

Temas Originales

Plumbemia, estrés oxidativo y alteraciones respiratorias en población expuesta a contaminación ambiental en Lima Metropolitana

Silvia Suárez Cunza¹, Jesús Lizano Gutiérrez², Ketty Lozano de la Cruz³, Alejandra Villón Lam³

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación entre plumbemia, estrés oxidativo y alteraciones respiratorias en las policías de tránsito de las zonas más contaminadas del Centro de Lima. **Métodos:** Se estudió 60 muestras de sangre de policías entre 20 y 35 años, trabajando por ≤ 3 y >3 años en tránsito. Se determinó plumbemia y estrés oxidativo (EO) mediante: Glutacion (GSH), Glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PDH), Superóxido dismutasa (SOD) y lipoperoxidación determinando especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). La información de enfermedades respiratorias se obtuvo de los expedientes clínicos y aplicando una encuesta. Se firmó consentimiento informado. **Resultados:** La plumbemia estuvo dentro de los valores permitidos pero fue significativamente mayor en el grupo > 3 años ($p < 0.05$): 6.5 ± 2.5 $\mu\text{g/dL}$ frente a 4.2 ± 3 $\mu\text{g/dL}$. También este grupo mostró incremento significativo ($p < 0.05$) de G6PDH: 4.1 ± 3.7 U/gHb frente a 2.4 ± 1.2 U/gHb; tendencia al incremento de TBARS (2.5 ± 1.1 nmol/mL), disminución en la actividad de SOD (4825.8 ± 839.9 USOD/gHb) y disminución del GSH (9.5 ± 3.1 $\mu\text{mol/gHb}$) frente al grupo ≤ 3 años (TBARS: 2.1 ± 1.1 nmol/mL, 5038.1 ± 582.6 USOD/gHb y GSH: 9.9 ± 1.8 $\mu\text{mol/gHb}$). El grupo >3 años tuvo mayor frecuencia de alteraciones respiratorias (83.3% frente a 70%), igualmente hubo correlación significativa entre la actividad de G6PDH y las alteraciones respiratorias; pero no entre los valores de plomo y los indicadores de estrés oxidativo. **Conclusiones:** Se evidencia mayor tendencia al daño oxidativo con el tiempo de exposición a la contaminación, pero todavía hay capacidad de respuesta antioxidante.

Palabras clave: Plomo, contaminación ambiental, policías, alteraciones respiratorias, estrés oxidativo.

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between blood lead, oxidative stress and respiratory disorders in the traffic police of the most polluted areas of Lima Metropolitana. **Methods:** It has studied 60 blood samples of police between 20 and 35 years, working for ≤ 3 and >3 years in transit. It has determined blood lead and oxidative stress (OS) by: Glutathione (GSH), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), superoxide dismutase (SOD) and lipid peroxidation by determining thiobarbituric acid reactive species (TBARS). Respiratory disorder information was obtained by reviewing medical records and applying a survey. Informed consent was signed. **Results:** The blood lead was within the allowable values but was significantly higher in the group >3 years ($p < 0.05$): 6.5 ± 2.5 $\mu\text{g/dL}$ vs. 4.2 ± 3 mg/dL . This group also showed significant increase ($p < 0.05$) of G6PD: 4.1 ± 3.7 U/gHb versus 2.4 ± 1.2 U/gHb; TBARS increasing trend (2.5 ± 1.1 nmol/mL), decreased SOD activity (4825.8 ± 839.9 USOD/gHb) and decreased GSH (9.5 ± 3.1 $\mu\text{mol/gHb}$) vs ≤ 3 years (TBARS: 2.1 ± 1.1 nmol/mL, 5038.1 ± 582.6 USOD/gHb and GSH: 9.9 ± 1.8 $\mu\text{mol/gHb}$). The group >3 years had a higher prevalence of respiratory disorder (83.3% versus 70%), there was also a significant correlation between G6PD activity and respiratory disorders, but not between the values of lead and indicators of oxidative stress. **Conclusions:** We found more prone to oxidative damage over time from exposure to pollution, but there are antioxidant responsiveness.

