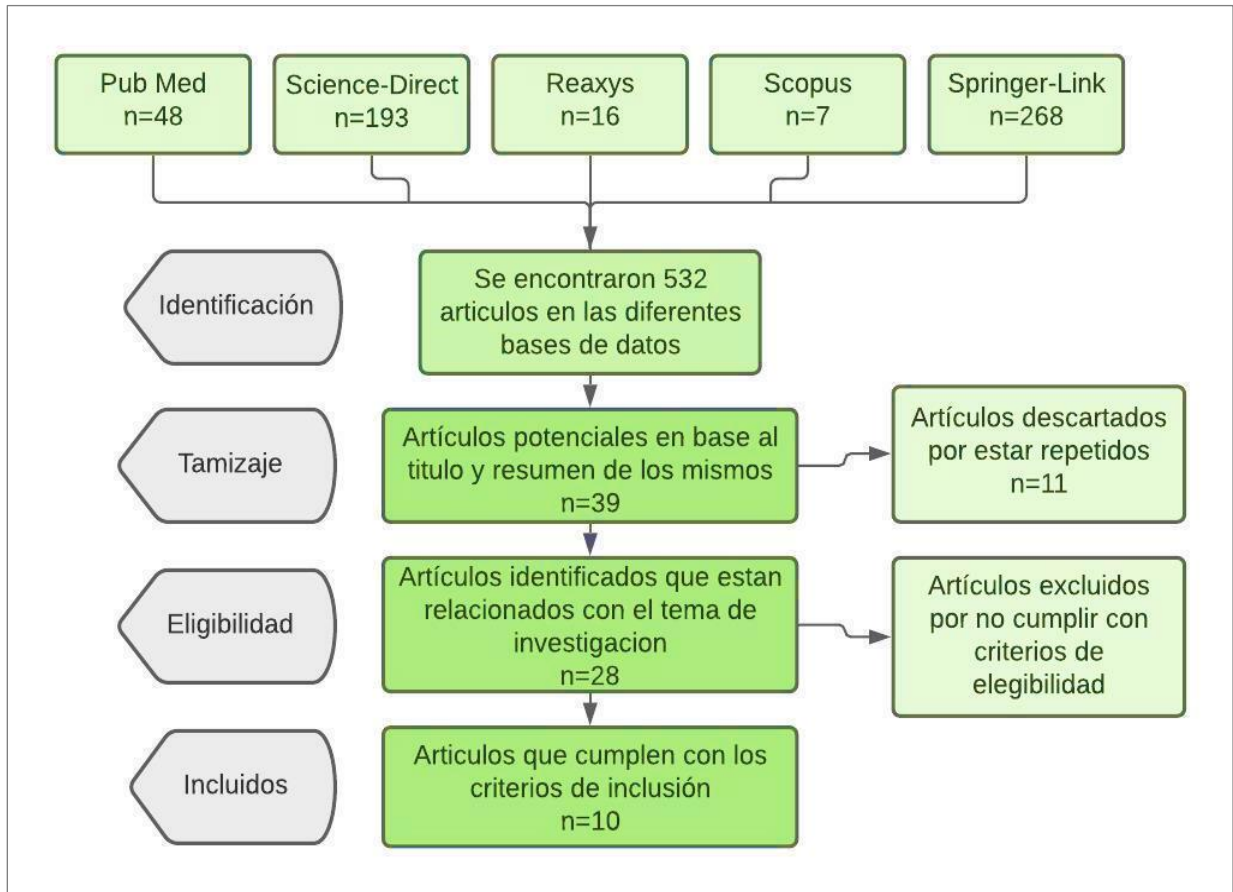


Figura 13. Diagrama de flujo de selección de los artículos. Se observa de manera gráfica y resumida el proceso de selección de los artículos que se incluyeron en la investigación. Autoría propia.

2. Síntesis de la información y características de los resultados

Se realizó una recopilación y clasificación mediante el Software Microsoft Excel con los datos más relevantes de cada artículo para la presente investigación, principalmente se extrajo información relacionada a la asociación entre metales pesados y la RCIU.

Se recaudo y describió los datos más importantes y relevantes para, a continuación, en la **Tabla 5** se observa el autor, año, el diseño de estudio, la descripción de los sujetos analizados, a partir de que muestra biológica se llevó a cabo cada investigación, el método analítico, el metal pesado que ocuparon en los diferentes artículos y los resultados más relevantes para la investigación. Se encontró que la espectrometría es el método con mayor frecuencia empleado y concretamente la absorción atómica en horno de grafito (GFAAS) se repitió en más artículos.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos (El-Baz., *et al.* 2015; Poniedziałek., *et al.* 2017; Everson., *et al.* 2017; Menai., *et al.* 2012; Shen., *et al.* 2015; Ozdamar., *et al.* 2014; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E., Bizoń A. 2014; Bizoń A., *et al.* 2011; Sabrá, S., *et al.* 2017). Autoría propia.

Publicación	Diseño de estudio	Sujetos de estudio	Matriz de estudio	Método	Metal pesado	Resultados de interés
El-Baz., <i>et al.</i> 2015	Estudio de casos y controles anidado.	40 mujeres sanas como grupo de referencia y 60 mujeres gestantes con RCIU.	Sangre.	Espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES).	As, Cd, Pb	Presentó niveles significativamente más altos de metales pesados y caspasa-3 y niveles más bajos de Bcl-2 placentario en el grupo RCIU.
Poniedziałek., <i>et al.</i> 2017	Estudio de casos y controles.	El grupo 1 se dividió según su gravedad Estadio I PEG severa. Estadio II Insuficiencia placentaria grave. Estadio III RCIU con deterioro fetal avanzado. Estadio IV RCIU con alta sospecha de acidosis fetal y alto riesgo de	Sangre.	Espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES).	Ca, Cu, Mg, Na, K, P, Zn	El grupo RCIU se caracterizó por el contenido más bajo de Ca, Mg y Zn, y la relación Ca / P (<1.0).

		muerte fetal (n = 35). Grupo 2 de referencia con mujeres embarazada (n = 25) y grupo 3 no embarazada (n = 25).				
Everson., <i>et al.</i> 2017	Estudio de cohortes.	(n = 173) Grupo de referencia (n = 143), PEG (n=22) y RCIU (n = 8).	Uñas de los pies de la madre.	Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS)	Cd, Se	Se observó una clara asociación inversa entre las concentraciones de Se materno y la RCIU. La asociación entre Cd y RCIU no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, las razones de probabilidad variaron entre 1,45 y 1,95, asociadas con un aumento de un IQR en log (Cd).
Menai., <i>et al.</i> 2012	Estudio de cohorte.	901 mujeres embarazadas. El número de sujetos necesarios para el presente estudio se basó en una tasa de prevalencia del 10% de RCIU (n=67).	Sangre materna y en cordón umbilical.	Espectrometría de absorción atómica electrotermica	Cd y Pb	Los efectos del tabaquismo durante el embarazo y las concentraciones de Cd en sangre materna fueron comparables para FGR (OR 1,89; IC del 95%: 1,00-3,58 y OR = 1,41; 95%). % IC: 1,00-1,99, respectivamente).
Shen., <i>et al.</i> 2015	Estudio de cohorte prospectivo.	Se recolectaron 1568 casos de mujeres embarazadas chinas en áreas remotas. Grupo control (n = 973) aborto espontáneo (n = 58), parto prematuro (n = 39), hipertensión gestacional (n = 79), desprendimiento de placenta (n = 101) y RCIU (n = 25).	Sangre materna.	Espectrometría de absorción atómica de cinco canales	Ca, Zn, Cu y Fe	El grupo de RCIU presentó cobre, zinc, calcio y hierro séricos fueron significativamente menores (p <0.05).
Ozdama r., <i>et al.</i> 2014	Estudio transversal retrospectivo	Grupo control (n= 74) y un grupo de resultados obstétricos adversos (n= 43) parto prematuro (n = 13), hipertensión gestacional (n = 11), diabetes mellitus gestacional (n = 11), RCIU (n = 8), macrosomía fetal (n = 10) y mortinatos (n =	Líquido amniótico.	Espectrofotómetro de absorción atómica Analyst 800.	Zn	La comparación entre los grupos no mostró diferencias significativas en términos de resultados de Zn entre el grupo 1 y 2 (p = 0,879).

		4).				
Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015	Estudio prospectivo.	109 mujeres de referencia (n=50), mujeres embarazadas no fumadoras que padecían RCIU (n=28) y mujeres embarazadas fumadoras que padecían RCIU (n=31).	Sangre del cordón umbilical .	Espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GFAAS).	Cd, Pb	En ambos grupos de RCIU se encontró correlación positiva entre la concentración de Cd y la AC (circunferencia abdominal). La correlación entre la concentración de Cd y el diámetro del cordón umbilical fue negativa.
Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2014	Estudio prospectivo.	109 mujeres cuyos embarazos variaba de 23 a 40 semanas. De las cuales son mujeres fumadoras con RCIU (n = 31), mujeres con RCIU idiopático (n = 28) y controles sanos (n = 50).	Sangre materna y sangre del cordón umbilical fetal.	Espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GFAAS).	Cd	La correlación entre la concentración de Cd en sangre materna en el grupo fumador y los flujos umbilicales es estadísticamente significativa y fuerte en el asa libre e insignificante en la unión del cordón umbilical. Mientras que en la correlación entre la concentración de Cd en la sangre fetal y los flujos umbilicales es significativa tanto en el asa libre como en la unión del cordón umbilical.
Bizoń A., et al. 2011	Estudio de casos y controles.	Grupo A 40 casos en el embarazo con RCIU y 35 casos en el grupo de control. Grupo B 30 casos en el embarazo con RCIU y 25 casos en el grupo control. El grupo C consistió en 30 casos en el embarazo con RCIU y 25 casos en el grupo de control.	Sangre materna. Grupo A: sangre del primer día de ingreso al hospital Grupo B: sangre post trabajo de parto. Grupo C: sangre del cordón umbilical post parto.	Espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GFAAS) (1). Espectrometría de absorción atómica de llama (FAAS) (2).	Cu, Zn, Cd y Pb	Correlación positiva entre el peso al nacer y la edad gestacional al momento del parto en la sangre de mujeres embarazadas con RCIU. Además, se demostró una alta correlación positiva entre el número de cigarrillos fumados por las mujeres y el nivel de Cd, así como el nivel de cotinina. Encontraron una correlación negativos para los niveles de cotinina y GSH así como Cu / Zn.
Sabrá, S., et al. 2017	Estudio de casos y controles.	178 parejas de madres e hijos los cuales dividieron en adecuado para la edad gestacional (AGA) (n= 96) RCIU(n=4), PEG (n=33).	Sangre materna al ingreso al hospital y posterior al parto.	Espectrometría de masas de campo de sector de plasma acoplado inductivamente (ICP-SFMS).	Cd, Hg, As, Pb, Zn	El nivel sérico materno de Cd (p <0,001) fue mayor en los PEG en comparación con AGA. El nivel sérico fetal de Cd (p <0,001) aumentó en PEG en comparación con AGA. El nivel sérico fetal de Hg (p <0.05) mostró un aumento en PEG en comparación con RCIU y AGA.

