

Exposición al plomo y su relación con el tiempo requerido para embarazo

Juan Luis Guerra-Tamayo, M en C,⁽¹⁾ Leticia Hernández-Cadena, M en C,⁽¹⁾
 Martha María Téllez-Rojo, Dr en C,⁽¹⁾ Adriana del S Mercado-García, M en C,⁽¹⁾
 Maritsa Solano-González, LI,⁽¹⁾ Mauricio Hernández-Avila, Dr en C.⁽¹⁾ Howard Hu Dr en C.^(2,3)

Guerra-Tamayo JL, Hernández-Cadena L, Téllez-Rojo MM, Mercado-García AS, Solano-González M, Hernández-Avila M, Hu H.
 Exposición al plomo y su relación con el tiempo requerido para embarazo. *Salud Publica Mex* 2003;45 suppl 2:S189-S195.
 Este artículo también está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Guerra-Tamayo JL, Hernández-Cadena L, Téllez-Rojo MM, Mercado-García AS, Solano-González M, Hernández-Avila M, Hu H.
 Lead exposure and time to pregnancy. *Salud Publica Mex* 2003;45 suppl 2:S189-S195.
 This paper is available too at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Determinar los efectos de la exposición al plomo relacionados con el tiempo requerido para embarazo. **Material y métodos.** Entre 1997 y 2001 se realizó un estudio en 142 mujeres residentes en la Ciudad de México, participantes en un estudio de cohorte para evaluar diversos efectos del plomo sobre la salud reproductiva. Se realizaron mediciones de plomo en sangre y en hueso a cada una de las participantes en el momento de ingresar al estudio, y se obtuvo información relativa a la exposición y otras variables de interés a través de un cuestionario. A cada una de las participantes se les siguió hasta el momento en que se embarazaron, o bien, hasta el tiempo de término del estudio, con el propósito de determinar la asociación entre la exposición al plomo y el tiempo requerido para quedar embarazada. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando curvas de Kaplan-Meier y modelos de riesgos proporcionales de Cox. **Resultados.** Del total de mujeres que iniciaron el estudio se embarazaron 42, de las cuales 34 lo lograron antes del primer año de seguimiento y ocho posteriormente. Las medias de las concentraciones de plomo en sangre fueron de 9.3 µg/dl; en rótula y tibia fueron de 16.0 y 11.0 µg Pb/g de hueso mineral, respectivamente. No se detectaron diferencias en los niveles de plomo en sangre respecto al tiempo que durante el estudio requirió la mujer para embarazarse en el primer año; no obstante, se encontró que en las mujeres con plomo en sangre por encima de 10 µg/dl el riesgo de no embarazo fue cinco veces mayor [IC 95%

Abstract

Objective. To determine the effects of lead exposure on the time elapsed to become pregnant. **Material and Methods.** The study population consisted of 142 women residing in Mexico City between 1997 and 2001, who were already participating in a study to evaluate effects of lead exposure on reproductive health. Measurements of lead in bone were performed when women were first admitted to the program. Information on lead exposure and other variables of interest was obtained through a questionnaire. Participants were followed up to assess the relationship between the time required to become pregnant and lead exposure. Statistical analysis consisted of Kaplan-Meier estimates and Cox proportional hazards models. **Results.** Of the total number of women in the program, 42 got pregnant: 34 before the first year of follow-up, and 8 at a later date. The mean value for lead concentration in blood was 9.3 µg/dl. The mean values for lead concentration in patella and tibia were 16.0 y 11.0 µg Pb/g of bone, respectively. Survival analysis was performed and no differences were detected in blood lead levels and time to pregnancy in the first year. Nevertheless, in women with blood lead levels above 10.0 µg/dl, the likelihood of not achieving pregnancy was five times higher (95% confidence interval [CI] 0.05-0.56) after one year of follow-up compared with women with blood lead levels below 10.0 µg/dl. **Conclusions.** Exposure to high lead concentrations may be an important risk factor influencing the time period for a woman to get

(1) Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

(2) Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

(3) Occupational Health Program, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA.

