

Polimorfismos genéticos asociados a susceptibilidad a intoxicación por plomo en niños oaxaqueños

María Isabel Azcona-Cruz,⁽¹⁾ Ribani Ramírez y Ayala,⁽²⁾ Beatriz Eugenia Cárdenas-Morales,⁽¹⁾ Julia M. Hernández-Jerónimo,⁽¹⁾ Gabriela Vicente-Flores,⁽³⁾ Agustín Lugo-Radillo⁽⁴⁾

alugora@conahcyt.mx

RESUMEN

Introducción. La exposición ambiental al plomo es un problema de salud pública en el estado de Oaxaca. En la mayoría de niños intoxicados el impacto es subclínico. Existen marcadores genéticos relacionados a la susceptibilidad a intoxicación como TF, HFE y VDR.

Objetivo. Determinar la frecuencia de polimorfismos de TF, VDR y HFE asociados a susceptibilidad a intoxicación por plomo en niños oaxaqueños y sus familias.

Material y método. Test Raven, cuantificación de plomo en sangre, biometría hemática y genotipificación.

Resultados: 13.3% de la población infantil presentó niveles de plomo superiores a 10 µg/dL. No existió correlación entre niveles de plomo y hemoglobina en sangre, ni daño cognitivo importante. Los polimorfismos relacionados fueron TF PS70S variante homocigoto (CC) y VDR FokI variante homocigoto (ff); el segundo fue el más frecuente en la población con niveles elevados de plomo en sangre. Existió alta frecuencia de HFE C282Y variante homocigoto (CC) y TF PS70S variante homocigoto (CC), correspondiente a lo reportado en población mexicana; pero difirió en relación de las variantes alélicas y el alto nivel de plomo. **Conclusión:** Existe mayor susceptibilidad a intoxicación por plomo en la población con polimorfismos en VDR FokI. La población oaxaqueña posee características genéticas particulares.

Palabras clave: Polimorfismo, Plomo, Intoxicación por plomo, Toxicología, Niño.

SUMMARY

Introduction. Environmental exposure to lead is a public health issue in the state of Oaxaca. In the majority of lead-intoxicated children, the impact is subclinical. There are genetic markers related to susceptibility to lead intoxication, such as TF, HFE, and VDR.

Objective. To determine the frequency of TF, VDR, and HFE polymorphisms associated with susceptibility to lead intoxication in Oaxacan children and their families.

Material and method. Raven test, lead quantification in blood, complete blood count, and genotyping.

Results. 13.3% of the pediatric population had lead levels exceeding 10 µg/dL. There was no correlation between lead levels and blood hemoglobin or significant cognitive impairment. The related polymorphisms were TF PS70S homozygous variant (CC) and VDR FokI homozygous variant (ff); the latter was the most common in the population with elevated blood lead levels. There was a high frequency of HFE C282Y homozygous variant (CC) and TF PS70S homozygous variant (CC), corresponding to what is reported in the Mexican population; however, it differed in terms of allelic variants and high lead levels.

Conclusion: There is a greater susceptibility to lead intoxication in the population with polymorphisms in VDR FokI. The Oaxacan population has particular genetic characteristics.

Keywords: Polymorphism, Lead, Lead poisoning, Toxicology, Child.

⁽¹⁾ Dra. en Ciencias. Cuerpo Académico “Humanidades, Educación y Salud” (UABJO-CA-53), Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Ex Hacienda de Aguilera S/N, Calz. San Felipe del Agua, 68120 Oaxaca de Juárez, Oax.

⁽²⁾ Mtra. en Ciencias. Escuela de Odontología, Universidad Regional del Sureste, Eulalio Gutiérrez 1002 Col. Miguel Alemán. Oaxaca. Oax. CP 68120

⁽³⁾ Mtra. en Administración. Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Gerardo Varela 617, Lomas del Creston, 68024 Oaxaca de Juárez, Oaxaca.