3. Riesgo de sesgo entre los estudios

Para realizar la evaluación de sesgo se implementó como herramienta MINORS (Methodological index for non-randomized studies), el cual consiste en 12 ítems, siendo los primeros ocho específicamente para estudios no comparativos; los restantes ítems para los estudios comparativos. Así se aplican los principios de la medicina basada en la evidencia para evaluar la calidad de los datos publicados, la descripción de los ítems se puede consultar en el **Anexo 4** (Surg., *et al.* 2003).

El ítem en la investigación que presentó mayor riesgo de sesgo dentro de los estudios fue la toma de datos de manera no prospectiva, la mayoría de los estudios por ser diseños de casos y controles (Menai., *et al.* 2012; Ozdamar., *et al.* 2014; Shen., *et al.* 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2014; Bizoń A., *et al.* 2011; El-Baz., *et al.* 2015; Poniedziałek., *et al.* 2017). También en dos estudios no se especificaron los objetivos claramente a la luz de la literatura, pero por el título e introducción se entiende el objetivo, lo cual perjudicó su calificación en otros ítems como el 4, 5 y 6 (El-Baz., *et al.* 2015; Poniedziałek., *et al.* 2017).

Tabla 6. Riesgo de sesgo dentro de los estudios. Se realizó la evaluación del sesgo individual de los artículos con la herramienta MINORS (Surg., *et al.* 2003). Autoría propia

Publicación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
El-Baz., <i>et al.</i> 2015	Y	G	G	Y	Y	Y	G	Y	G	G	G	G
Poniedzialek., <i>et al.</i> 2017	Y	G	G	Y	Y	Y	G	Y	G	G	G	G
Everson., <i>et al.</i> 2017	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
Menai., <i>et al.</i> 2012	G	G	G	G	G	Y	G	R	G	G	G	G
Shen., <i>et al.</i> 2015	G	G	G	G	G	G	G	Y	G	G	Y	G
Ozdamar., <i>et al.</i> 2014	G	G	Y	G	G	G	G	R	G	G	G	G
Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015	G	G	G	G	G	G	G	Y	G	G	G	G
Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2014	G	G	G	G	G	G	G	Y	G	G	G	G
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	G	G	G	G	G	G	G	Y	G	G	G	G
Sabrá, S., <i>et al.</i> 2017	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G

1. Un objetivo claramente establecido.
2. Especifican la muestra de pacientes
3. Recolección prospectiva de datos
4. Puntos finales apropiados para el objetivo del estudio
5. Evaluación no cegada del punto final del estudio
6. Período de seguimiento apropiado para el objetivo del estudio
7. Pérdida durante el seguimiento de menos del 5%
8. Cálculo prospectivo del tamaño del estudio
9. Un grupo de control adecuado
10. Grupos contemporáneos
11. Equivalencia de referencia de los grupos
12. Análisis estadísticos adecuados

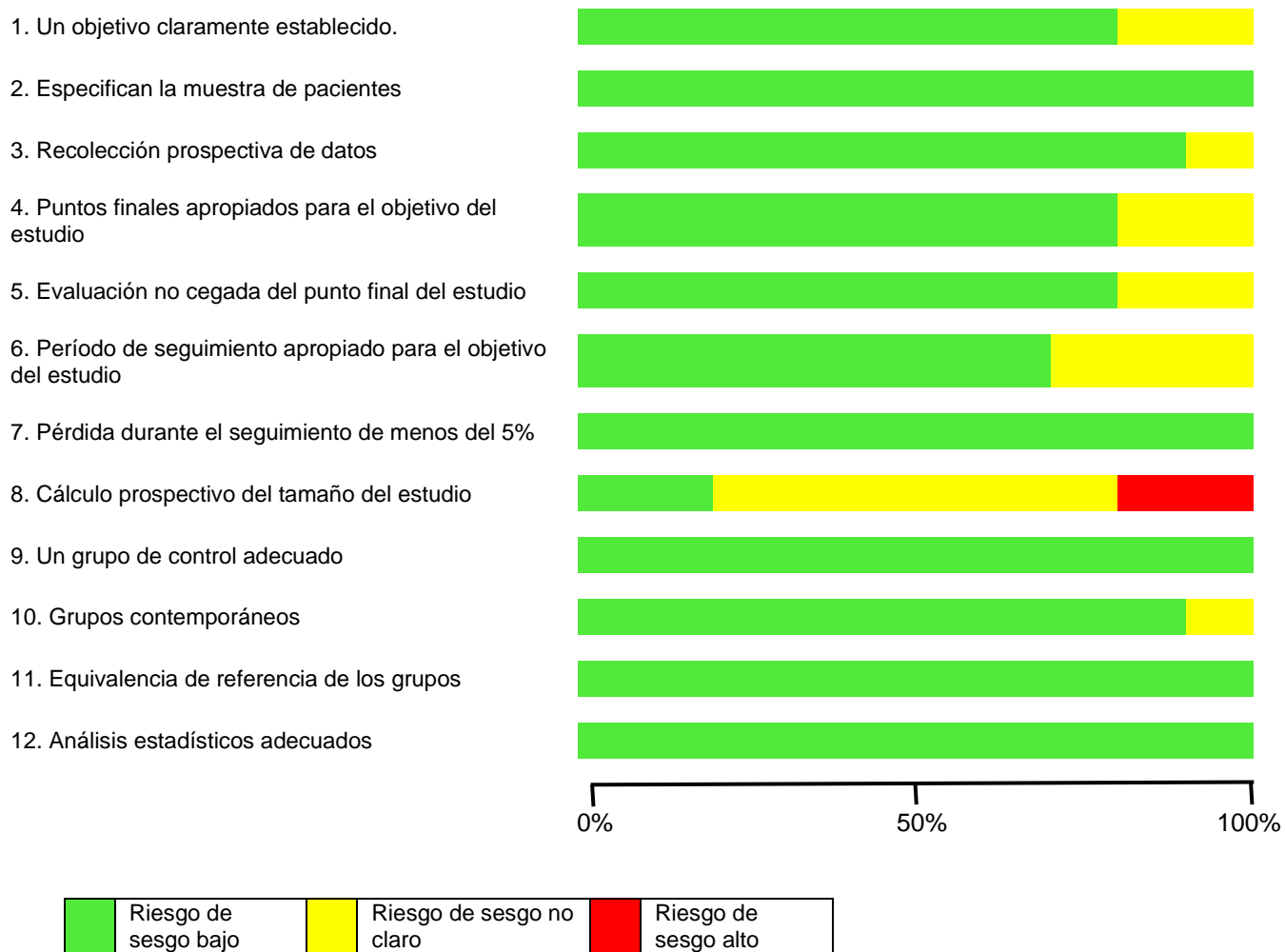


Figura 14. Riesgo de sesgo dentro de los estudios. Se realizó la evaluación del sesgo individual de los artículos con la herramienta MINORS (Surg, et al. 2003). Autoría propia

4. Metales pesados analizados en los artículos

Los metales pesados se representaron en la **Figura 15** con el objetivo de determinar los metales pesados que se estudiaron de forma recurrente en las diversas publicaciones y se asocian a la RCIU.

El cadmio fue el principal metal pesado estudiado por siete autores, secundariamente el zinc se analizó en cinco publicaciones, plomo y el cobre fueron analizados por tres autores respectivamente, el arsénico se evaluó únicamente dos veces, y tanto el mercurio como el selenio fueron exclusivamente analizados en una ocasión. Los metales pesados que presentaban una asociación a la RCIU obtenían concentraciones mayores de Cd, mientras que Zn presentaba una disminución de estas, con una diferencia significativa entre los grupos controles

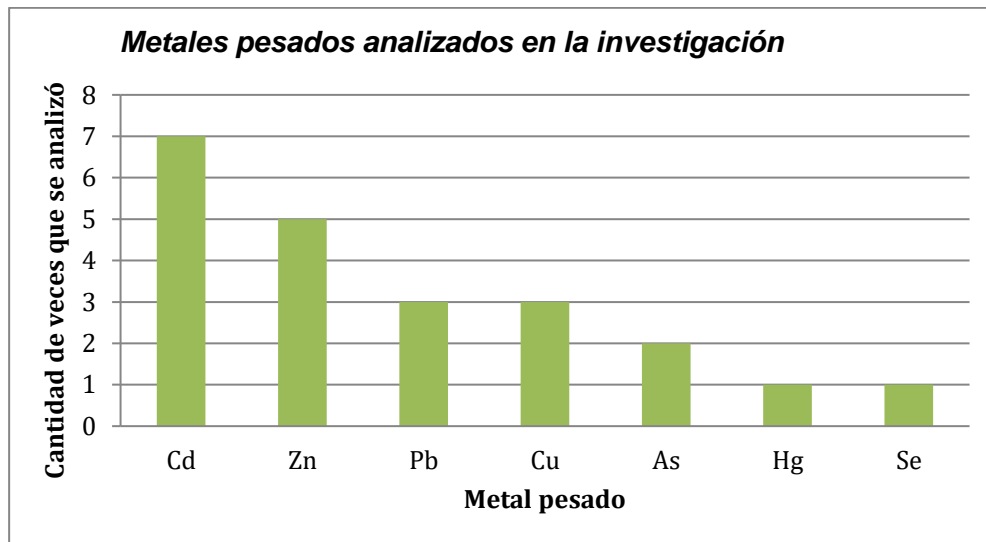


Figura 15. Se observan los metales analizados por los diferentes artículos que se incluyeron en la investigación. (Cd) cadmio; (Zn) zinc; (Pb) plomo; (Cu) cobre; (As) arsénico; (Hg) mercurio; (Se) selenio. Autoría propia, referencia: (El-Baz., *et al.* 2015; Poniedziałek., *et al.* 2017; Everson., *et al.* 2017; Menai., *et al.* 2012; Shen., *et al.* 2015; Ozdamar., *et al.* 2014; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E., Bizoń A. 2014; Bizoń A., *et al.* 2011; Sabrá, S., *et al.* 2017). Autoría propia.

5. Frecuencia de las muestras biológicas

El tipo de muestra biológicas nos permite conocer específicamente cuáles han sido las matrices utilizadas en la última década de investigación para detectar la bioacumulación de metales pesados de manera directa en humanos, ya que los estudios en suelos, agua o plantas no definen los efectos adversos potenciales y las consecuencias para la salud.