Fecha de recibido: 27 de marzo de 2003 • Fecha de aprobado: 16 de julio de 2003

Solicitud de sobretiros: M en C. Leticia Hernández Cadena. Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Avenida Universidad 655, colonia Santa María Ahuacatitlán, 62508 Cuernavaca, Morelos, México.
 Correo electrónico: lhcadena@insp.mx

(1.9-19.1)] después de un año de seguimiento, comparado con aquellas mujeres con plomo en sangre por debajo de 10 µg/dl. **Conclusiones.** La exposición a concentraciones altas de plomo puede ser un factor de riesgo importante en el tiempo requerido para que una mujer quede embarazada, principalmente en aquellas que siendo fértiles tienen periodos mayores de un año buscando un embarazo. Este artículo también está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: tiempo requerido para embarazo; plomo; fecundidad; análisis de supervivencia; México

pregnant, especially in fertile women who have tried to get pregnant for more than a year. This paper is available too at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: time to pregnancy; lead; fertility; survival analysis; Mexico

Se ha documentado que el plomo constituye un factor de riesgo para aborto espontáneo,¹ bajo peso al nacer y ganancia de peso en el primer mes posparto;² disminución del perímetro cefálico e inhibición del desarrollo cognoscitivo.^{3,4}

En lo que se refiere a su efecto tóxico en el periodo de gestación existen estudios toxicológicos en animales, en los que se han documentado efectos sobre la implantación del óvulo⁵, supresión subclínica de las concentraciones circulatorias de la hormona luteínica, la foliculo estimulante y estradiol, sin producir signos visibles de irregularidad menstrual,⁶ alteraciones persistentes en el ciclo menstrual e incluso, probablemente, una menopausia prematura.⁷

En el estudio de Xuezhí J⁸ se describe la existencia de una posible asociación entre las concentraciones del metal y los efectos adversos en el sistema reproductor, específicamente trastornos menstruales y amenaza de aborto en mujeres expuestas; sin embargo, en otras investigaciones no se ha documentado dicha asociación.⁹

Los estudios sobre los efectos del plomo y el tiempo requerido para quedar embarazada (TRE) son controvertidos y están principalmente enfocados a parejas con esposos ocupacionalmente expuestos. Algunos documentan que sí existe asociación,¹⁰ y otros sugieren que no la existe entre esta exposición y el TRE.¹¹⁻¹³

En la actualidad, las investigaciones relacionadas con el TRE se consideran importantes en los estudios de epidemiología reproductiva, por el posible efecto de los xenobióticos y, en particular, del plomo, puesto que los efectos de la exposición a este contaminante podrían interferir con el proceso biológico del embarazo y disminuir la fecundidad entre mujeres expuestas.¹⁴⁻¹⁶

En México no existen estudios relacionados con los efectos de este elemento y el TRE en mujeres expuestas, por lo que nos propusimos desarrollar el siguiente trabajo, con el objetivo de evaluar si las con-

centraciones de plomo en sangre se asocian con un mayor TRE.

Material y métodos

A partir de una cohorte de 463 mujeres residentes en la Ciudad de México, atendidas en cuatro clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, en las que se ha venido estudiando diversos efectos del plomo sobre la salud reproductiva, se decidió hacer un estudio anidado en mujeres no embarazadas^{17,18} para determinar la asociación entre las concentraciones de plomo en sangre y TRE.

Al inicio del estudio se reclutaron 173 mujeres no embarazadas, y de éstas 142 en edad fértil, con intención de embarazarse, y quienes aceptaron participar en el estudio, previa firma de una carta de consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres con trastornos psiquiátricos, consumo diario de una o más bebidas alcohólicas, adicción a drogas ilícitas o uso habitual de medicamentos controlados, prescritos por un médico.^{19,20}

El periodo de reclutamiento comprendió de junio de 1997 a marzo de 2001, y fueron seguidas hasta conseguir el embarazo o hasta el término del estudio (septiembre de 2001). Este comenzó con la aplicación de un cuestionario a las participantes, en el que se obtuvo información general, sociodemográfica, así como de su historia reproductiva (fecha de última menstruación, antecedentes de embarazos y abortos). También en ese momento se les realizaron mediciones de plomo en sangre venosa y en hueso.