⁽⁴⁾ Dr. en Ciencias. CONAHCYT - Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Ex Hacienda de Aguilera S/N, Calz. San Felipe del Agua, 68120 Oaxaca de Juárez, Oax.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que el plomo es una de las 10 sustancias químicas más peligrosas para la salud pública y ha publicado distintos documentos sobre el riesgo a la exposición a plomo y ha elaborado una directriz para el tratamiento clínico de la exposición al plomo, recomendando que, en el caso de detectar en una persona una concentración de plomo en sangre $\geq 5 \mu\text{g/dl}$, se deben identificar las fuentes de exposición y tomar las medidas adecuadas para reducir y acabar con la exposición. De igual manera, la OMS ha dictado que la intervención de los Estados Miembros es requerida para proteger la salud de los trabajadores, los niños y las mujeres en edad reproductiva.¹

La exposición ambiental al plomo es un problema de salud pública a escala mundial. Se estima que es la causa de 143 000 - 1 000 000 muertes cada año.^{1,2} El concepto de intoxicación por plomo se define en niños con base en el valor de referencia de plomo en sangre (BLRV) de $\geq 3,5 \mu\text{g/dL}$.³⁻⁷ La exposición crónica a plomo puede originar afectación renal y ósea, convulsiones, edema cerebral y finalmente la muerte. Se ha reportado que tras la exposición crónica en niños y adultos, se genera una disminución del coeficiente intelectual, hiperactividad y una conducta antisocial.⁸⁻¹³ Diversos estudios demuestran que actualmente los niños se encuentran expuestos a bajos niveles de plomo ambiental en todo el mundo; sin embargo, aún una exposición al plomo a niveles relativamente bajos en la primera infancia, influye significativamente en el funcionamiento neurocognitivo de los adolescentes.¹⁴⁻¹⁷ El plomo no tiene ninguna función conocida en el cuerpo humano pero puede competir con el metabolismo de calcio y de hierro. Como sucede con muchos tóxicos ambientales, los niños en edad temprana son más susceptibles que los adultos, debido a que tienden a ingerir y a absorber más plomo en relación con su talla y a su velocidad de desarrollo cerebral. A pesar de que las alteraciones neurocognitivas destacan como el efecto de mayor preocupación para la población infantil expuesta al plomo, también se han demostrado afectaciones a nivel auditivo, cardiovascular y hematológico en niños expuestos a este metal. La exposición al plomo puede evidenciarse con la medición de los niveles de plomo en sangre, que ha sido ampliamente validado como un indicador de riesgo para la salud. Sin embargo, en los niños suele ser difícil de detectar y la mayoría de ellos no presentan síntomas inmediatos evidentes.^{18,19} Aunado a lo anterior, ha sido descrita una relación inversa entre los niveles de hierro y plomo.²⁰ Esta interacción ha llevado a conocer que las variantes del gen del metabolismo del hierro modifican el metabolismo del plomo, de modo que las variantes de HFE se asocian con mayores niveles de plomo en sangre en niños pequeños. La presencia conjunta de ciertos alelos en los genes HFE y TF mostró el