Como se observa en la **Figura 16** la sangre es la matriz biológica que con mayor frecuencia se utilizó en los estudios, se debe considerar que la mayoría de los artículos realizaron sus análisis en las mujeres embarazadas y no en el recién nacido con RCIU. En algunos de los artículos se consideraron muestras biológicas que señalan de manera indirecta los niveles de metales pesados en las madres y los neonatos, como el cordón umbilical, la placenta y el líquido amniótico. Únicamente el cabello fue analizado en los neonatos para determinar el arsénico y las uñas fueron obtenidas de los pies de las madres, determinando las concentraciones de cadmio y selenio.

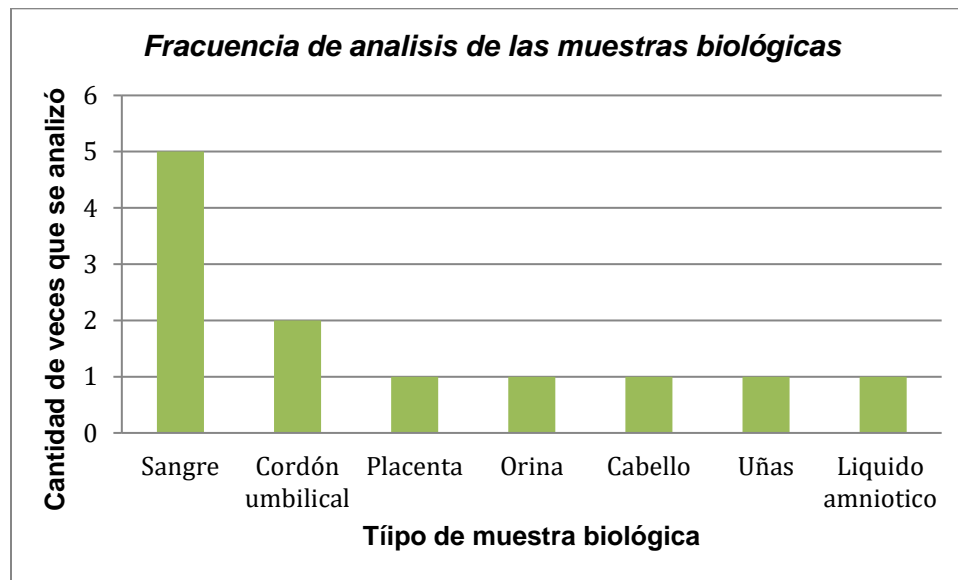


Figura 16. En el gráfico se observa que la muestra biológica más utilizada es la sangre, pero se debe de considerar que la mayoría de los artículos utilizaron como muestra la sangre materna durante el embarazo, referencia: (El-Baz., *et al.* 2015; Poniedziałek., *et al.* 2017; Everson., *et al.* 2017; Menai., *et al.* 2012; Shen., *et al.* 2015; Ozdamar., *et al.* 2014; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E., Bizoń A. 2014; Bizoń A., *et al.* 2011; Sabrá, S., *et al.* 2017. Autoría propia.

6. Comparación de las concentraciones entre el grupo control y grupo de gestantes con RCIU.

En la **Tabla 7** se representan los grupos de madres, se dividió las concentraciones de los grupos controles (blanco) y las concentraciones medidas en el grupo de madres que sus hijos presentaban RCIU (gris) descritas por las diferentes publicaciones, se ordenaron según la matriz que emplearon los investigadores en esta población.

Para resumir los parámetros se tomó el valor menor y el mayor de los resultados arrojados por cada autor en sus respectivas publicaciones, para consultar los parámetros individuales de cada publicación, el lector puede consultar el **Anexo 1**.

Tabla 7. Comparación de las concentraciones entre el grupo control y grupo de gestantes con RCIU.

Matriz	Metal es pesados	Único valor	Menor	Mayor
Orina Control	Cd	7,72 ± 5,80 µg/g		
	As	23,522 ± 8,146 µg/dL		
Orina RCIU	Cd	13,74 ± 6,6 µg/g		
	As	33,495 ± 10,544 µg/dL		
Sangre Control	Cd		0,024 ± 0,013 µg/dL	1,12 ± 0,88 µg/dL
	Hg	0,85 µg/dL		
	Pb		1,058 ± 1,216 µg/dL	22,2 ± 9,89 µg/dL
	As	1,9 µg/dL		
	Zn		39,5 µg/dL	1181 µg/dL
	Cu		24 ± 5 µg/dL	231 ± 33 µg/dL
Sangre RCIU	Cd		0,05 µg/dL	0,13 µg/dL
	Hg	0,7 µg/dL		
	Pb		1,2 ± 0,415 µg/dL	41,52 ± 11,03 µg/dL
	As	1,5 µg/dL		
	Zn		26 ± 13 µg/dL	935 µg/dL
	Cu		17 ± 7 µg/dL	228 ± 60 µg/dL
Uñas control	Cd	0,0084 µg/g		
	Se	0,965 µg/g		
Uñas	Cd	0,015 µg/g		

RCIU	Se	0,972 µg/g	
------	----	------------	--

La presente tabla resume las concentraciones obtenidas por los autores en sus respectivas publicaciones, estas fueron clasificadas según la matriz biológica de estudio y el metal pesado analizado, los datos presentados fueron transformados a la unidad de medida µg/dL, a excepción de las unidades representadas en masa/masa, con el objetivo de facilitar su comparación. Autoría propia, referencia (El-Baz., *et al.* 2015; Poniedziałek., *et al.* 2017; Everson., *et al.* 2017; Menai., *et al.* 2012; Shen., *et al.* 2015; Ozdamar., *et al.* 2014; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E., Bizoń A. 2014; Bizoń A., *et al.* 2011; Sabrá, S., *et al.* 2017).

7. Comparación de las concentraciones entre el grupo control y grupo de niños con RCIU

La **Tabla 8** se muestra las concentraciones que se midieron en el grupo de referencia de los niños de referencia y los parámetros de las concentraciones de los niños que presentaban RCIU en las dos publicaciones que se estudiaron, se observa que las concentraciones medidas, los autores emplearon únicamente dos muestras biológicas la sangre y el cabello.

Tabla 8. Concentraciones en las muestras biológicas de los niños grupo control y niños con RCIU

Matriz	Metales pesados	Único valor
Cabello Control	As	2,30 ± 1,72 µg/g
Cabello RCIU	As	4,16 ± 2,12 µg/g
Sangre Control	Cd	0,04 µg/dL
	Hg	0,7 µg/dL
	Pb	3,9 µg/dL
	As	1,3 µg/dL
	Zn	1518 µg/dL
Sangre RCIU	Cd	1,4 µg/dL
	Hg	0,7 µg/dL
	Pb	4,3 µg/dL
	As	1,9 µg/dL
	Zn	935 µg/dL

La presente tabla resume las concentraciones obtenidas por los autores en sus respectivas publicaciones. Estos datos no se modificaron debido a que los resultados se arrojaron en medida de µg/dL o masa/masa. Autoría propia. Referencia El-Baz., *et al.* 2015; Sabra, S., *et al.* 2017).

8. Concentraciones en las muestras biológicas consideradas duales entre grupos controles y grupo de gestantes con sus respectivos hijos con RCIU

En la **Tabla 9** se observa las matrices que corresponden de manera indirecta a las madres y los niños realizadas durante el embarazo como grupo de referencia y se compara de la misma muestra biológicas en las madres y los niños durante el embarazo diagnosticados con RCIU, se analizaron mediante las muestras en el cordón umbilical, placenta y líquido amniótico.

Para resumir los parámetros se tomó el valor menor y el mayor de los resultados arrojados por cada autor en sus respectivas publicaciones, para consultar los parámetros individuales de cada publicación, el lector puede consultar el **Anexo 3**.

Tabla 9. Concentraciones en las muestras biológicas consideradas duales entre gestantes y niños en los grupos controles

Matriz	Metales pesados	Único valor	Menor	Mayor
Cordón umbilical control	Pb		0,912 ± 0,206 µg/dL	0,942 ± 0,187 µg/dL
	Cd		0,001 µg/dL	0,055 µg/dL
	Cu	42 ± 28 µg/dL		
	Zn	96 ± 22 µg/dL		
Cordón umbilical RCIU	Pb		1,086 ± 0,49 µg/dL	1,259 ± 0,34 µg/dL
	Cd		0,002 ± 0,002 µg/dL	0,177 µg/dL
	Cu	41 ± 19 µg/dL		
	Zn	92 ± 18 µg/dL		
Placenta control	Cd	0,005 µg/dL		
	Hg	0,008 µg/dL		
	Pb	0,005 µg/dL		
	As	0,007 µg/dL		
	Zn	8,4 ± 1,7 µg/dL		
Placenta RCIU	Cd	0,004 µg/dL		
	Hg	0,008 µg/dL		
	Pb	0,005 µg/dL		

	As	0,008 µg/dL	
	Zn	8,5 ± 1,7 µg/dL	
Líquido amniótico control	Zn	39,5 µg/dL	
Líquido amniótico RCIU	Zn	42,50 µg/dL	

La presente tabla resume las concentraciones obtenidas por los autores en sus respectivas publicaciones, estas fueron clasificadas según la matriz biológica de estudio y el metal pesado analizado, los datos presentados fueron transformados a la unidad de medida µg/dL, a excepción de las unidades representadas en masa/masa, con el objetivo de facilitar su comparación. Autoría propia, referencia: (Menai., et al. 2012; Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015; Milnerowicz-Nabzdyk E., Bizoń A. 2014; Bizoń A., *et al.* 2011; Sabra, S., et al. 2017).

DISCUSIÓN

Fase del ensayo analítico experimental

Como se puede observar, los difractogramas muestran un patrón típico de la queratina según lo reportado en artículos de investigación. Los picos se atribuyen a la característica de las bandas D y G de estos materiales de carbono (Wenjing Qian, et al. 2014). El patrón general se presume según los autores Xianpan Ye, *et al* son como consecuencia de la estructura de la hoja β de la queratina las cuales aparecieron en $2\theta = 9^\circ$ y 19° . Lo que indica un aumento en el número de la estructura de la hoja β (Xianpan Ye, *et al.* 2014).

Los resultados no fueron concluyentes, debido a que en ninguna muestra se observó fases cristalinas específicas para los elementos de interés, es decir no se encontró trazas de metal pasado en el cabello. Por lo que es necesario calibrar el método de difracción, para observar cual es límite de detección y si este se encuentra dentro del rango que presentaría la población o considerar la espectroscopía como método analítico para futuras investigaciones.

Fase de la revisión bibliográfica

Es importante considerar la diversidad geográfica en la procedencia de los distintos artículos analizados, puesto que los 10 artículos seleccionados fueron realizados en diferentes partes del mundo, siendo el continente europeo la región preponderante, 7 de ellos se realizaron en Europa y 4 de estos fueron elaborados en Polonia, lo que en particular llama la atención debido al interés de estos países en estudiar la relación entre contaminación por metales pesados y la asociación a la RCIU.