Se consideró al embarazo como evento de interés y, como censuras, a aquellas mujeres que no se embarazaron al término del estudio o abandonaron el mismo antes del cierre. El TRE se definió a partir del ingreso al estudio y de la fecha de la última menstruación, y el tiempo asociado con las censuras se definió a

partir de la fecha de ingreso al estudio y de la fecha de salida o del término del estudio sin embarazo.

La medición de plomo en sangre se realizó utilizando el método de espectroscopia de absorción atómica en horno de grafito (Perkin-Elmer 2100). La unidad de medición fue microgramo de plomo por decilitro de sangre ($\mu\text{g}/\text{dl}$), con un rango de calibración de 5 a 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$, en donde el valor mínimo de detección es menor a 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (la precisión de este método usualmente está dentro de 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$). El análisis de plomo en sangre se llevó a cabo en los laboratorios del Hospital American British Cowdray (ABC), que se encuentra dentro del programa de estandarización del Wisconsin State Laboratory of Higiene, Madison, Wisconsin, Estados Unidos de América.²¹

En este estudio se decidió medir plomo en rótula y tibia como representantes de hueso trabecular y cortical, respectivamente, mediante el aparato KXRF, el cual utiliza una fuente de ^{109}Cd de rayos γ , que provoca la emisión de fotones fluorescentes dirigidos al hueso blanco, y al encontrar partículas de plomo refleja estos rayos, los cuales son detectados y contabilizados por el aparato. La precisión de este método está parcialmente limitada por la masa ósea. La unidad de medición empleada fue microgramo de plomo por gramo de hueso mineral ($\mu\text{g Pb}/\text{g}$).²¹

Análisis de los datos. La información de la cohorte de la cual surge este estudio se registró en cuestionarios precodificados y se capturó en un programa elaborado para tal efecto. Para el manejo de dichos datos se preparó un manual de documentación, conformándose una base maestra de datos integrada por las variables a utilizar y por los resultados de las concentraciones de plomo en sangre y hueso.

Se elaboraron tablas de vida, con las cuales observamos la probabilidad de no embarazo de las participantes para intervalos de tiempo, así como la tasa de riesgo de otras variables. Se generó el estimador de las curvas de supervivencia, Kaplan-Meier,²²⁻²⁵ con el que se obtuvo una representación gráfica de la proporción de mujeres que no lograron el embarazo en algún momento del estudio. Posteriormente, se hicieron pruebas de LogRank²⁴ para evaluar las diferencias entre las curvas de supervivencia en los diferentes niveles de cada una de las variables categóricas de interés: plomo en sangre, rótula y tibia; grupos de edades, escolaridad, pareja estable, embarazo previo, fumar cigarrillos, alimentos en loza de barro vidriada con plomo e índice de masa corporal.²⁵⁻²⁸

Para encontrar la asociación entre las concentraciones de plomo en sangre y el TRE se ajustó por posibles confusores como edad, embarazo previo e índice

de masa corporal.²⁶⁻³⁰ Se efectuó un análisis de supervivencia en el cual la variable de repuesta observada fue el tiempo para embarazo o la censura, y la de exposición fueron las concentraciones de plomo en sangre, medidas de manera dicotómica, utilizando como punto de corte 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Esta variable no cumplió los supuestos de riesgos proporcionales de Cox, por ello fue necesario considerarla y manejarla como una variable dependiente del tiempo.²⁴

Los modelos de riesgos proporcionales de Cox²⁴ permitieron determinar el efecto conjunto de los factores pronósticos que resultaron significativos de forma individual y de aquellos que, por su plausibilidad biológica, fueron considerados previa verificación de los supuestos de riesgos proporcionales, utilizando los residuos de Schoenfeld. Asimismo, se realizó un diagnóstico de valores influyentes, y se utilizaron los residuos de Cox-Snell, Martingalas y de devianza.³¹

Resultados

La población de estudio incluyó 142 mujeres, de las cuales 42 (29.6%) se embarazaron, y 100 (30.4%) no; de éstas, 31 aportaron información y luego abandonaron el estudio. Los principales motivos de abandono fueron cambio de domicilio (42.0%), falta de interés (38.7%), negativa del esposo (9.7%), enfermedad (6.5%) y falta de tiempo (3.2%). La edad de las participantes osciló entre los 14 y los 41 años, con una media de 27.