mayor efecto, lo que sugiere una interacción gen por gen por ambiente.²¹ De entre estos, los dos alelos más predominantes del gen de la hemocromatosis (HFE) son: C282Y y H63D. Los efectos del gen HFE sobre la absorción de hierro dependen de la relación entre HFE y el receptor de la transferrina, debido a que la transferrina forma un complejo estable con la proteína HFE para facilitar la transferencia de hierro. Por lo tanto, una variante del gen de la transferrina, (TF) P570S, se ha relacionado también con variantes de HFE que generan altas reservas de hierro en el cuerpo y regulan a la baja la absorción de plomo. Por lo contrario, la deficiencia de hierro favorece la absorción de plomo; aunado a ello, diversos estudios señalan que las variantes del gen que codifica para HFE están relacionadas con la susceptibilidad al plomo y sus efectos en la salud dependiendo de la edad, asociándose con un bajo peso al nacer, así como a la alteración de la presión diferencial, como marcador de la rigidez arterial y como indicador de enfermedad vascular. Por otra parte, también un gen potencialmente afectado por la susceptibilidad al plomo es uno que codifica para el receptor de la vitamina D (VDR), este puede influenciar la absorción y distribución del plomo; al respecto, se conocen varios polimorfismos detectados por enzimas de restricción: BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) y TaqI (rs731236). Estos polimorfismos están ubicados en la región 3' del intrón 9 y exón 10 del gen VDR implicado en la absorción de calcio a través de los intestinos y el hueso. BsmI y FokI se han asociado con afecciones neurocognitivas en niños y niveles de plomo, así mismo, se ha reportado que la variante FokI tiene relación con la concentración de plomo en sangre en niños, encontrándose que los homocigotos para el alelo F, un marcador para el incremento en la absorción de calcio, tienen mayores concentraciones de plomo.²² Debido a lo anterior, los marcadores genéticos que han sido más relacionados a susceptibilidad a intoxicación por plomo son TF, HFE y VDR.^{23,24} Para el estado de Oaxaca, la concentración de plomo en sangre en la población constituye un problema de salud, esto debido al uso tradicional de utensilios de barro vidriado para la preparación y almacenamiento de alimentos como: téjate, nicuatole, mole, chocolate, chapulines y frijoles. Estudios realizados en el estado de Oaxaca, revelan ciertas poblaciones con niveles de plomo en sangre superiores a lo recomendado.²⁵ Se ha descrito la asociación de niveles elevados de plomo con anemia, siendo esta un factor de sospecha de intoxicación por el metal; sin embargo, en oaxaqueños no se ha encontrado tal asociación.²⁶ Debido a ello, en la población oaxaqueña la anemia no puede ser utilizada como un marcador de intoxicación por plomo. En esta población ninguno de los genes asociados a susceptibilidad a la intoxicación por plomo ha sido ampliamente estudiado. El objetivo de este estudio fue determinar con qué frecuencia los niños oaxaqueños y sus familiares presentan polimorfismos genéticos TF, VDR y HFE asociados a susceptibilidad a intoxicación por plomo.

MATERIAL Y MÉTODO

Fue realizada una investigación biomédica de corte transversal y descriptivo. Se invitó a participar a los padres de niños de 8 a 12 años para la determinación del plomo y hemoglobina en ellos y en sus hijos, además de la identificación molecular de polimorfismos genéticos asociados a intoxicación por plomo, todo ello a través de muestras de sangre. Se realizó un muestreo por conveniencia con una $n = 36$. En cuanto a los criterios de inclusión, se consideraron a todos los niños de 8 a 12 años que aceptaron participar en el estudio con el previo consentimiento de sus padres o tutores. Los padres y hermanos que manifestaron conformidad con la realización del proyecto participaron sin discriminación de edad. Los criterios de exclusión fueron considerados cuando los niños no estaban dentro del rango de edad definido, cuyos padres o tutores no consintieron su participación en el estudio o miembros de su familia mayores de edad que se rehusaron a participar. El principal criterio de eliminación fue en niños y adultos a los que no se les podía realizar la toma de muestra de sangre por factores físicos o patológicos.

Cabe señalar que a través de un cuestionario realizado a los padres o tutores se recabaron datos socio-demográficos, antecedentes patológicos del menor, la frecuencia de la utilización de recipientes de barro para preparación, consumo y almacenamiento de alimentos. Así mismo se cuestionó a los niños sobre cuáles eran los materiales que comúnmente utilizan para jugar. Adicionalmente se realizó en los niños un test de función cognitiva dirigido por un especialista.