A nivel mundial hay cuatro países que destacan por generar los mayores aportes de contaminación; China (33,3%), Estados Unidos (13,4%), India (6,8%) y Rusia (4,7%), emitiendo un 55% de las emisiones totales de CO₂ a nivel global. Por otra parte, a nivel local, México aporta un 1,2% CO₂ mundial y se ubica en el puesto número 13 en la lista de las naciones que generan mayor contaminación (Solís, 2021); sin embargo, el nivel de polución que producen estos países no es

proporcional al nivel de contaminación que se mantiene presente en sus respectivos territorios, hay datos analizados por entidades acreditadas como IQAir-AirVisual que ayudan a evaluar y monitorear la calidad del aire mediante los niveles de partículas pequeñas en el aire con un diámetro de 2,5 micrómetros (PM_{2.5}), dichos datos reflejan que los países cuyos territorios se encuentran más contaminados a nivel mundial son; Bangladesh, Pakistán, India y Afganistán, respectivamente en ese orden y México se ubica en el lugar número 33 en la lista de los países con mayor contaminación ambiental (AirVisual, 2018).

Lo anterior refiere que, aunque México no se encuentra entre los primeros puestos del ranking, si presenta niveles preocupantes y en la actualidad, aun cuando poco a poco se genera conciencia y compromiso por parte de las naciones en favor de políticas de protección medioambiental, estas son insuficientes y se sigue dependiendo de formas de energías no renovables, muchas veces acompañadas de un mal manejo de los residuos.

Asimismo, la contaminación cambia la biodiversidad, reduciendo la materia orgánica contenida en el suelo y su capacidad de actuar como filtro. Generando reacciones en cadena como la contaminación de agua almacenadas en el suelo o el agua subterránea, lo que provoca desequilibrio de nutrientes. Los contaminantes comunes del suelo incluyen a los metales pesados, contaminantes orgánicos persistentes, contaminantes emergentes como productos farmacéuticos y productos para el cuidado personal, por citar un ejemplo, China ha clasificado el 16% de todo el territorio y el 19% del suelo agrícola como suelo contaminado (FAO, 2018).

En México desde el 2004 al 2014 los volúmenes de residuos peligrosos correspondieron a los residuos sólidos generando 968.067 toneladas, el 44,1% del total estos residuos incluyen el mantenimiento automotriz, asbesto, telas, pieles, metales pesados, tortas de filtrado y otros. (Semarnat., 2015).

Existe evidencia que sugiere que el indicador PM_{2.5} puede estar asociado con PEG, en Estados Unidos las probabilidades de presentar bajo peso al nacer en sujetos a término aumentaron aproximadamente un 5% debido a la exposición a contaminación ambiental con altos valores de PM_{2.5} (Wilhelm, M. *et al.* 2012) y en este país también se estudió la exposición modificando la magnitud

de las estimaciones del efecto de $PM_{2.5}$ encontrando efectos adversos durante el parto, en particular para el peso al nacer entre los partos a término y para los PEG (Hyder, A. *et al.* 2014).

Para ejemplificar la importancia que juegan los niveles de contaminación, se explica el siguiente estudio, el cual analizó la diferencia entre la contaminación ambiental de una ciudad control y en una ciudad con un área de reciclaje de desechos electrónicos (la más grande del mundo) durante el desarmado de los equipos electrónicos los metales pesados son liberados al aire, el agua y el suelo. Los sujetos del estudio fueron 99 mujeres embarazadas expuestas al vivir en Guiyu, la ciudad con la mayor área de desechos electrónicos del mundo y un grupo de referencia de 86 mujeres sanas viviendo en una ciudad en la costa al sureste de China. Los resultados del artículo demostraron que el grupo expuesto presentó niveles significativamente más altos de Pb y Cd placentarios ($p < 0,01$), además los neonatos del grupo expuesto a contaminantes presentaron una disminución de 205,05 g de peso ($p < 0.01$), y una menor longitud corporal ($p < 0.01$) respecto del grupo control (Xu, L., *et al.* 2016).

Otro aspecto importante es el objetivo que cada artículo tenía una población de estudio diferente, en las publicaciones evaluadas muy pocos investigadores realizaron sus estudios directamente en los niños con RCIU, ya que la mayoría fueron realizadas con las mujeres gestantes. Cabe destacar que los datos de la mayoría de los estudios que se generaron a partir de diferentes muestras biológicas (orina, sangre, cordón umbilical, placenta, uñas, cabello y líquido amniótico) por lo que aumentó la cantidad de datos, por ende, en algunos casos se presentaron un único valor en los resultados.

Se debe tomar en cuenta también el inconveniente de comparar los resultados dado que los métodos analíticos son distintos, incluso existe variación por los equipos de medición (repetibilidad) y en variación debida a los operarios (reproducibilidad) (Portuondo., Y. Portuondo., J. 2010). Además de todas las variaciones esperables como la calibración del equipo, el límite de medición, errores de medición, etc., por ejemplo, en la presente investigación únicamente 4 de los 10 artículos estudiados describen los límites de detección de sus análisis, mientras que la desviación estándar de sus datos solo fue detallada en 6 de las publicaciones.

La concentración de Zn en líquido amniótico no difirió significativamente entre el grupo control y el grupo de RCIU, mientras que los niveles de MMP-9 en líquido amniótico fueron más bajos en comparación con el grupo control, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($p = 0.052$) pero los valores se encontraban cerca del límite, por ello los autores explican la necesidad de estudios con series más grandes (Ozdamar., *et al.* 2014). Los valores del contenido de Zn en otro artículo si disminuyeron significativamente en los grupos de RCIU ya que se encontraban dos veces más bajo a diferencia de las mujeres embarazadas sin complicaciones, además aumentó la proporción Cu / Zn en madres en embarazo con RCIU, lo que aboga por la necesidad de estudiar el equilibrio redox de las plaquetas y su papel en esta enfermedad (Poniedziałek., *et al.* 2017). En otro estudio el Zn presentó niveles séricos fetales mayores en los niños adecuados para edad gestacional con una diferencia significativa ($p < 0,001$) (Sabrá, S., *et al.* 2017). Incluso otros elementos esenciales en el grupo de RCIU presentaron niveles significativamente más bajos como el Cu, Zn, Ca y Fe en comparación al grupo control. (Shen., *et al.* 2015).

Otro factor para contemplar es la diversidad de objetivos planteados por los investigadores, por ejemplo, algunos autores optaron por investigar la situación de las madres con relación al consumo del tabaco, y estos encontraron que el tabaquismo durante el embarazo y las concentraciones de Cd en sangre materna tuvieron efectos en la reducción significativa de la dosis-respuesta en el peso al nacer con una diferencia significativa ($p=0,001$) en grupo de madres fumadoras. Esta asociación no se observó en el grupo control, además se observó que el grupo de RCIU con una población de 67 (7,5%) casos con un peso medio al nacer de $2542 \pm 415g$. La frecuencia de RCIU se estimó en 11,2% en mujeres que fumaron durante el embarazo contra a 6,5% en no fumadoras, percibiendo una diferencia significativa ($p = 0,04$). (Menai., *et al.* 2012).

Asimismo, los investigadores encontraron diferencias morfológicas entre los grupos, los hallazgos en este estudio indican un diámetro menor en el cordón umbilical en el grupo de RCIU respecto del grupo control. Se encontró una fuerte correlación positiva entre la concentración de cotinina, mientras que el Cd manifestó una correlación inversa entre la concentración de cotinina y

el percentil de peso al nacer, por lo que la exposición al humo del tabaco es un factor inhibidor del crecimiento y desarrollo fetal. (Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2015).

Como se vio en la **Tabla 13**, el nivel sérico materno de Cd ($p < 0,001$) e inclusive el Hg ($p < 0,05$) representaron un valor mayor con diferencia estadísticamente significativa en el grupo PEG en comparación a los grupos control, la investigación presentada por Sabrá, *et al.* 2017 encontró una correlación positiva entre los niveles de Cd y Zn en los tres tipos de muestras biológicas dispuestas en su investigación; sangre materna, sangre fetal y placenta en Cd (r de Spearman = 0,4; $n = 178$; $p < 0,001$). Y su análisis de regresión lineal, describe que el OR de nacer RCIU fue de 200 ($p < 0,05$, IC del 95% (2,5-1719)) con un aumento del nivel sérico fetal de Cd en 5,3 ug/dL, en comparación con el grupo PEG.

Sin embargo, las asociaciones entre Cd y RCIU no fueron estadísticamente significativas, por Everson *et al.*, 2017 pero incluso los autores describen que se pueden deber al limitado poder estadístico (tamaño de muestra relativamente pequeño $n=173$), sin embargo, el Cd y también el Se durante el embarazo se asoció en la distribución de los factores TNF de forma significativa con el tamaño al nacer por edad gestacional (valor de $p = 0,00016$). Estas variaciones en la expresión placentaria de los genes de TNF se involucran en la señalización apoptótica, los patrones también se asociaron con el tamaño al nacer, lo que refleja que pueden alterar el equilibrio REDOX

En otro estudio de metales pesados en la placenta encontraron niveles significativamente más altos de metales pesados, caspasa-3 y niveles más bajos de Bcl-2 placentario en el grupo RCIU. Los niveles de metales pesados se correlacionaron positivamente con la caspasa-3 mientras que se correlacionaron negativamente (excepto cadmio) con los niveles de Bcl-2 (Mona., *et al.* 2015).

En la presente investigación se encontraron insuficientes valores de referencia para considerar los parámetros “normales” por instituciones de salud, los informes por la WHO se tomaron como referencia para comprar los metales pesados encontrados con respecto al grupo de RCIU. Si bien estos informes mencionan el nivel al que los metales son tóxicos, es cuando hay una toxicidad grave.

Las concentraciones mínimas de referencia en sangre medidos actualmente se encuentran probablemente en el rango de 10 a 30 $\mu\text{g/L}$. Niveles de plomo en sangre de 10 $\mu\text{g/dL}$ han sido asociados con toxicidad en el cerebro en desarrollo y en el sistema nervioso de niños (WHO, 2001). En el artículo que midió el Pb en los niños se encontró inferior a este parámetro con un valor de 4,3 $\mu\text{g/dL}$, no obstante, el grupo de referencia en el mismo estudio presentó un menor parámetro con un valor de 3,9 $\mu\text{g/dL}$. El nivel de cadmio en sangre suele ser inferior a 0,5 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ (WHO, 2010), en este rango se encuentra el grupo control con un valor 0,04 $\mu\text{g/dL}$. Sin embargo, en el grupo de niños con RCIU aumenta potencialmente a 1,4 $\mu\text{g/dL}$.