La media de las concentración de plomo en sangre fue de 9.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$, mientras que sus concentraciones en rótula y tibia fueron de 16.0 y 11.0 $\mu\text{g Pb}/\text{g}$ de hueso mineral, respectivamente. En el estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de las concentraciones de plomo en sangre y en rótula entre las mujeres que abandonaron el estudio, las que sí lo terminaron sin lograr el embarazo y las que se embarazaron. Aunque encontramos diferencias estadísticamente significativas en las medias de las concentraciones de plomo en tibia, no creemos que pudiera introducir algún sesgo en el resultado (cuadro I).

El 66.2% de las participantes tenía menos de 30 años de edad, con una edad media de 27; 85% tuvo un nivel escolar de secundaria o superior; 76.8% de las parejas eran estables; 72.5% refirieron embarazo previo; 40.1% de las mujeres fueron clasificadas con un índice de masa corporal de delgada; 21.8% refirió ser fumadora, y solamente 9.9% utilizó loza de barro vidriada con el metal para cocinar o almacenar alimentos. Las estadísticas correspondientes, estratificadas por el grupo de las que sí se embarazaron y las que no, se presentan en los cuadros IIa y IIb.

CUADRO 1
CARACTERIZACIÓN DE LAS PÉRDIDAS DE SEGUIMIENTO.
CIUDAD DE MÉXICO, 1997-2001

Variables	Terminaron (n=69)		Abandonaron (n=31)	
	No.	%	No.	%
Grupos de edades (años)				
< 30	44	44.0	17	17.0
≥ 30	25	25.0	14	14.0
Edad (media, en años)	27		29	
Escolaridad				
Primaria	10	10.0	5	5.0
Secundaria y más	59	59.0	26	26.0
Pareja estable				
Sí	52	52.0	25	25.0
No	17	17.0	6	6.0
Embarazo previo				
Sí	23	23.0	12	12.0
No	46	46.0	19	19.0
Índice de masa corporal				
Delgada	11	11.0	9	9.0
Normal	28	28.0	12	12.0
Sobrepeso	30	30.0	8	8.0
Faltante			2	2.0
Fuma				
Sí	55	55.0	20	20.0
No	13	13.0	8	8.0
Faltante	1	1.0	3	3.0
Alimentos en loza de barro vidriada con barro				
Sí	5	5.0	6	6.0
No	64	64.0	25	25.0
Faltante				
Índice de masa corporal (media)	27.4		25.6	
Media de plomo				
Sangre	9.4		9.6	
Rótula	16.2		18.9	
Tibia*	10.4		9.0	

* $p < 0.05$

† Sin lograr el embarazo

En las mujeres que no se embarazaron la media de las concentraciones de plomo en sangre fue ligeramente superior en relación con la de las que sí se embarazaron en 0.3 µg/dl. Las concentraciones de plomo

CUADRO IIA
ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LAS CONCENTRACIONES
MEDIAS DE PLOMO EN SANGRE Y HUESO,
DE ACUERDO CON LAS DIFERENTES VARIABLES.
CIUDAD DE MÉXICO, 1997-2001