Test de función cognitiva

Se utilizó el Test de Raven, en su versión coloreada, aplicado por un psicólogo especialista. El Test de Raven, conocido oficialmente como Matrices Progresivas de Raven, está diseñado para evaluar la capacidad intelectual y la habilidad para el razonamiento analógico y abstracto de una persona. La versión coloreada consiste en 36 problemas divididos en 3 series de 12 ítems. Los participantes deben identificar los patrones lógicos en las matrices y seleccionar la pieza que completa el patrón de entre varias opciones proporcionadas. Su aplicación fue individual y tuvo una duración de 60 a 85 minutos.

Toma de muestras

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción con sistema Vacutainer, que permitió obtener varias muestras con una sola punción. Se tomaron 4 ml de sangre en tubos de EDTA para realizar biometría hemática y cuantificación de plomo, adicionalmente se tomaron 4 ml de sangre en un tubo con citrato de sodio al 2.4% para extracción de DNA genómico.

Cuantificación de plomo en sangre

Las muestras de sangre para cuantificación de plomo fueron preparadas en triple embalaje de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, y enviadas por paquetería al laboratorio del Hospital Inglés ABC de México, que cumple con los estándares establecidos por los Centros para Control de Enfermedades y Prevención (CDC) y el Colegio de Patólogos Americanos. Los niveles de plomo fueron cuantificados mediante el método de espectrofotometría de absorción atómica. Los resultados se reportaron con valores absolutos en unidad de microgramos por decilitro ($\mu\text{g/dL}$).

Biometría hemática

Las muestras de sangre para medir hemoglobina fueron analizadas por un equipo automatizado de biometría hemática (Pentra 120 Biomerieux), en el laboratorio de un Hospital. Los resultados de hemoglobina se reportan con valores absolutos en unidad de miligramos por decilitro (mg/dL).

Extracción de DNA genómico

Se realizó la extracción del DNA de sangre total con el reactivo DNAzol (Invitrogen), de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Se tomaron 500 μL de sangre total, que fueron mezclados con 1000 μL de reactivo (por inversión), se incubó a temperatura ambiente por 10 minutos y se añadieron 500 μL de Etanol frío, se centrifugó el tubo a 2500 RPM a 4°C por 10 minutos, la solución se decantó cuidadosamente, el DNA se lavó dos veces con etanol al 70% en frío, se diluyó en 50 μL de agua libre de nucleasas y se guardó a -70°C hasta el momento de su utilización.

Tipificación de polimorfismos por PCR en tiempo real

Para realizar el experimento se verificó la integridad del DNA a través de geles de agarosa y se realizó la cuantificación por espectrofotometría. Posteriormente se realizaron los ensayos de genotipificación por medio de sondas TaqMan específicas para cada polimorfismo de nucleótido simple (SNP), identificado (rs number) cada uno de los polimorfismos por técnica de PCR en tiempo real (Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System) y el posterior análisis de resultados mediante software especializado (SDS v2.3). En la tabla 1 se describen las características de las sondas utilizadas.

Análisis estadístico

Se realizaron medidas de tendencia central y los datos fueron sometidos a un análisis de normalidad Kolmogorov-Smirnov; posteriormente los datos se analizaron con el test ANOVA de una vía, con el programa GraphPad PrismV5. $p < 0.05$ se consideró significativo.

Tabla 1. Descripción de los polimorfismos (SNPs) y características de las sondas TaqMan utilizadas para la experimentación.

ID Gen	SNP	dbSNP rs num	Secuencia	Ubicación (cromosoma)
HFE	C282Y	rs1800562	CCTGGGGAAGAGCAGAGATATACGT[A/G] CCAGGTGGAGCACCCAGGCCTGGAT	6:26092913
VDR (FOKI)	VDR	rs2228570	GGCCTGCTTGCTGTTCTTACAGGGA[A/T] GGAGGCAATGGCGGCCAGCACTTCC	12:47879112
VDR (BmsI)	VDR	rs1544410	TTCCTGGGGCCACAGACAGGCCTGC[A/G] CATTCCCAATACTCAGGCTCTGCTC	12:47846052
TF (P570S)	C2	rs1049296	GCTGTGCCTTGATGGTACCAGGAAA[C/T] CTGTGGAGGAGTATGCGAACTGCCA	3:133775510