Si tomamos en cuenta que de los 10 artículos con los que se trabajó el método el más frecuente fue la espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GFAAS), al prestar atención al origen de estas publicación se denota que los 3 artículos que hicieron uso de dicho método se repiten en todos los casos los dos autores principales y los respectivos departamentos de investigación, por lo cual podemos tener la duda razonable si la aplicación de dicho método realmente fue por su idoneidad analítica o meramente por la disponibilidad de equipos y materiales. Para considerar que método analítico es más conveniente utilizar, desde un punto meramente teórico. En primer lugar se debe definir qué elemento químico se analizará en el respectivo estudio, así como los rangos de concentración con los que se plantea trabajar, se debe tomar en cuenta la población de estudio debido a que los recién nacidos no se les puede extraer grandes volúmenes de algunas muestra biológica como de sangre, orina, es conveniente optar por un método no invasivo como lo es el cabello, además tener presente que las cantidades de metales pesados se encuentran en mínimas concentraciones en el organismo por lo que es conveniente utilizar un método analítico donde el límite de detección sea reducido, es decir un método sensible.

Tabla 14. Características de los métodos analíticos

Características	ICP-OES	ICP-MS	GFAAS	FAAS
Límites de detección	Muy buena para la mayoría de los elementos	Excelente para la mayoría de los elementos	Excelente para algunos elementos	Muy bueno para algunos elementos
Rendimiento de la muestra	1-60 elemento/min	Todos los elementos en <1 min	3-4 min por elemento	10-15 segundos por elemento
Gama dinámica	10 ⁶	10 ¹⁰	10 ²	10 ³
Precisión - a corto plazo - a largo plazo	0.1-2% <1-5%	0.5-2% 2-4%	0.5-5% 1-10%	2 haces 1-2% 1 haz <10%
Interferencias - Espectral - Químico (matriz) - Físico (matriz)	- Muchos - Muy pocos - Muy pocos	- Pocos - Algunos - Algunos	- Muy pocos - Demasiados - Muy pocos	- Muy pocos - Muchos- - Algunos
Disueltos en solución	0-20%	0.1-0.4%	>20%	0.5-5%
Elementos aplicables a	73	82	50+	68+
Volúmenes de muestra requeridos	Mediana	Pequeña	Muy pequeña	Grande
Análisis semicuantitativo	Si	Si	Si	No
Análisis isotópico	No	Si	No	No
Facilidad de uso	Fácil	Moderadamente fácil	Moderadamente fácil	Muy fácil
Desarrollo de métodos	Moderadamente fácil	Difícil	Difícil	Fácil
Operación desatendida	Si	Si	Si	No
Costos de capital	Alto	Muy alto	Mediano-alto	Bajo
Costo por análisis	Alto	Alto	Mediano	Bajo
Costo por análisis elemental	Mediano-bajo	Mediano	Alto	Mediano-bajo

Tomado de Thermo Elementa. 2001 AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis.

Es de necesario seguir indagando respecto de los elementos neurotóxico como si bien los metales pesados como el Cd y Zn presentaron asociaciones respecto a la investigación, se puede seguir indagando respecto al As, Se, Pb y Hg. Por lo que nuestro método analítico deseado debe ser sensible para estos elementos, en la **Tabla 15** se puede consultar los límites de detección para los metales pesados analizados por los distintos artículos, además se requiere un método que permita analizar muestras biológicas de origen humano, como lo son la sangre, orina, cabello, entre otros, dependiendo del caso, idealmente requiriendo pequeños volúmenes de muestra y de preferencia sin complejos procesos de pretratamiento. Si proyectamos esto como un proceso de tamizaje para la población es de utilidad que se trate de un método que permita resultados rápidos y con una facilidad de uso.

Tabla 15. *Límites de detección de las técnicas de análisis elemental*

Elemento	ICP-OES (ppb)	ICP-MS (ppb)	GFAAS (ppb)	FAAS (ppb)
Cd	0.1-1	0.01-0.1	0.02	1.5
Hg	1.2 -9	1-10	18	145
Pb	1-14	0.01-0.1	0.04	10
As	2-12	1-10	0.33	300
Zn	0.8	0.01-0.1	-	1500
Se	5-20	1-100	0.65	500

Tomado de Thermo Elementa. 2001 AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis.

Al examinar dichas características que presentaban los métodos analíticos y tomando en cuenta la población y muestra de estudio, recomiendo la espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) debido a que es el método analítico con mayor aplicabilidad de elementos, es excelente en los límites de detección para los metales pesados, el rendimiento de muestra es menor a un minuto, es preciso, requiere ser disuelto en pocas concentraciones (0.1-0.4) y necesita una muestra biológica pequeña.

CONCLUSIÓN

El método de DRX permitió conocer las composiciones químicas del cabello de una persona no gestante, así como observar el patrón de la queratina, sin embargo, no se obtuvieron parámetros de las trazas de metales pesados, pero se observaron diferentes comportamientos en los difractogramas dependiendo de su pretratamiento por lo que es necesario para asegurar la calidad analítica para continuar con la investigación al calibrar la muestra de cabello y determinar el límite de detección para cada elemento que se desea analizar, posteriormente analizar a las gestantes o niños con RCIU para observar si presentan niveles elevados, es recomendable cambiar de método analítico para asegurar que la trazas de metales se puedan cuantificar mediante la espectroscopia.

La presente investigación es la recaudación actual de la información, sin embargo se sugiere continuar con esta, con el fin de analizar si los metales pesados al exponerse durante la gestación aumentan los factores de riesgo para daño neurológico y estimar la cantidad mínima de exposición, la frecuencia estimada de la exposición y la cantidad de consumo de un metal para producir un efecto potencialmente tóxico que genera riesgos durante el embarazo, sin embargo con los datos proporcionados en la presente investigación no se puede establecer la causalidad sobre la base de la evidencia proporcionada.

En la actualidad todavía se desconoce el real impacto y la cantidad de personas que podrían verse afectadas por esta problemática, de igual manera, se está haciendo conciencia en la población con respecto a la contaminación y los efectos del consumismo, debido a que se ha generado un fuerte impacto en el medio ambiente ampliando la posibilidad de la exposición a metales pesados a largo plazo, particularmente a poblaciones esencialmente vulnerables, lo que es un problema serio en la salud pública, tanto en el presente como en sus potenciales consecuencias futuras.

Con respecto al procedimiento que cada publicación recopiló los datos, en algunos se realizó de manera retrospectiva (debido a que la mayoría eran estudios de casos y controles). En otros no se encontró claridad en la forma estadística en cómo se calculó el tamaño de muestra y en algunos los grupos de comparación arrojaron diferencias significativas.

Los estudios no presentan una heterogeneidad con respecto a la población, muestra biológica o la metodología empleada para evaluar la exposición a los metales pesados, las publicaciones pesquisarón la exposición en orina, sangre, cordón umbilical, placenta, uñas, cabello y líquido amniótico, lo que genera pocos datos estadísticos para realizar una comparación a la exposición para un metal pesado específico, por dicho motivo se redujeron la cantidad de datos en las concentraciones y los metales pesados que presenta cierta afinidad por bioacumularse en ciertas matrices específicas por ello las concentraciones presentan diferencias entre las muestras, incluso en esta investigación se realizó la transformación a la unidad de medida $\mu\text{g/dL}$, a excepción de las unidades representadas en masa/masa, con el objetivo que el lector realizará una lectura de los datos sin dificultad.

La mayoría de los estudios no explicaban el origen o fuente de contaminación para que las madres presentaran una exposición a los metales pesados, únicamente algunas publicaciones relacionan el tabaquismo en las mujeres embarazadas, sin embargo, el tabaco contiene más de 7.000 componentes y es un factor de riesgo conocido por afectar el flujo sanguíneo y fetal el cual puede provocar una hipoxia fetal.

Los metales con mayor frecuencia estudiaron fueron el Cd y Zn, dentro de las mismas investigaciones estos elementos fueron los que encontraron diferencias estadísticamente significativas con un aumento de los niveles de Cd y una disminución de Zn en el grupo de RCIU, en comparación a los grupos controles esto se debe a las interacciones sinérgicas que se generan en el organismo. Con respecto al método analítico de los artículos seleccionados, el análisis con mayor frecuencia fue la espectrometría; en específico la absorción atómica en horno de grafito (GFAAS), sin embargo, los principales autores y departamentos de investigación se repetían en las tres publicaciones lo que genera incertidumbre si es por la disponibilidad del equipo o por ser conveniente como método analítico.

Sería un error aseverar que tanto las muestras biológicas, como los métodos analíticos elegidos por los autores son considerados con mayor efectividad para analizar las concentraciones de metales pesados, porque dejaríamos algo básico de lado como la disponibilidad que presentaba

cada investigación, considerar que no todos los equipos están disponibles y siempre se opta por la reducción de costos para cada procedimiento de análisis.

También las muestras biológicas presentan variables importantes, por ejemplo, la disponibilidad de la muestra en un momento específico del estudio (como son las muestras producto del embarazo), además se debe considerar que el personal esté calificado para la obtención de forma adecuada, considerar el transporte, el almacenamiento y el pretratamiento. El sujeto de estudio es un punto importante debido a la necesidad obtener pequeños volúmenes de muestra biológica en caso de ser un recién nacido o niño.

Las investigaciones podrían ser de utilidad para realizar un pesquizaje temprano, mediante métodos no invasivos para detectar bioacumulación de los diferentes metales pesados en poblaciones de riesgo como son las mujeres embarazadas y niños, sobre todo es conveniente realizar los estudios en ciudades como Querétaro que históricamente ha realizado actividades mineras y presenta una industrialización pujante, con la finalidad de conocer las medidas de riesgo y cómo los profesionales de salud podemos prevenir desde nuestras diferentes áreas de forma precoz y en mejorar el desarrollo de los niños y disminuir consecuencias por la toxicidad.

Quiero hacer énfasis en la importancia de los controles en las mujeres embarazadas porque de esta forma se optaría por la prevención, ya que aún no hay ningún padecimiento, así se disminuyen los costos, además de atenuar las consecuencias, como en la presente investigación donde se observó la sangre de gestantes como principal bioindicador, de tal manera que sería conveniente la ejecución de tamizajes en mujeres que buscan la maternidad o al inicio de la gestación en áreas contaminadas. Además, los fisioterapeutas al estar en constante contacto con los pacientes y observar la evolución del neurodesarrollo tenemos que estar atentos a los síntomas y señales que manifiesten los niños, por leves que parezcan, porque los metales pesados porque podemos presentar una toxicidad en cualquier momento de la vida.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones que se presentaron esta investigación, está relacionada directamente con los riesgos de sesgo entre cada publicación que son desde las variables (edad, sexo, región, etc.) incluyendo la selección de muestra biológica, el pretratamiento, incluso la interpretación que cada investigador describe en sus resultados pudo presentar errores individuales y por consiguiente los resultados de esta investigación estar comprometida.

Se aprecia un pequeño tamaño en la muestra de la investigación, únicamente 10 artículos contaban con los criterios de inclusión, las diferentes metodologías usadas en los trabajos incluidos presentaban diferencias: como el tipo de muestra biológica evaluada por cada publicación (sangre, orina, cabello, uñas, placenta, cordón umbilical y líquido amniótico), además de la diferencia en el método analítico empleado para detectar la cantidad de metales pesados.