Keywords: Lead, pollution, police, respiratory disorders, oxidative stress.

Introducción

La contaminación del aire es un problema de salud pública en la mayoría de ciudades del mundo⁽¹⁻³⁾. Dentro de ellos, el plomo es uno de los contaminantes que mayor atención

demanda por los efectos tóxicos en la salud humana, por la facilidad de penetrar la vía respiratoria⁽²⁾. Las grandes ciudades son las más vulnerables debido a la alta densidad de desplazamiento de vehículos^(4,5).

¹ Profesor Principal, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición (CIBN), Facultad de Medicina, UNMSM. ² Profesor Principal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. ³ Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM.

El mecanismo de toxicidad de este metal no es único e incluye estrés oxidativo (EO), incrementando la producción de radicales libres (RL) y disminuyendo la disponibilidad de las reservas antioxidantes que responden al daño resultante⁽⁶⁾.

Estudios recientes en este aspecto revelan su relación con actividad enzimática alterada de superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT), y con productos de lipoperoxidación como el malondialdehído (TBARS)⁽⁶⁻⁸⁾. Se requiere todavía de mayores estudios que evalúen el EO y su posible asociación a los factores de riesgo existentes en el ambiente laboral.

Un estudio en el Perú ha reportado asociación significativa entre la intoxicación plúmbica crónica y el grado de ansiedad (desarrollo emocional) en niños del colegio María Reiche - Callao, 2002⁽⁸⁾, esto pone en evidencia la repercusión tanto en la salud física como emocional del ser humano.

Un grupo de exposición ocupacional a la contaminación en la ciudad de Lima, es la policía de tránsito, actualmente en su mayoría mujeres, permanecen un promedio de ocho horas diarias en las zonas más contaminadas de la ciudad.

Estas situaciones motivaron a plantear el estudio de evaluar la relación entre el plomo como contaminante, estrés oxidativo como parámetro bioquímico y su impacto en los problemas respiratorios en las policías de tránsito.

Material y métodos

Población.- Mujeres Policías de Tránsito de Lima en actividad (n=60), de la Jefatura Distrital de Lima - Cercado y Jefatura UNIESTRÁ - Fénix Norte, con edades entre 20 y 35 años, no fumadoras, distribuidas en dos grupos; 30 policías con menos o igual a 3 años de tiempo de servicio en tránsito y 30 policías con más de 3 años de tiempo de servicio en tránsito. La asignación en cada grupo fue al azar. Todas las participantes del estudio firmaron una ficha de consentimiento informado y llenaron una ficha personal para recopilar datos. Las muestras de sangre venosa fueron tomadas en ayuno.

Plomo.- Se realizó por Espectroscopia de Absorción Atómica en Horno de Grafito, en la Unidad de Servicios de Análisis Químicos de la Facultad de Química de la UNMSM (USAQ).

Parámetros de estrés oxidativo

a) Glutatión total (GSH), según Boyne y Ellman. Con el reactivo ácido ditionitrobenzoico (DTNB) formándose el complejo GSH-DTNB; previa reducción de los grupos sulfhidrilos con vitamina C y ácido glioxílico. Se lee a 412 nm⁽⁹⁾.

b) Actividad de Superóxido dismutasa (SOD), según Marklund y Marklund, mediante el método de inhibición de la autooxidación del pirogalol a pH 8.2 medido a 420 nm⁽¹⁰⁾.

c) Lipoperoxidación (TBARS); por la formación del complejo MDA-TBA (malondialdehído-ácido tiobarbitúrico) según Buege y Aust⁽¹¹⁾. La reacción se mide a 535 nm.

d) Actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). Se mide la formación del NADPH a 340 nm, según la técnica de Kjeldsberg⁽¹²⁾. El fundamento es la reducción de la coenzima NADP hasta NADPH y la oxidación de la glucosa-6-P hasta ácido 6-fosfogluconico.