Aspectos éticos

Todos los adultos y padres o tutores legales de los pacientes incluidos en este protocolo aceptaron participar de forma voluntaria mediante la firma de un consentimiento informado (Anexo 2). De igual manera, se obtuvo el asentimiento verbal, escrito o con huella digital de los menores (Anexo 3). Los procedimientos a realizar incluyeron la toma de muestra sanguínea y la evaluación psicocognitiva. El estudio se apega a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y está en concordancia con la Declaración de Helsinki. La información personal de los pacientes se mantuvo confidencial y solo el investigador principal tuvo acceso a ella. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital ISSSTE Presidente Juárez de la ciudad de Oaxaca de Juárez, Oaxaca.

RESULTADOS

Los participantes en esta investigación incluyeron niños y adultos de ambos sexos, en donde el 16.5% del total fueron niños (varones), 25.8% niñas, 19.4% hombres adultos y 38.3% mujeres adultas. La edad promedio fue de 8 años para el caso de los menores de edad y de 42 años en los adultos. La

distribución por sexo no presentó diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos (Figura 1).

De acuerdo a la cuantificación de los niveles de plomo en sangre se encontró que el 60% de la población infantil presentó niveles de plomo por debajo 5 µg/dL; el restante 26.7% presentó niveles entre 5-10 µg/dL y el 13.3% tuvo niveles de plomo superiores a 10 µg/dL. En población adulta (mayor de 18 años de edad), el 42.8% presentó niveles de plomo por debajo 5 µg/dL. El 23.9% se encontró con niveles entre 5-10 µg/dL y el 33.3% presentó niveles mayores a 10 µg/dL (Figura 2).

De acuerdo con el nivel de riesgo según la cuantificación de plomo en sangre, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de plomo de todos los grupos ($p < 0.05$). Los niños con bajo riesgo tuvieron una media de 2.6 µg/dL, con riesgo potencial una media de 7.4 µg/dL y con alto riesgo 11.35 µg/dL. En adultos con bajo riesgo la media fue de 3.9 µg/dL, con riesgo potencial 9.06 µg/dL y con alto riesgo 20.06 µg/dL (Figura 3).

Al analizar los niveles de hemoglobina y la concentración de plomo en sangre en la población, tanto infantil como adulta,

se presentó una no correlación entre ambas variables (Figura 4).

Al realizar la evaluación del Test de Raven, de acuerdo a la escala de inteligencia se consideró que el 20% del total de niños entrevistados presentaron un nivel de inteligencia catalogado como deficiente, 20% con nivel medio y el 60% un nivel clasificado como superior a la media. En comparativa

con los niveles de plomo en sangre y la escala de inteligencia, el grupo catalogado con un desempeño deficiente en la prueba presentó una media de concentración de plomo en sangre de 3.3 $\mu\text{g/dL}$, el nivel medio 7.6 $\mu\text{g/dl}$ y el nivel superior de la escala de inteligencia presentó una media de 5.1 $\mu\text{g/dL}$. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Figura 5).