Para investigaciones futuras se debería realizar un protocolo y posteriormente validar el método específico para cada muestra biológica, inicialmente con grupos de referencia sanos, con el objetivo que los niveles de metales pesados no cambien en unidad de medida y se cree una heterogeneidad en las metodologías, así estandarizar los procedimientos.

Inicialmente estaba planeado llevar a cabo el análisis de muestras de tejidos de gestantes, sin embargo, dada la situación sanitaria por SARS CoV-2, fue necesario interrumpir el objetivo inicial y considerarlo como propuesta, tomando como muestra el tejido de una persona no gestante con el fin de continuar con el proyecto presencialmente cuando la situación sanitaria mejore.

PERSPECTIVAS A FUTURO

El presente estudio se realiza bajo la premisa y sustento de la asociación de metales pesados con la restricción de crecimiento intrauterino, la bioacumulación de los elementos se genera desde la gestación por lo que considero prudente motivar a la realización de un protocolo establecido y posteriormente validarlo, considerando no solo implementar a la restricción de crecimiento intrauterino agregaría otros factores de riesgo para daño neurológico y lo implementa como un tamizaje preventivo en las mujeres que desean la maternidad o durante la gestación y en casos de que los neonatos presentaron complicaciones durante el parto.

1. Se debe considerar la escasa información realizada por fuentes confiables que se presentan en la actualidad sobre el tema, es de suma importancia fomentar la investigación asociada a los metales pesados y las interacciones que puede presentar durante el embarazo o en los recién nacidos, es necesario estimar las concentraciones en la población mexicana, debido a que no hay datos de las contracciones con una norma durante el embarazo en dicha población, menos aún con complicaciones durante la gestación.

2. A nivel clínico la muestra sanguínea es ampliamente utilizada, es considerada el Gold Standard para diversos exámenes médicos, además en la presente investigación aportó mayor cantidad de datos en mujeres gestantes, sin embargo, debemos considerar a las muestras menos invasivas como alternativa de estudio para los recién nacidos, utilizando como matriz biológica sus uñas o cabello. Al observar las concentraciones de los metales pesados, dependiendo del químico en cuestión, se podrían asociar dependiendo del elemento con factores de riesgo durante el embarazo, los cuales podrían desencadenar neurotoxicidad en los recién nacidos.

3. Indagar si en las instituciones del sistema de salud público cuentan con algún método analítico que utiliza los principios de la presente investigación, con el fin de adaptarlos para la detección de metales pesados o bien la posibilidad de adquirirlo, de esta forma tener acceso a una prueba de tamizaje accesible a la población mexicana, ya que generaría un aporte importante al pesquisar futuros problemas para daño neurológico en niños, debido a la realidad actual donde las enfermedades neurológicas requieren constante cuidados, altos costos, impide la independencia de

las actividades de la vida diaria y la rehabilitación no es asequible por todos, por ello es mejor optar por la profilaxis, para evitar los tratamientos a largo plazo.

REFERENCIAS

- Agricultura, F. O. (2018). *La contaminación de los suelos está contaminando nuestro futuro*. Roma.
- Aicardi J, B. M., & 210-39., p. (s.f.).
- AirVisual, G. e. (2018). *Informe Mundial de la Calidad del Aire*.
- Aldroobi, K. S. (2013). Determination of Arsenic and Mercury level in Scalp Hair from a Selected Population in Penang, Malaysia using XRF Technique. *Radiation Physics and Chemistry*.
- Al-Saleh, I. S. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int J Hyg Environ Health.*, 79-101.
- Amador, A. B. (2014). *Programa de Gestión para Mejorar la Calidad del Aire de la Zona Metropolitana de Querétaro: San Juan del Río 2014:2023*. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. SECRETARÍA DE DESARROLLO SUSTENTABLE.
- Amanda Marie Blackmore, N. B. (2016). Prevalence of symptoms associated with respiratory illness in children and young people with cerebral palsy. *DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY*, 780-781.
- Amaya, E. G. (2013). Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environ Res.*, 63–70.
- Apaza, J. H. (2015). Flujo sanguíneo uterino en el embarazo. *Revista Peruana de Ginecología y ObstetriciaRevista* , 61(2), 127-134.
- Arriola-Ortiz, C. V.-M.-L. (2007). Factores de riesgo asociados a retraso en el crecimiento intrauterino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 45(1), 5-12.
- Baschat, A. (2004). Pathophysiology of Fetal Growth Restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. *OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY*, 59(8), 617-627.
- Bilan N, P. B. (2013). The Role of Chest Physiotherapy in Prevention of Postextubation Atelectasis in Pediatric Patients with Neuromuscular Diseases. *Iran J Child Neurol*. 21-24.
- Bizón, A. M.-N. (2011). Changes in pro/antioxidant balance in smoking and non-smoking pregnant women with intrauterine growth restriction. *Reproductive Toxicology*, 360–367.

- Blakemore LJ, T. P. (2017). Zinc as a Neuromodulator in the Central Nervous System with a Focus on the Olfactory Bulb. *Front Cell Neurosci*, 297.
- Blanco, V. (2017). Tesis "Participación del óxido nítrico en la neurogénesis causada por la administración subaguda de zinc durante un proceso hipóxico-isquémico cerebral en rata". BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA, Bioquímica y Biología Molecular, Puebla, México.
- Briozzo, L. C. (2013). Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas y la pobreza. *Horizonte Médico*, 13(4), 45-53.
- Buscio, V. Á.-B. (2009). DETERMINACIÓN DE METALES PESADOS EN TEJIDOS MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON ATOMIZACIÓN ELECTROTÉRMICA. *Boletín Intexter del Instituto de Investigación Textil y de Cooperación Industrial*, 135.
- Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Heal* [Internet]. 2012 Dec 20,11(1):42.
- Caldero, J. N. (2001). Exposure to Arsenic and Lead and Neuropsychological Development in Mexican Children. *Environ Res*, 69-76.
- Calleja-Pérezb, A. F.-J. (2002). La parálisis cerebral infantil desde la atención primaria. *Med Integral*, 148-58.
- Carrión, V. D. (2019). Revisión sistemática de las tesis relacionadas con la determinación de metales pesados en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2008-2018. *Universidad Nacional Mayor de San Marcos Universidad del Perú. Decana de América Facultad de Farmacia y Bioquímica*.
- Chandravanshi, L. G. (2018). Developmental Neurotoxicity of Arsenic: Involvement of Oxidative Stress and Mitochondrial Functions. *Biol Trace Elem Res*, 186, 185–198.
- CHOI, W. Y. (1988). ZINC NEUROTOXICITY IN CORTICAL CELL CULTURE. *Printed in Great Britain*, 67-79.

- Ciesielski T, W. J. (2012). Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environ Health Perspect*, 120(5), 758-763.
- Clarkson, T. M. (2003). The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*, 1731–1737.
- Covarrubias, S. P. (2017). CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR METALES PESADOS EN MÉXICO: PROBLEMÁTICA Y ESTRATEGIAS DE FITORREMEDIACIÓN. *Int. Contam. Ambie.* 33, 7(21).
- Cueto, S. (2013). Desarrollo de metodologías de cuantificación de compuestos orgánicos basados en dilución isotópica en línea de carbono-13 y espectrometría de masas. *Tesis (Doctorado en Análisis Químico, Bioquímico y Estructural Avanzado)*.
- Davis JM, O. D. (1990). The Comparative Developmental Neurotoxicity of Lead in Humans and Animals I. *Neurotoxicol Teratol.*, 12(3), 215-229.
- El-Baz, M. E.-D.-N. (2015). Environmental factors and apoptotic indices in patients with intrauterine growth retardation: A nested case-control study. *Environmental toxicology and pharmacology*, 589–596.
- Esteban-Vasallo, M. A.-A.-G. (2012). Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review.v. *Environ Health Perspect.*, 1369-1377.
- Escobar-Cabello, M. y.-P. (2020). Reflexión epistemológica en estudiantes de post título en fisioterapia/kinesiología según el modelo función-disfunción. 80-99.
- Everson, E. K. (2017). Maternal exposure to selenium and cadmium, fetal growth, and placental expression of steroidogenic and apoptotic genes. *Research*, 158, 233-244.
- Feoktistova, L. C. (2018). El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. *MediSur*, 16(4), 579-587.
- Ferrer, A. (2003). Intoxicación por metales. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26, 141-153.
- Figueras, F. C. (2018). Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, S790-S802.

- Figuerola, R. C. (2017). Condición socioeconómica, patrones de alimentación y exposición a metales pesados en mujeres en edad fértil de Cali, Colombia. *Biomédica*, 41-52.
- Fitzgerald DA, F. J. (2009). Assessing and managing lung disease and sleep disordered breathing in children with CP. *Paediatr Respir*, 18–24.
- Frederickson, C. J. (2005). The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 449-462.
- Gallardo, J. M. (2018). Propuesta clínica para el diagnóstico, la clasificación, el seguimiento y el manejo de la restricción del crecimiento intrauterino de origen placentario. *Perinatol Reprod Hum*, 1-11.
- Gallegos, W. V. (2012). ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON LLAMA Y SU APLICACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE PLOMO Y CONTROL DE PRODUCTOS COSMÉTICOS. *LA GRANJA, Revista de ciencias de la vida.*, 1-8.
- Garza, A. V. (2006). Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit* 12(3), RA57-RA65.
- Gil, F. H.-G. (2011). Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. *Science of The Total Environment*, 409(6), 1172-1180.
- Grashow, R. Z. (2014). Toenail metal concentration as a biomarker of occupational welding fume exposure. *Journal of occupational and environmental hygiene.*, 397–405.
- Gutiérrez-González, E. G.-E.-B.-B. (2019). Toenails as biomarker of exposure to essential trace metals: A review. *Environ Res.*, 108787.
- Haber, S. H. (1993). LA INDUSTRIALIZACIÓN DE MÉXICO: HISTORIOGRAFÍA Y ANÁLISIS. *Historia de México*, 649-688.
- He, K. (2011). Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. *Eur J Clin Invest.*, 1-8.
- Hernández-Silva, G. G.-M.-V.-T. (2012). Presencia del Hg total en una relación suelo-planta-atmósfera al sur de la Sierra Gorda de Querétaro, México. *Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 11-16].