Análisis de resultados.- Los resultados se expresan en medidas de tendencia central, se aplicó prueba t student y luego análisis de correlación de Pearson. Los datos de las enfermedades respiratorias fueron evaluados mediante análisis factorial para cambiarlas de la escala cualitativa a cuantitativa con el objetivo de correlacionar los indicadores de estrés oxidativo con las alteraciones respiratorias.

Resultados

La plumbemia para ambos grupos de exposición estuvieron dentro del límite considerado por la OMS, hasta 40 µg/dL en adultos⁽¹⁷⁾, pero hubo diferencia estadísticamente significativa (p<0.05) entre ambos grupos. La moda y la mediana en el grupo < 3 años fueron de 1 y 1,5 años respectivamente y en el grupo > 3 años, la moda y la mediana fueron de 9 años.

Sobre los parámetros bioquímicos medidos en los eritrocitos (Gráfico 1) solo la actividad de la enzima G6PDH exhibió diferencia significativa (p<0.05). Se observa la tendencia a una disminución en el glutatión y en la actividad de SOD en el grupo de mayor exposición. El análisis de correlación de Pearson muestra una correlación significativa entre SOD y G6PDH, al 95% de confianza.

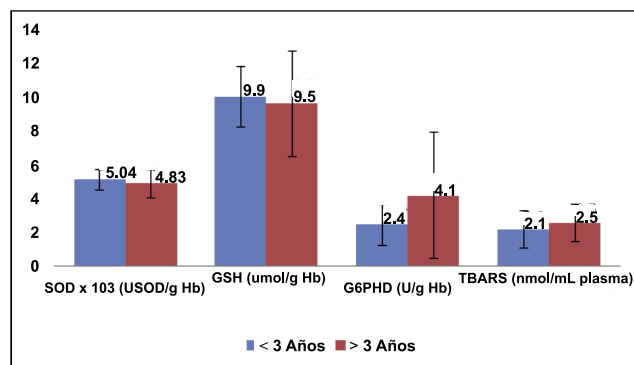


Gráfico 1. Parámetros Bioquímicos de Estrés Oxidativo en sangre de Mujeres Policías de Tránsito en Lima Metropolitana.

Los valores de TBARS plasmático fueron más bajos en el grupo de menor exposición. Este resultado expresado en mediana da los valores de 1.54 nmol/mL y 2.28 nmol/mL, este último corresponde a la mayor exposición ambiental.

La encuesta muestra que en el grupo ≤ 3 años en Tránsito la frecuencia de alteraciones respiratorias (70%) es

menor que el grupo > 3 años (83.3%), como se muestra en el Gráfico 2. El análisis factorial explica el 73.83% de la información inicial bajo dos nuevos factores (en el factor 1 están incluidas: tos, estornudos, garganta irritada, congestión nasal y gripe, en el factor 2 está incluida el asma).

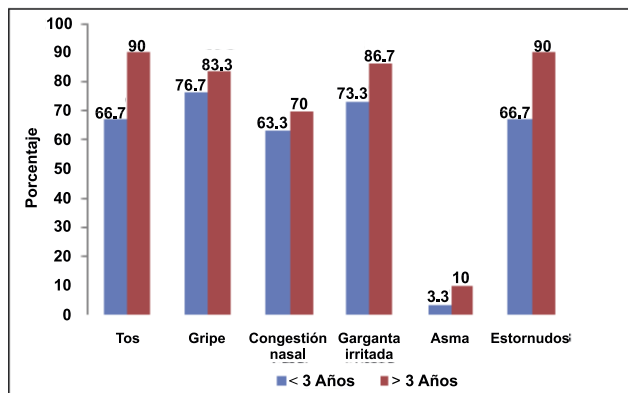


Gráfico 2. Frecuencia de problemas respiratorios en Mujeres Policías de Tránsito en Lima.

En el análisis de correlación entre parámetros bioquímicos y afecciones respiratorias (en los dos factores) puede observarse correlación significativa con G6PDH en el grupo de mayor tiempo de exposición al 95% de confianza (Tabla 1).

Discusión

Estudios referidos a trabajadores expuestos a sustancias químicas reportan una relación entre la toxicidad del plomo y el estrés oxidativo que se ve reflejado en los diversos parámetros prooxidantes y antioxidantes^(5,7).