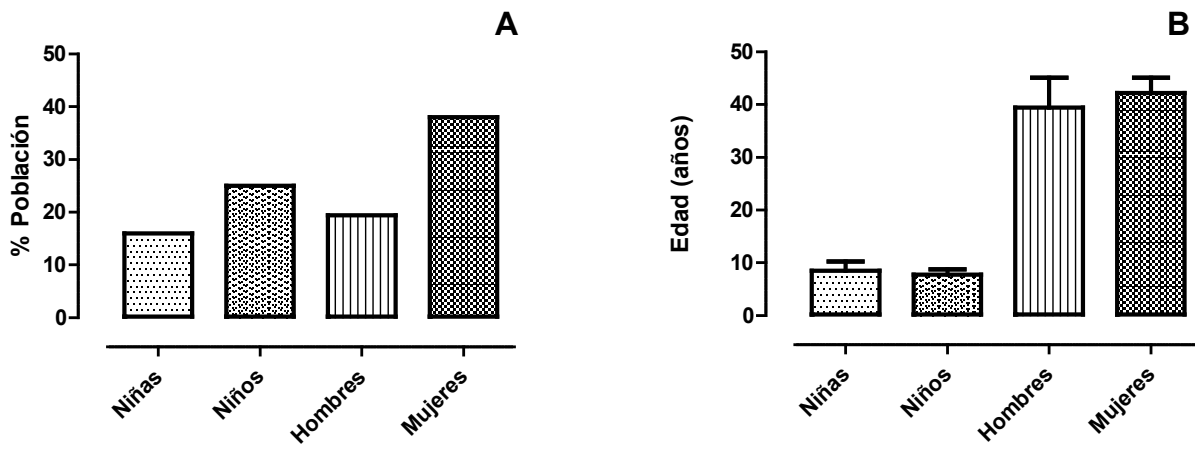


Figura 1. A) Porcentaje de la población perteneciente a cada grupo de acuerdo al sexo. B) Edades correspondientes de acuerdo al sexo. No existió diferencia significativa entre los grupos. $p < 0.05$

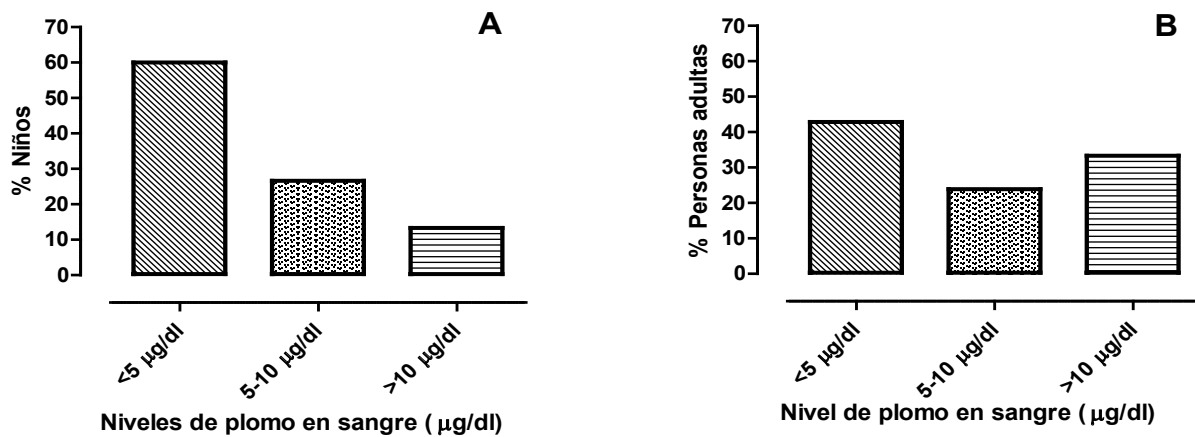


Figura 2. A) Porcentaje de niños con diferentes niveles de plomo en sangre. La mayor proporción de la población infantil presentó niveles de plomo por debajo del límite. B) Porcentaje de adultos con diferentes niveles de plomo en sangre. La población con niveles de concentración de plomo en sangre mayores a 10 $\mu\text{g/dL}$ se encuentran en alto riesgo por intoxicación. Los valores presentados corresponden a los límites sugeridos por los CDC. $p < 0$