Variables	Embarazo (n=42)				
	No.	%	Pbs* (DE)	Pbr† (DE)	Pbt‡ (DE)
Grupos de edades (años)					
< 30	33	23.2	9.1(6.3)	13.6(11.2)	14.1(13.1)
≥ 30	9	6.3	8.7(4.8)	14.5(9.2)	10.3(7.8)
Escolaridad					
Primaria	5	3.5	7.2(3.6)	12.5(14.7)	15.7(12.6)
Secundaria y más	37	26.1	9.3(6.2)	14.0(10.3)	13.0(12.7)
Pareja estable					
Sí	32	22.5	8.9(6.4)	12.6(10.1)	11.4(12.2)
No	10	7.0	9.5(4.6)	18.1(12.7)	22.0(8.3)
Embarazo previo					
Sí	38	26.8	9.6(6.1)	13.9(11.3)	13.3(12.9)
No	4	2.8	5.1(0.8)	12.7(13.8)	14.3(3.7)
Fuma					
Sí	10	7.0	7.9(4.7)	12.6(8.9)	15.0(9.5)
No	29	20.4	9.4(6.6)	14.7(11.3)	13.3(13.3)
Faltante	3	2.1			
Alimentos en loza de barro vidriada					
Sí	3	2.1	16.8(15)	18.1(15.3)	18.0(16.7)
No	39	27.5	8.4(4.7)	13.4(10.5)	13.0(12.0)
Índice de masa corporal (media)	25.4				
Media de plomo			9.1(6.0)	13.8(10.7)	13.4 [#] (12.3)

DE: Desviación estándar

* Pbs Promedio de plomo en sangre

† Pbr Promedio de plomo en rótula

‡ Pbt Promedio de plomo en tibia

[#] $p < 0.05$

en rótula también fueron más altas (3.1 µg Pb/g de hueso mineral) en las que no se embarazaron, en relación con las embarazadas. Sin embargo, las medias de las concentraciones de plomo en tibia fueron superiores en 3.4 µg Pb/g de hueso mineral en las que sí se embarazaron, en relación con las que no lo hicieron. Las concentraciones de plomo en tibia fueron las únicas que mostraron diferencias significativas (cuadros IIA y IIB).

En la figura 1 se muestra el estimador Kaplan-Meier de la variable plomo en sangre para el grupo

CUADRO IIb
ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LAS CONCENTRACIONES
MEDIAS DE PLOMO EN SANGRE Y HUESO,
DE ACUERDO CON LAS DIFERENTES VARIABLES.
CIUDAD DE MÉXICO, 1997-2001

Variables	No Embarazo (n=100)				
	No.	%	Pbs* (DE)	Pbr† (DE)	Pbt‡ (DE)
Grupos de edades (años)					
< 30	61	43.0	9.6(6.7)	14.1(12.9)	8.1(10.7)
≥ 30	39	27.5	9.1(4.4)	21.6(20)	13.3(12.8)
Escolaridad					
Primaria	15	10.6	9.8(4.3)	23.4(26.2)	9.7(15.0)
Secundaria y más	85	59.9	9.3(6.2)	15.8(13.6)	10.0(11.1)
Pareja estable					
Sí	77	54.2	10.3(6.2)	17.1(17.2)	10.7(12.4)
No	23	16.2	6.4(3.0)	16.4(12.0)	7.3(8.5)
Embarazo previo					
Sí	65	45.8	9.7(6.3)	18.3(11.4)	12.6(12.4)
No	35	24.6	8.8(5.0)	14.2(18.0)	4.7(8.5)
Fuma					
Sí	21	14.8	9.7(3.3)	19.1(16.0)	14.2(12.2)
No	75	52.8	9.1(6.4)	16.4(16.4)	9.1(8.8)
Faltante	4	2.8			
Alimentos en loza de barro vidriada					
Sí	11	7.7	14.3(7.8)	30.4(30.0)	18.8(13.1)
No	88	62.0	8.8(5.3)	15.3(13.1)	9.0(11.3)
Faltante	1	0.7			
Indice de masa corporal (media)	26.9				
Media de plomo	9.4(5.9) 16.9(16.2) 10.0# (11.7)				

DE: Desviación estándar

* Pbs Promedio de plomo en sangre

† Pbr Promedio de plomo en rótula

‡ Pbt Promedio de plomo en tibia

p<0.05

expuesto y el no expuesto, definidos como aquellas mujeres con concentraciones de plomo en sangre (Pbs) $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ y Pbs $< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$, respectivamente, donde se observa que el comportamiento es similar en el primer año del seguimiento y, posteriormente, se aprecia una diferencia significativa entre ellas, pues el TRE es mayor en las mujeres expuestas en relación con las no expuestas.