La población estudiada está constantemente expuesta a la contaminación ambiental de una ciudad como Lima y aun así los valores promedio de plomo sanguíneo han resultado dentro del límite permisible, pero el grupo de mayor tiempo de exposición mostró valores significativamente más elevados (Tabla 1), resultados concordantes con los datos obtenidos en un estudio realizado por Cornejo F. y Zuzunaga F. (2007), en individuos del asentamiento humano "Cultura y Progreso" - Chaclacayo; y en otro estudio realizado por Cedano V. y Requena C. (2007), en personas expuestas en dos céntricas avenidas de la ciudad de Lima^(13,14).

Si bien las concentraciones de plomo en el medio ambiente han ido disminuyendo progresivamente debido a medidas implementadas por las autoridades competentes, como el eliminar el uso de la gasolina con aditivos a base de plomo en el 2005⁽¹⁵⁾; todavía es evidente que los niveles de plomo están en relación directa al tiempo de exposición a la contaminación ambiental.

Sobre los parámetros de estrés oxidativo, en la determinación de las actividades enzimáticas relacionadas con el sistema antioxidante, la menor actividad de la SOD en el grupo de mayor tiempo de exposición (Gráfico 1), aunque no significativa, bioquímicamente es importante puesto que es una enzima que actúa directamente sobre un radical libre, y posiblemente la tendencia a la disminución esté relacionado con su inhibición debido a la presencia de plomo, por la presencia de restos de cisteína en la estructura primaria, que reaccionan covalentemente con este metal. En un estudio realizado por Han S. y col. el año 2005 se observó elevaciones de actividad SOD a bajos niveles de exposición al plomo, mientras la supresión ocurrió a niveles altos de exposición en periodos de tiempo prolongados⁽¹⁶⁾. Este trabajo corroboraría que un mayor tiempo de exposición al plomo conduce a una disminución de la actividad enzimática.

Grupo	Parámetro	Media ± DS	Mínimo	Máximo
≤ 3 años en Tránsito (n= 30)	Plomo (µg/dL)	4.2 ± 3.0 *	0.6	12.1
	SOD (USOD/g Hb)	5038 ± 583	3861.8	6380.5
	G - 6 - P DH (U/g Hb)	2.4 ± 1.2 **	0.4	4.9
	GSH (umol/g Hb)	9.9 ± 1.8	6.7	13.9
	TBARS (nmol/mL)	2.1 ± 1.1	1.1	4.9
> 3 años en Tránsito (n= 30)	Plomo (µg/dL)	6.5 ± 2.5 *	1.0	14.1
	SOD (USOD/g Hb)	4826 ± 840	2642.7	6541.6
	G - 6 - P DH (U/g Hb)	4.1 ± 3.7**	1.9	22.8
	GSH (µmol/g Hb)	9.5 ± 3.1	2.2	19.5
	TBARS (nmol/mL)	2.5 ± 1.1	1.2	4.8

*, **: La correlación es significativa (p< 0.05)

Tabla 2
Análisis correlacional de los indicadores de estrés oxidativo y las enfermedades respiratorias en ambos grupos (n=30)

		Grupo			
		≤ 3 años en Tránsito		> 3 años en Tránsito	
		Factor 1 Enfermedad Resp.	Factor 2 Enfermedad Resp.	Factor 1 Enfermedad Resp.	Factor 2 Enfermedad Resp.
Superóxido Dismutasa (SOD)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	.370* .044	.76 .352	.130 .492	.130 .490
Glutation (GSH)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	.102 .593	.248 .186	.074 .699	.014 .941
Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDH)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	.138 .468	.004 .984	.413* .023	.417* .022
Malondialdehído (MDA)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	.414* .023	.054 .778	.324 .081	.149 .431

* Diferencias significativas al nivel 0,05 (bilateral).