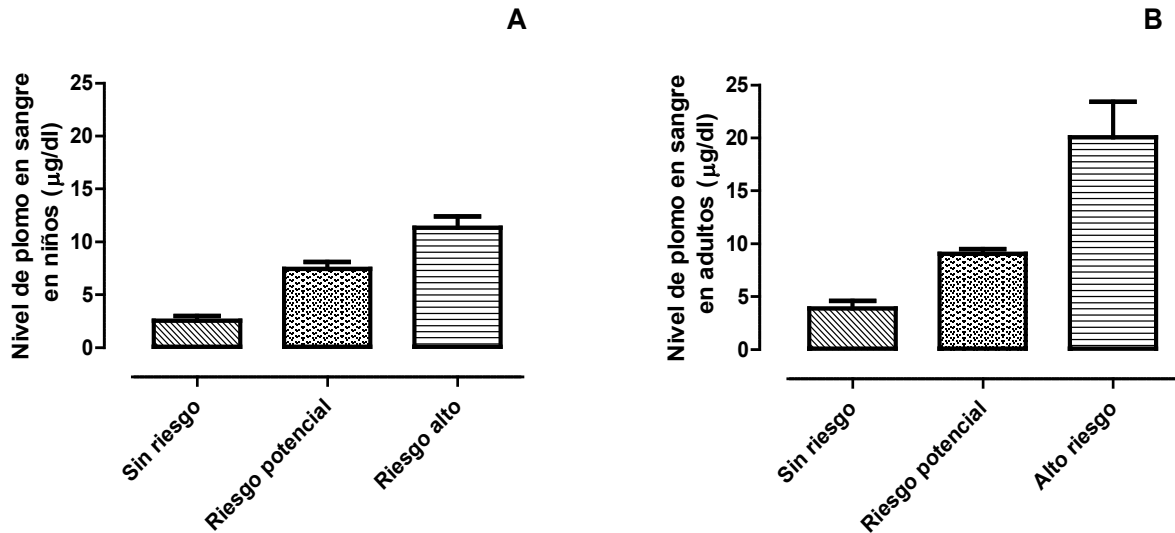


Figura 3. A) Niveles de plomo en niños de acuerdo al nivel de riesgo a la salud. B) Niveles de plomo en adultos de acuerdo al nivel de riesgo a la salud. $p < 0.05$

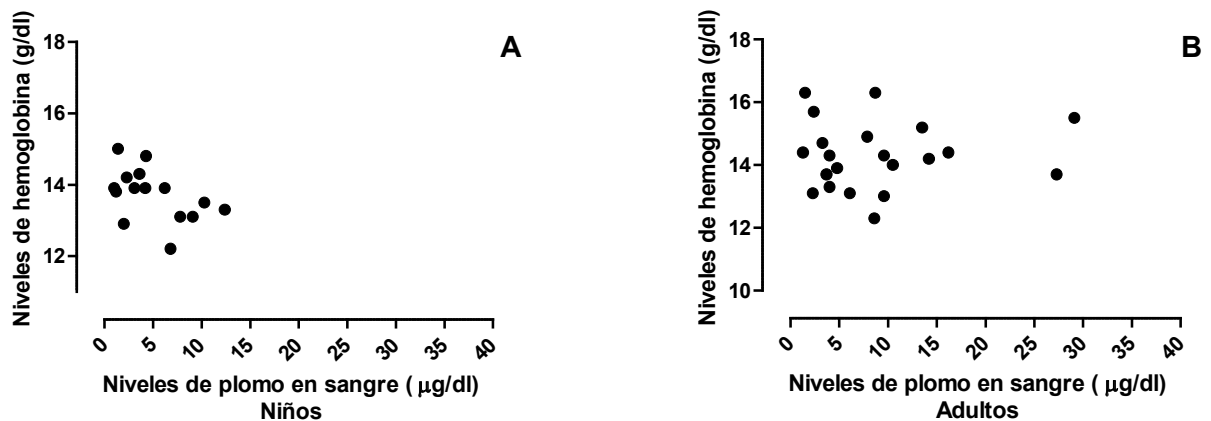


Figura 4. A) Análisis de correlación de los niveles de plomo y hemoglobina en sangre (niños) ($r^2=0.2317$). B) Análisis de correlación de los niveles de plomo y hemoglobina en sangre (adultos) ($r^2=0.0034$). No existió correlación en ninguno de los casos