Estimador de Kaplan-Meier, curva de supervivencia de plomo en sangre.
 Ciudad de México, 1997-2001

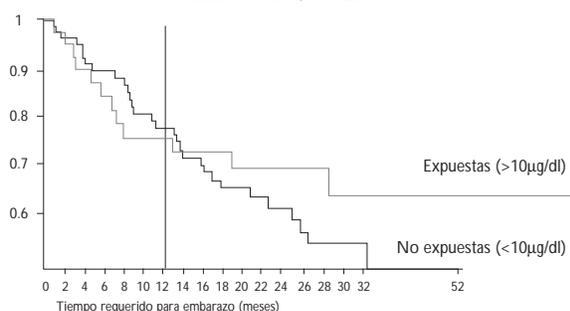


FIGURA 1. ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER, CURVA DE SUPERVIVENCIA DE PLOMO EN SANGRE. CIUDAD DE MÉXICO, 1997-2001

Cuadro III
FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TIEMPO PARA EMBARAZO.
CIUDAD DE MÉXICO, 1997-2001

Variable	Modelo de riesgos proporcionales	RR*	Valor p	IC 95%
Plomo en sangre				
<10 $\mu\text{g}/\text{dl}$		1.00 [†]		
$\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$		0.17 [§]	<0.01	0.05-0.56
Embarazo previo				
No		1.00 [†]		
Sí		4.99	<0.01	1.76-14.20
Edad				
		0.95	0.19	0.89-1.02
Indice de masa corporal				
		0.94	0.15	0.87-1.02

* Razón de riesgos del modelo de riesgos proporcionales, ajustada por las variables incluidas en el modelo

† Categoría de referencia

§ Cuando se convierte en la de referencia el RR=5.82 [IC 95% (1.9-19.1)]

En el cuadro III se presentan los factores pronósticos del modelo de riesgos proporcionales después de ajustar por edad (continua), embarazo previo e índice de masa corporal (igualmente continua). Se observa que en las mujeres con plomo en sangre por encima de $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ el riesgo de no embarazo es cinco veces mayor ($p<0.05$) después de un año de seguimiento, en relación con aquellas con plomo en sangre por debajo de $10 \mu\text{g}/\text{dl}$. Además, se estudiaron otros factores como escolaridad y tabaquismo, pero éstos no mostraron asociación estadística significativa.

Se verificó que las variables incluidas en el modelo cumplieran con los supuestos de riesgos proporcionales. Asimismo, que los residuos de devianza cumplieran con los supuestos de homogeneidad y no correlación.

Al realizar el diagnóstico del modelo se encontraron tres puntos influyentes. Al excluir estas observaciones, los riesgos variaron de 0.17 a 0.12 para la variable plomo en sangre y de 4.4 a 9.39 para la variable embarazo previo; en las otras variables los resultados fueron similares. Se decidió mantener estas observaciones en el estudio por su plausibilidad biológica.

Se evaluó la exposición crónica a plomo a través de la exposición de plomo en hueso, sin embargo los resultados no mostraron asociación estadística significativa con el TRE.

Discusión

Si bien desde finales del siglo XX se han establecido medidas destinadas a disminuir las concentraciones ambientales de plomo en México (como su remoción en gasolinas), la exposición ambiental en las mujeres en edad reproductiva actualmente es elevada,³²⁻³⁸ ya que en el presente estudio las medias de las concentraciones de plomo en sangre y hueso fueron superiores a las encontradas por otros autores.^{9,39,40}

La medición de plomo en sangre ha sido utilizada durante mucho tiempo como uno de los biomarcadores de dosis internas; sin embargo, ésta mide la exposición reciente o constante (exógena y/o endógena), mientras que las concentraciones de plomo en hueso son un biomarcador de exposición, tanto de dosis interna como de dosis biológica efectiva para el tejido óseo. Aunque la vida media de dicho elemento en hueso varía en el orden de décadas, es importante tener presente que el hueso es un tejido vivo, dinámico, cuyo proceso de resorción está controlado por diferentes factores metabólicos y hormonales, lo cual hace muy compleja su fisiología.²¹

Los estudios enfocados a investigar la exposición al plomo y el TRE son escasos; un ejemplo es el estudio realizado por Sallem M⁹ en mujeres expuestas al plomo, en el que no encontró asociación estadísticamente significativa entre la exposición al plomo y la reducción de la fecundidad; no obstante, su estudio estuvo limitado por una muestra pequeña y una baja tasa de participación.