También los niveles de GSH muestran una tendencia a la disminución en el grupo de mayor tiempo de exposición (Gráfico 1), resultados que apoyan una alteración en el sistema de defensa antioxidante azufrado del organismo, en condiciones de mayor estrés oxidativo. La formación de H₂O₂ y EROs tienden a disminuir los niveles de GSH reducido por su consumo como cosustrato de la enzima antioxidante Glutation peroxidasa, que se encarga de la reducción del peróxido de hidrógeno. Otra causa podría ser debido a la afinidad del plomo por el grupo -SH del GSH, que disminuiría los niveles de GSH y esto puede interferir con su capacidad antioxidante⁽¹⁷⁾. Similares hallazgos han sido reportados por Yaping Jin y col. en el 2006, mayores valores de GSH en el grupo de individuos con menores niveles de plomo y bajos valores de GSH en el grupo con mayores niveles de plomo⁽¹⁸⁾.

La actividad de la G6PDH también participa de los mecanismos antioxidantes, un cambio refleja la respuesta a una situación estresante, su papel en el metabolismo de GSH es generar NADPH para la reducción del GSSG vía GSH reductasa. Los resultados para la actividad de esta enzima G6PDH fueron significativamente mayores en el grupo de mayor tiempo de exposición (Gráfico 1), este incremento muestra que el organismo no ha agotado su capacidad de respuesta frente a factores estresantes para el medio "intracelular" y como parte del mecanismo de defensa antioxidante contribuye a mantener nuestras reservas de defensa en situación de prolongada exposición al medio ambiental, lo que explicaría la diferencia no significativa de los niveles de GSH en los dos grupos estudiados; así como también permitiría disminuir la formación de TBARS explicando la diferencia no significativa en este parámetro prooxidante.

Un estudio realizado por Yaping Jin y col. en el 2006, realizado en niños expuestos a plomo, tampoco observó diferencias entre los niveles de TBARS en los grupos estudiados; sin embargo, ese estudio también reporta una tendencia a su incremento⁽¹⁸⁾.

Estos resultados en los indicadores de estrés oxidativo demuestran que el equilibrio de las reacciones prooxidantes - antioxidantes es alterado aún a bajos niveles de exposición, lo que es corroborado por la literatura sobre el papel del plomo en el estrés oxidativo⁽¹⁹⁾.

Estos eventos bioquímicos podrían reflejarse clínicamente en la frecuencia de alteraciones respiratorias, el grupo más expuesto presentó una mayor frecuencia de alteraciones respiratorias (83.3%) que en el grupo menos expuesto (70%), con mayor diferencia en los signos de tos y estornudo (Gráfico 2), esto sugiere que el organismo de las policías con mayor tiempo en tránsito, si bien mantiene la capacidad de respuesta en sus mecanismos de defensa antioxidante, los factores ambientales como fuente de contaminantes inducen mayor estrés oxidativo, que las hace más vulnerables, reflejándose en la mayor frecuencia de afecciones respiratorias. Un estudio reciente en una población semejante en cuanto a exposición a contaminación ambiental da cuenta también de la prevalencia de enfermedades respiratorias especialmente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)⁽²⁰⁾.

La actividad de la G6PDH es la que se correlaciona significativamente con los dos factores de las afecciones respiratorias en el grupo de mayor tiempo de exposición al 95% de confianza (Tabla 2); este resultado muestra que la mayor formación de EROs en el organismo de las policías expuestas a los contaminantes ambientales participaría en los procesos que afectan las vías respiratorias, principal medio de ingreso del contaminante en este estudio.

En conclusión, la exposición a la contaminación ambiental no muestra valores de plomo por encima de lo permitido pero si se observa diferencia significativa por el tiempo de exposición. El factor tiempo de exposición a la contaminación también promueve una mayor tendencia al daño oxidativo, pero todavía hay capacidad de respuesta antioxidante. Estos cambios en los parámetros de estrés oxidativo se asocian a la frecuencia de alteraciones respiratorias.

Agradecimientos

A la Fundación Hipólito Unanue por la ayuda económica parcial, 2010. Nuestro agradecimiento especial a las

mujeres policías de tránsito que participaron, y al Sr. Coronel PNP Édgar del Castillo, por las facilidades para la realización del presente trabajo.