- Hyder, A. L. (2014). PM2.5 exposure and birth outcomes: use of satellite- and monitor-based data. *Epidemiology*, 58-67.
- Hye Young Lee, Y. J. (2014). The effect of feedback respiratory training on pulmonary function of children with cerebral palsy: a randomized controlled preliminary report. *CLINICAL REHABILITATION*, 965.
- Ignacio Sánchez, F. P. (2007). *Enfoque clínico de las enfermedades respiratorias del niño*. Chile: Universidad Católica De Chile.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2020). *Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)*. Obtenido de <http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/queret/>.
- Iyengar. G., R. A. (2001). Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 2: essential minor, trace and other (non-essential) elements inhuman placenta. *Sci Total Environ.*, 207-219.
- Jacobsson B, A. K. (2008). Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case–control study. *BJOG*, 1250–1255.
- Jiménez Heinert, M. E. (2020). Plasma acoplado inductivamente en espectroscopia de emisión óptica (ICP-OES). . (S. d. Conocimiento, Ed.) *RECIMUNDO*, 4-12.
- Kalinowski, M. W. (1983). Concentration and subcellular localization of zinc in the hippocampal formation, cerebellum, and whole brain during the postnatal development of the rat. *Acta Histochem*, 33-40.
- Kesavan, K. D. (2019). Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am*, 403-423.
- Khalili, F. H. (2019). Health Risk Assessment of Dermal Exposure to Heavy Metals Content of Chemical Hair Dyes. *Iran J Public Health*, 48(5), 902-911.
- Kippler M, H. A. (2010). Accumulation of cadmium inhuman placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol Lett*, 162–8.

- Kosik-Bogacka, D. Ł.-A. (2018). Concentrations of mercury (Hg) and selenium (Se) in afterbirth and their relations with various factors. *Environ Geochem Health.*, 1683-1695.
- Lacunza, R. Á. (2018). Restricción de crecimiento fetal y factores angiogénicos: un nuevo horizonte. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), 353-358.
- Lafuente A, M. N.-L. (2000). Pubertal and postpubertal cadmium exposure differentially affects the hypothalamic-pituitary-testicular axis function in the rat. *Food Chem Toxicol*, 913–23.
- Liang, G. P. (2017). Assessment of Typical Heavy Metals in Human Hair of Different Age Groups and Foodstuffs in Beijing, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Londoño-Franco, L. L.-M.-G. (2016). Los riesgos de los metales pesados en la salud humana y animal. *Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 14(2), 145-153.
- Lopez, J. (2000). Biomarcadores moleculares de estrés oxidativo y contaminación ambiental. *Toxicología*, 12-18.
- Mancera-Rodríguez, N. Á.-L. (2006). ESTADO DEL CONOCIMIENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE MERCURIO Y OTROS METALES PESADOS EN PECES DULCEACUÍCOLAS DE COLOMBIA. *Acta Biológica Colombiana*, 3-23.
- Mancilla, Ó. O. (2012). Metales pesados totales y arsénico en el agua para riego de Puebla y Veracruz, México. *Internacional de Contaminación Ambiental*, 28(1), 39-48.
- Maret, W. (2016). The Metals in the Biological Periodic System of the Elements: Concepts and Conjectures Elements: Concepts and Conjectures. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Mari, G. H. (2007). Staging of Intrauterine Growth-Restricted Fetuses. *American Institute of Ultrasound in Medicine*, 1469–1477.
- Martin Bax, M. G. (14 July 2005). Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Developmental Medicine and Child Neurology*, pp. 571-576.

- Menai, M. H. (2012). Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother–child cohort study. *Reproductive Toxicology*, 34, 622-627.
- Milnerowicz-Nabzdyk, E. B. (2015). How does tobacco smoke influence the morphometry of the fetus and the umbilical cord? Research on pregnant women with intrauterine growth restriction exposed to tobacco smoke. *Reproductive Toxicology*, 1-26.
- Minerowicz-Nabzdyk, E. B. (2014). Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Reproductive Toxicology*, 27-35.
- Mona A.H. El-Baz, T. S.-D.-N. (2015). Environmental factors and apoptotic indices in patients with intrauterine growth retardation: A nested case-control study. *Toxicology and Pharmacology*, 32(2), 589-596.
- Morris, D. L. (2012). Ion channels and zinc: mechanisms of neurotoxicity and neurodegeneration. *J Toxicol*, 1-6.
- Murki, S. a. (2014). Intrauterine Growth Retardation - A Review Article. *Journal of Neonatal Biology*, 3(3), 1-11.
- Nanci Yuan, P. K. (2009). Safety, Tolerability, and Efficacy of High-Frequency Chest Wall Oscillation in Pediatric Patients with Cerebral Palsy and Neuromuscular Diseases: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Journal of Child Neurology*, 815.
- Nardoza LM, C. A. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.*, 1061-1077.
- Nava, C. M. (2011). Efectos neurotóxicos de metales pesados (cadmio, plomo, arsénico y talio). *Arch Neurocién (México)*, 16(3), 140-147.
- Nawathe, A. L. (2017). Early onset fetal growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 24-37.
- Oscar Herrera, A. Q. (2012). *Enfermedades respiratorias en pediatría*. Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.

- Özdamar, Ö. G. (2014). The assessment of the relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 and zinc levels with adverse obstetric outcomes. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 290, 59–64.
- Pérez P., A. M. (2012). Los efectos del cadmio en la salud. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 17(3), 199-205.
- Pérez, J. M. (2013). Restricción de Crecimiento Intrauterino. *Bioreview*.
- Poniedziałka B., N. J.-L. (2018). The altered platelet mineral ratios in pregnancy are complicated with intrauterine growth restriction. *Reproductive Toxicology*, 18, 46-52.
- Portuondo., Y. P. (2010). LA REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD EN EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS PROCESOS DE MEDICIÓN. *Tecnología Química*, 117-121.
- Raffaele Falsaperla, M. E. (2013). Noninvasive ventilation for acute respiratory distress in children with central nervous system disorders. *Respiratory Medicine*, 1370.
- Ramírez, A. V. (2018). Intoxicación ocupacional por mercurio. *Anales de la Facultad de Medicina*, 46-51.
- Ramos, Y. S. (2006). Estrategia para identificar jales con potencial de riesgo ambiental en un distrito minero: estudio de caso en el Distrito de Guanajuato, México. *Revista mexicana de ciencias geológicas*, 23(1), 54-74.
- Rangel, M. I. (2007). Restricción del crecimiento intrauterino asociado a síndrome de Russell-Silver. A propósito de un caso. *REVISTA MÉDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, S.S.*, 70(4), 180 - 183.
- Rasindra Siriwat MD, J. D. (2018). Mechanical Insufflation-Exsufflation Versus Conventional Chest Physiotherapy in Children with Cerebral Palsy. *RESPIRATORY CARE*, VOL 63 NO 2.
- Rey-Gamero, A. C.-R. (2013). El enfoque de competencias para los equipos de Atención Primaria en Salud. Una revisión de literatura. *Gerencia y Políticas de Salud*, 28-39.
- Reyes, C. V. (2016). CONTAMINACIÓN POR METALES PESADOS: IMPLICACIONES EN SALUD, AMBIENTE Y SEGURIDAD ALIMENTARIA. *a Ingeniería, Investigación y Desarrollo*, 16(2), 66-77.

- Rivera, J. (2012). Zinc y desnutrición. *Revista Gastrohnutp*, 59-61.
- Rodríguez, M. G. (2014). Postnatal arsenic exposure and attention impairment in school children. *Cortex xxx*, 1-13.
- Rosero, D. (2017). Fundamento y Aplicaciones de Sistemas de Especiación con “Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente” (LC-ICP-MS y GC-ICP-MS). *Tesis de pregrado en Ciencias Químicas*.
- Rybertt, T. A. (2016). RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO: CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 509-513.
- Saaltink, D. a. (2014). Stress, glucocorticoid receptors, and adult neurogenesis: ¿a balance between excitation and inhibition? *Cell Mol Life Sci*, 2499-2515.
- Sabra S, M. E. (2017). Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One*.
- Santos, J. C. (2012). Arsenic and heavy metals in native plants at tailings impoundments in Queretaro, Mexico. *Physics and Chemistry of the Earth*, 10-17.
- Selim, H. M. (2011). *Dynamics and bioavailability of heavy metals in the rootzone*. Boca Raton, EUA: CRC Press Taylor and Francis Groups.
- Semarnat. (2015). *Informe de la Situación del Medio Ambiente en México. Compendio de Estadísticas Ambientales. Indicadores Clave, de Desempeño Ambiental y de Crecimiento Verde*. México.
- Sepúlveda, E. C. (2014). RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 25(6), 958-963.
- Sepúlveda, E. F. (2014). Restricción de crecimiento intrauterino. *Médica Clínica Las Conde*, 25(6), 958-963.
- Shen, P. G. (2005). Four trace elements in pregnant women and their relationships with adverse pregnancy outcomes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 4690-4697.

- Simón Gómez-López, V. H. (2013). PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL. *Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría*, pp. 30-39.
- Skoog, D. F. (2001). *Principios de Análisis Instrumental*. (Vol. 5 edición). España: Mc Graw Hill.
- Solís, A. (2021). Los 10 países que más contaminan el planeta; ¿dónde se ubica México? *Forbes México*.
- Sparks, T. N. (2011). Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 708-712.
- Stasenko, S. B. (2010). Metals in human placenta: focus on the effects of cadmium on steroid hormones and leptin. *J Appl Toxicol.*, 242-253.
- Taboada, C. (2017). El zinc y el cobre: micronutrientes esenciales para la salud humana. *Revista del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milán Castro"*, 11(2), 79-89.
- Tamayo, S. E. (2014). El desarrollo industrial y su impacto en el medio ambiente. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*.
- Tchounwou, P. Y. (2012). Heavy Metal Toxicity and the Environment. *EXS*, 133–164.
- Tellerias, C. P. (2008). Impacto de los tóxicos en el neurodesarrollo. *Revista chilena de pediatría*, 55-63.
- Tirador, L. G. (2015). Niveles de metales pesados en muestras biológicas y su importancia en salud. *Rev Nac Odontol*, 11(21), 83-99.
- Tirado Amador, L. R., González Martínez, F. D., Martínez Hernández, L. J., Wilches Vergara, L. A., & Celedón Suárez, J. N. (2015). Niveles de metales pesados en muestras biológicas y su importancia en salud. *Revista Nacional De Odontología*, 11(21).
- Tolins, M. R. (2014). The Developmental Neurotoxicity of Arsenic: Cognitive and Behavioral Consequences of Early Life Exposure. *Annals of Global Health*, 80(4), 303–314.
- Trujillo, J. S. (2010). Speciation and Sources of Toxic Metals in Sediments of Lake Chapala, Mexico. *Mex. Chem. Soc.*, 79-87.
- Unterscheider, J. D. (2013). Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*, 208:290.

Wilhelm, M. G. (2012). Traffic-related air toxics and term low birth weight in Los Angeles County, California. *Environ Health*, 132-8.

World Health Organization. Urban green spaces and health - a review of the evidence. World Health Organ. 2016; 1:92.

Xu, L. G. (2016). Differential proteomic expression of human placenta and fetal development following e-waste lead and cadmium exposure in utero. *Science of the Total Environment*, 1163–1170.

Zepeda- Monreal, J. R.-B.-C. (2012). Crecimiento intrauterino. Factores para su restricción. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 173-181.