Por otra parte, son numerosos los estudios de exposición al plomo y el TRE en parejas en las cuales el esposo ha estado expuesto ocupacionalmente, pero los resultados son controversiales.^{11,12} Este es el caso del

estudio realizado por Apostoli A y colaboradores,¹³ quienes, aunque no encontraron asociación entre la exposición al plomo y la disminución de la fecundidad, sí reportaron haber hallado una asociación estadísticamente significativa en las mujeres con mayor TRE cuyos esposos se encontraban expuestos.

Por su naturaleza, nuestro estudio pudiera presentar algunas limitaciones debido a que no fue inicialmente diseñado para esta investigación. Entre ellas destacan: a) falta de información sobre potenciales confusores y factores de riesgo relevantes para el embarazo, como frecuencia de relaciones sexuales, fertilidad de la pareja, ejercicios exagerados, estrés, medicamentos contraceptivos, tranquilizantes, analgésicos, alcohol, caféina y nicotina, entre otros, y b) la precisión de la medición del evento de interés, es decir, el embarazo.

Se sugiere que en próximos estudios, en los que se analice la relación entre exposición al plomo y TRE, se controle por factores como historia sexual, reproductiva y anticonceptiva, además de disponer de un tamaño muestra mayor que arroje un mayor poder estadístico.

Se concluye que en la muestra analizada el plomo en sangre mostró tener asociación con el TRE en aquellas mujeres que tuvieron problemas para lograrlo después del primer año.

Agradecimientos

Agradecemos la participación del Servicio de Ginecología de las clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México y, especialmente, a los maestros en ciencias Lourdes Flores y Salvador Zamora, por sus aportaciones en el análisis de supervivencia.

Referencias

1. Borja-Aburto V, Hertz-Picciotto I, Rojas-López M, Farias P, Ríos C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;150:590-597.
2. González-Cossío T, Peterson KE, Sanin LH, Fishbein SE, Palazuelos E, Aro A *et al*. Decrease in birth weight in relation to maternal bone lead burden. *Pediatrics* 1997;100:856-862.
3. Rothenberg SJ, Schnaas L, Perroni E, Hernández RM, Martínez S, Hernández C. Pre and postnatal lead effect on head circumference: A case for critical periods. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:1-11.
4. Payton M, Riggs KM, Spiro A, Weiss ST, Hu H. Relations of bone and blood lead to cognitive function: The normative aging study. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20:1-27.
5. Wide M, Nilsson BO. Interference of lead with implantation in the mouse: A study of the surface ultrastructure of blastocysts and endometrium. *Teratology* 1979;20:101-113.