Referencias bibliográficas

- Blackburn K, Derosa C, Stava J.** Derivados Alquílicos de Plomo. Efectos sobre la salud y ambiente. Documento Provisional. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. EPA Environmental protection Agency. Mexico D.F, 1988.
- Gurer H, Sabir H, Ozgunes H.** Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology* 2004;195(2-3):147-154.
- Aranguren F.** Concentraciones de plomo en sangre y orina de trabajadores en expendios de gasolina, Trujillo - Venezuela. *Geoenjeñanza* 2003;8:83-93.
- Larsen B, Strukova E.** Peru: Cost of Environmental Damage: An Analysis of Environmental Health and Natural Resources. The World Bank. Final Report. Background Report for the Peru Country Environmental Analysis. Lima, 2005.
- Patrick L.** Lead toxicity part II: The role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev* 2006;11(2):114-127.
- Costa C, Trivelato G, Pinto A, Bechara E.** Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers. *Clin Chem.* 1997;43(7):1196-1202.
- González J.** Estrés oxidativo asociado a la exposición ocupacional a sustancias químicas. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 2007;8(1):52-57.
- Vega J.** Niveles intelectuales y ansiedad en niños con intoxicación plúmbica crónica. Colegio María Reiche, Callao - Perú. *An Fac Med* 2002;66:142-147.
- Boyne AF, Ellman GL.** A methodology for analysis of tissue sulfhydryl components. *Anal. Biochem* 1972;46(2):639-653.
- Marklund S, Marklund G.** Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *Eur. J. Biochem.* 1974;47:469-474.
- Buege J, Aust S.** Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology.* 1978;52:302-310.
- Kjeldsberg C, Beutler E, Bell C, Hougie C, Foucar K, Savage R.** Practical Diagnosis of Hematologic Disorders. American Society of Clinical Pathologists. ASCP Press. Chicago, 1989.
- Cornejo F, Zuzunaga F.** Determinación de plomo en sangre de varones y mujeres adultos del asentamiento humano "Cultura y Progreso" del distrito de Chaclacayo - Perú. Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 2007.
- Cedano K, Requena L.** Estudio toxicológico de los niveles de concentración de cadmio, manganeso y plomo en sangre y/u orina en las personas expuestas de las Avs. Abancay y Alfonso Ugarte en Lima. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima, 2007.
- DIGESA.** Information on Air Quality in Lima-Callao for PISA-2005-2010. Comité de Gestión de la Iniciativa de Aire Limpio para Lima y Callao. Lima: DIGESA. Lima, 2005.
- Han S, Kim Y, Kashon M, Pack D, Castranova V, Vallyathan V.** Correlates of oxidative stress and free-radical activity in serum from asymptomatic shipyard welders. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;15(12):1541-1548.
- Ahamed M, Verma S, Kumar A, Siddiqui M.** Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children. *Sci Total Environ* 2005;346:48-55.
- Jin Y, Yingjun L, Chunwei L, Fei Y, Xuping Z, Jianhong X, Shaoxia L, Meimei L, Jun Y.** Health effects in children aged 3-6 years induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2006;63:313-317.
- Martínez SA, Cancela LM, Virgolini MB.** El estrés oxidativo como mecanismo de acción del plomo. Implicancias terapéuticas. *Acta Toxicol. Argent.* 2011;19(2):61-79.
- Melgarejo IG, Soria R, Orozco C, et al.** Estudio funcional respiratorio en agentes de parada de la policía boliviana en La Paz y El Alto, expuestos a la contaminación ambiental. *BIOFARBO* 2010;18(1):31-41.

Fe de Erratas

En la edición de "DIAGNÓSTICO" Volumen 55 • Número 1 • Enero - Marzo 2016, en la página 1 de Contenido y en el artículo "Bioequivalencia de medicamentos *in vivo* e *in vitro* (Bioexención) en la página 17, perteneciente al Simposio "El medicamento en el cuidado de la salud"

Dice: Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas, María Salas Arruz, Carlos Zavaleta Boza
Debe decir: Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas, María Salas Arruz, Carol Zavaleta Boza