ANEXOS

Anexo 1 Tabla de los resultados de las madres específicos por cada autor según sus respectivas publicaciones

Publicación	Matriz biológica	Metal pesado	Concentración del analito en el grupo RCIU	µg/dL	σ (D.E)	Concentración del grupo de referencia sano	µg/dl	σ (D.E)	Límite de detección
Mona., <i>et al.</i> 2015	Orina	Pb	41,52 ± 11,03 µg/dl	41,52	11,03	22,2 ± 9,89 µg/dl	22,2	9,89	S/I
Mona., <i>et al.</i> 2015	Orina	Cd	13,74 ± 6,60 µg/g			7,72 ± 5,80 µg/g			S/I
Mona., <i>et al.</i> 2015	Sangre	Cd	2,00 ± 0,96 µg/dL	2	0,96	1,12 ± 0,88 µg/dL	1,12	0,88	S/L
Mona., <i>et al.</i> 2015	Sangre	As	334,95 ± 105,44 µg/L	33,495	10,544	235,22 ± 81,46 µg/l	23,522	8,146	S/L
Poniedziak, <i>et al.</i> 2017	Sangre	Cu	0,17 ± 0,07 mg/L	17	7	0,24 ± 0,05 mg/L	24	5	0,00027 mg/L
Poniedziak, <i>et al.</i> 2017	Sangre	Zn	0,26 ± 0,13 mg/L	26	13	0,52 ± 0,26 mg/L	52	26	0,00022 mg/L
Everson., <i>et al.</i> 2017	Uñas de los pies	Cd	0,015 µg/g			0,0084 µg/g			0,0059 µg/g
Everson., <i>et al.</i> 2017	Uñas de los pies	Se	0,972 µg/g			0,965 µg/g			0,017 µg/g
Menai., <i>et al.</i> 2012	Sangre	Cd	1,35 (µg/L)	0,135		0,88 ± 0,59 µg/L	0,088	0,059	0,2 µg/L
Shen., <i>et al.</i> 2015	Sangre	Cu	23,28 ± 5,27 µmol/L			31,24 ± 5,07 µmol/L			11,8-39,3 µmol/L f
Shen., <i>et al.</i> 2015	Sangre	Zn	71,28 ± 12,99 µmol/L			83,25 ± 12,79 µmol/L			76,5-170 µmol/L
Milnerowicz-Nabzdyk E, Bizoń A. 2014	Sangre	Cd	0,59 ± 0,67 µg/L	0,059	0,067	0,34 ± 0,25 µg/L	0,034	0,025	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre pre parto	Cd	0,53 ± 0,37 µg/L	0,053	0,037	0,27 ± 0,17 µg/L	0,027	0,017	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre post parto	Cd	0,44 ± 0,29 µg/L	0,044	0,029	0,24 ± 0,13 µg/L	0,024	0,013	S/L

Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre pre parto	Cu	2,17 ± 0,61µg/mL	217	61	2,31 ± 0,33 µg/mL	231	33	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre post parto	Cu	2.28 ± 0.60 µg/mL	228	60	2.03 ± 0.20 µg/mL	203	20	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre pre parto	Zn	0.73 ± 0.15 µg/mL	73	15	0.75 ± 0.26 µg/mL	75	26	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre post parto	Zn	0,71 ± 0,14 µg/mL	71	14	0,70 ± 0,12 µg/mL	70	12	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre pre parto	Pb	12 ± 4,15 µg/L	1,2	0,415	10,58 ± 12,16 µg/L	1,05 8	1,216	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Sangre post parto	Pb	13,01 ± 3,67 µg/L	1,301	0,367	11,95 ± 3,87 µg/L	1,19 5	0,387	S/L
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Cd	0,05 µg/dL	0,05		0,04 µg/dL	0,04		0,005 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Hg	0,7 µg/dL	0,7		0,85 µg/dL	0,85		0,02 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Pb	3,7 µg/dL	3,7		3,8 µg/dL	3,8		0,005 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	As	1,5 µg/dL	1,5		1,9 µg/dL	1,9		0,1 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Zn	935 µg/dL	935		1181 µg/dL	1181		1 µg/dL

Anexo 2 Tabla de los resultados de los niños específicos por cada autor según sus respectivas publicaciones.

Publicación	Matriz biológica	Metal pesado	Concentración del analito en RCIU	Concentración del grupo de referencia sano	Límite de detección
Mona., <i>et al.</i> 2015	Cabello	As	4,16 ± 2,12 µg/g	2,30 ± 1.72 µg/g	S/L
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Cd	1,4 µg/dL	0,04 µg/dL	0,005 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Hg	0,7 µg/dL	0,7 µg/dL	0,02 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Pb	4,3 µg/dL	3,9 µg/dL	0,005 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	As	1,9 µg/dL	1,3 µg/dL	0,1 µg/dL
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Sangre	Zn	935 µg/dL	1518 µg/dL	1 µg/dL

Anexo 3 Tabla de los resultados de las muestras entre las madres y los niños específicos por cada autor según sus respectivas publicaciones.

Publicació n	Matriz biològ ica	Meta l pesa do	Concentraci ón del analito en el grupo RCIU	$\mu\text{g/dl}$	σ (D.E)	Concentraci ón del grupo de referencia sano	$\mu\text{g/dl}$	σ (D.E)	Límite de detecc ión
Menai., <i>et al.</i> 2012	Cordó n umbili cal	Cd	1,77 $\mu\text{g/L}$	0,177		0,55 \pm 0,42 $\mu\text{g/L}$	0,05 5	0,04 2	0,2 $\mu\text{g/L}$
Milnerowicz -Nabzdyk E, Bizoń A. 2015	Cordó n umbili cal	Cd	0,59 \pm 0,67 $\mu\text{g/L}$	0,059	0,067	0,34 \pm 0,25 $\mu\text{g/L}$	0,03 4	0,02 5	S/L
Milnerowicz -Nabzdyk E, Bizoń A. 2015	Cordó n umbili cal	Pb	12,59 \pm 3,40 $\mu\text{g/L}$	1,259	0,34	9,42 \pm 1,87 $\mu\text{g/L}$	0,94 2	0,18 7	S/L
Milnerowicz -Nabzdyk E, Bizoń A. 2014	Cordó n umbili cal	Cd	0,05 \pm 0,03 $\mu\text{g/L}$	0,005	0,003	0,01 \pm 0,00 $\mu\text{g/L}$	0,00 1	0	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Cordó n umbili cal	Cd	0,02 \pm 0,02 $\mu\text{g/L}$	0,002	0,002	0,05 \pm 0,03 $\mu\text{g/L}$	0,00 5	0,00 3	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Cordó n umbili cal	Cu	0,41 \pm 0,19 $\mu\text{g/ml}$	41	19	0,42 \pm 0,28 $\mu\text{g/ml}$	42	28	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Cordó n umbili cal	Zn	0,92 \pm 0,18 $\mu\text{g/ml}$	92	18	0,96 \pm 0,22 $\mu\text{g/ml}$	96	22	S/L
Bizoń A., <i>et al.</i> 2011	Cordó n umbili cal	Pb	10,86 \pm 4,90 $\mu\text{g/L}$	1,086	0,49	9,12 \pm 2,06 $\mu\text{g/L}$	0,91 2	0,20 6	S/L
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Placen ta	Cd	0,004 $\mu\text{g/dL}$	0,004		0,005 $\mu\text{g/dL}$	0,00 5		0,005 $\mu\text{g/dL}$
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Placen ta	Hg	0,008 $\mu\text{g/dL}$	0,008		0,008 $\mu\text{g/dL}$	0,00 8		0,02 $\mu\text{g/dL}$
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Placen ta	Pb	0,005 $\mu\text{g/dL}$	0,005		0,005 $\mu\text{g/dL}$	0,00 5		0,005 $\mu\text{g/dL}$
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Placen ta	As	0,008 $\mu\text{g/dL}$	0,008		0,007 $\mu\text{g/dL}$	0,00 7		0,1 $\mu\text{g/dL}$
Sabra, S., <i>et al.</i> 2017	Placen ta	Zn	8,5 \pm 1,7 $\mu\text{g/dL}$	8,5	1,7	8,4 \pm 1,7 $\mu\text{g/dL}$	8,4	1,7	1 $\mu\text{g/dL}$
Ozdamar., <i>et al.</i> 2014	Líquid o amniót ico	Zn	42,50 $\mu\text{g/dL}$	42,5		39,5 $\mu\text{g/dL}$	39,5		S/L

Anexo 4 MINORS (Methodological index for non-randomized studies), se consideran los siguientes ítems a evaluar

Puntos metodológicos para la evaluación de sesgo	Porcentaje
1. Un objetivo claramente establecido: la pregunta abordada debe ser precisa y relevante a la luz de la literatura disponible.	
2. Inclusión de pacientes consecutivos: todos los pacientes potencialmente aptos para la inclusión que cumplen los criterios de inclusión han sido incluidos en el estudio durante el período de estudio.	
3. Recolección prospectiva de datos: Los datos se recolectaron según un protocolo establecido antes del comienzo del estudio.	
4. Puntos finales apropiados para el objetivo del estudio: explicación inequívoca de los criterios utilizados para evaluar el resultado principal que debería estar de acuerdo con la pregunta abordada en el estudio. Además, los puntos finales deben evaluarse en una intención de tratar.	
5. Evaluación no cegada del punto final del estudio: evaluación ciega de los puntos finales de los objetivos y evaluación doblemente ciega de las conclusiones. De lo contrario, deberían mencionarse las razones para no hacerlo.	
6. Período de seguimiento apropiado para el objetivo del estudio: el seguimiento debe ser lo suficientemente largo para permitir la evaluación de el punto final principal y posibles eventos adversos.	
7. Pérdida durante el seguimiento de menos del 5%: todos los pacientes deben incluirse en el seguimiento. De lo contrario, la proporción perdida durante el seguimiento no debe exceder la proporción que experimenta el punto final principal	
8. Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: información del tamaño de la diferencia de interés detectable con un cálculo de Intervalo de confianza del 95%, de acuerdo con la incidencia esperada del evento de resultado e información sobre el nivel de significancia estadística y estimaciones de poder al comparar los resultados.	
Criterios adicionales en el caso del estudio comparativo Criterios adicionales en el caso de estudios comparativos:	
9. Un grupo de control adecuado: tener una prueba de diagnóstico estándar de oro o intervención terapéutica reconocida como la óptima intervención de acuerdo con los datos publicados disponibles.	
10. Grupos contemporáneos: el control y el grupo estudiado se deben gestionar durante el mismo período de tiempo (sin comparación histórica).	
11. Equivalencia de referencia de los grupos: los grupos deben ser similares con respecto a los criterios de los criterios de valoración estudiados. Ausencia de factores de confusión que podrían sesgar la interpretación de los resultados.	
12. Análisis estadísticos adecuados: si las estadísticas están de acuerdo con el tipo de estudio y el cálculo de confianza, intervalos o riesgo relativo	

Cada uno de los puntos se valoró con un puntaje de 0 (No reportado), 1 (Reportado pero inadecuado) o 2 (Reportado y adecuado).