6. Foster WG. Reproductive toxicity of chronic lead exposure in the female cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 1992;6:123-131.
7. Laughlin NK, Bowman RE, Franks PA, Dierschke DJ. Altered menstrual cycles in rhesus monkeys induced by lead. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9(4):722-729.
8. Xuezi, Youxin L, Yilan W. Studies of lead exposure on reproductive system: A review of work in china. *Biomed Environ Sci* 1992;5:266-275.
9. Sallmen M, Anttila A, Lindbohm ML, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1995;37(8):931-934.
10. Sallmen M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 2000;11:141-147.
11. Sallmen M, Lindbohm ML, Anttila A. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology* 2000;11:148-152.
12. Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, Shah N, Kiss P, Dale A *et al*. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Asclepios. Scand J Work Environ Health* 1999;25 Suppl 1:64-65.
13. Apostoli P, Bellini A, Porru S, Bisanti L. The effect of lead on male fertility at time to pregnancy (TTP study). *Am Ind Med* 2000;38:310-315.
14. Joffe M. Time to pregnancy: A measure of reproductive function in either sex. *J Occup Environ Med* 1997;54:289-295.
15. Boldsen JL, Schaumurg I. Time to pregnancy: A model and its application. *J Biosoc Sci* 1990;22:255-262.
16. Baird DD. Using time to pregnancy data to study occupational exposures: Methodology. *Reprod Toxicol* 1988;2:205-207.
17. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgo y aplicación. *Salud Publica Mex* 2000;42(3):230-241.
18. Kesley J, Thompson W, Evans A. *Methods in observation epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1986:271-278.
19. Campbell A. *Manual para el análisis de la fecundidad*. Washington, DC: OPS, 1986.
20. Castañeda-Jiménez E, Bustos-López HH. La ruta del padecer de mujeres con diagnóstico de infertilidad. *Perinatol Reprod Hum* 2001;15(2):124-132.
21. Sanin LH, González-Cossío T, Romieu I, Hernández-Avila M. Acumulación de plomo en hueso. *Salud Publica Mex* 1998;40(4):359-368.
22. Flores-Luna L, Zamora S, Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce E. Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. *Salud Publica Mex* 2000;42(3):242-251.
23. Pagano M, Gauvreau K. *Bioestadística*. México, DF: Thomson Learning, 2001.
24. Kleinbaum D. *Survival analysis*. Nueva York (NY): Springer-Verlag, 1996.
25. Weinberg C, Bair D, Rowland A. Pitfalls inherent in retrospective time to event studies: The example of time to pregnancy. *Stat Med* 1993;12:867-879.
26. Bair D, Weinberg C, Rowland A. Reporting errors in time to pregnancy data collected with a short questionnaire: Impact on power and estimation of fecundability ratios. *Am J Epidemiol* 1991;133:1282-1290.
27. Jensen TK, Sheike T, Keiding N, Shaumburg I, Grandjean P. Selection bias in determining the age dependence of waiting time to pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;152:565-572.
28. Weinberg C, Bair D, Rowland A. Sources of bias in studies of time to pregnancy. *Stat Med* 1994;13:671-681.
29. Bair D, Wilcox A, Weinberg C. Use of time to pregnancy to study environmental exposure. *Am J Epidemiol* 1986;124(3):470-480.
30. Spinelli A, Figa-Talamanca I, Osborn J. Time to pregnancy and occupation in a group of Italian women. *Int J Epidemiol* 1997;26:601-609.
31. Dollett D. *Modeling survival data in medical research*. Londres: Chapman & Hall, 1994:149-198.
32. Hernández-Avila M. El plomo: un problema de Salud Pública en México. En: Hernández-Avila M, Palazuelos-Rendón E. *Intoxicaciones por plomo en México: prevención y control*. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública, 1995 *Perspectivas en Salud Pública*;21:257-288.
33. Silbergelt EK. Implications of new data on lead toxicity for managing and preventing exposure. *Environ Health Perspect* 1989;89:49-54.
34. Landrigan PJ. Current issues in the epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead. *Environ Health Perspect* 1989;89:61-66.
35. Romieu I, Palazuelos E, Hernández-Avila M, Ríos C, Muñoz I, Jiménez C. Sources of lead exposure in Mexico City. *Environ Health Perspect* 1994;102:384-389.
36. Hernández M, Romieu I, Ríos C, Rivero A, Palazuelos E. Lead glazed ceramics as major determinants of blood lead levels in Mexican women. *Environ Health Perspect* 1991;94:117-120.
37. Rothenberg SJ, Pérez IA, Perroni E, Schnaas L, Cansino S, Suro D *et al*. Fuentes de plomo en embarazadas de la Cuenca de México. *Salud Publica Mex* 1990;32:632-643.
38. Moline JM, Golden AL, Todd AC, Goldbold JH, Berkowitz GS. Lead exposure among young urban women. *Salud Publica Mex* 1999;41(Suppl 2):S82-S87.
39. Hu H, Hashimoto D, Besser M. Levels of lead in blood and bone women giving birth in a Boston Hospital. *Arch Environ Health* 1996;51:52-58.
40. Hernández-Avila M, González-Cossío T, Palazuelos E, Romieu I, Aro A, Fishbein E *et al*. Dietary and environmental determinants of blood and bone lead levels in lactating postpartum women in Mexico City. *Environ Health Perspect* 1996;104:1076-1082.