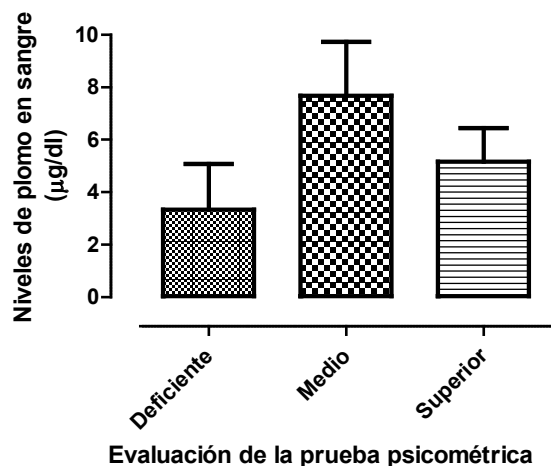


Figura 5. Resultados de la prueba psicométrica (Test de Raven) realizada a niños. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de niños evaluados con desempeño deficiente, en la media o superior a la media. $p < 0.05$

Para el desarrollo del análisis de los diversos polimorfismos, los resultados fueron obtenidos mediante la interpretación de los gráficos (amplificación) presentados por el software SDS v2.3 (Anexo 1). En cuanto a las frecuencias genotípicas de los polimorfismos de los genes TF, HFE y VDR en la población se encontró que la mayor frecuencia fue del 94% al genotipo TF P570S homocigoto (CC), HFE C282Y homocigoto (CC) presente en el 100% de la población, VDR FokI homocigoto (FF) el 44.4%, VDR variante heterocigoto (Ff) el 33.3%, VDR variante homocigoto (ff) el 22.2% y VDR BsmI homocigoto (BB) presente en la totalidad de la población (Tabla 2). Además se reporta la frecuencia alélica de cada uno de los polimorfismos de los genes analizados (Tabla 3).

Finalmente, en cuanto a los polimorfismos más frecuentes con relación a los niveles de plomo en sangre, los genotipos relacionados con bajos niveles de plomo en sangre ($< 5 \mu\text{g/dL}$) correspondieron a: HFE variante homocigoto (CC) con una media de $1.3 \mu\text{g/dL}$, VDR variante homocigoto (FF) $4.2 \mu\text{g/dL}$, VDR variante heterocigoto (Ff) $4.9 \mu\text{g/dL}$ y VDR variante homocigoto (BB) $4.6 \mu\text{g/dL}$. Entre los genotipos que se relacionan con niveles superiores a $5 \mu\text{g/dL}$ se consideró a TF PS70S variante homocigoto (CC) con $7.7 \mu\text{g/dL}$ y VDR variante homocigoto (ff) con $13.42 \mu\text{g/dL}$ (Figura 6).

Tabla 2. Frecuencias genotípicas de los polimorfismos de los genes TF, HFE y VDR (FokI y TaqI) en la población oaxaqueña estudiada.

Genotipo	(%)
TF P570S	
P570S homocigoto (CC)	94.5
P570S heterocigoto (CT)	5.5
P570S homocigoto (TT)	0
HFE C282Y	
C282Y homocigoto (CC)	100
C282Y variante heterocigoto (CY)	0
C282Y variante homocigoto (YY)	0
VDR (FokI)	
VDR homocigoto (FF)	44.5
VDR variante heterocigoto (Ff)	33.3
VDR variante homocigoto (ff)	22.2
VDR (BsmI)	
VDR homocigoto (BB)	100
VDR variante heterocigoto (Bb)	0
VDR variante homocigoto (bb)	0

Tabla 3. Frecuencia alélica de los polimorfismos de los genes TF, HFE y VDR (FokI y BsmI) en la población oaxaqueña estudiada.

Alelo	(%)
TF PS70S	
C	97.3
T	2.7
HFE C282Y	
C	100
Y	0
VDR (FokI)	
F	61.12
f	38.88
VDR (BsmI)	
B	100
b	0

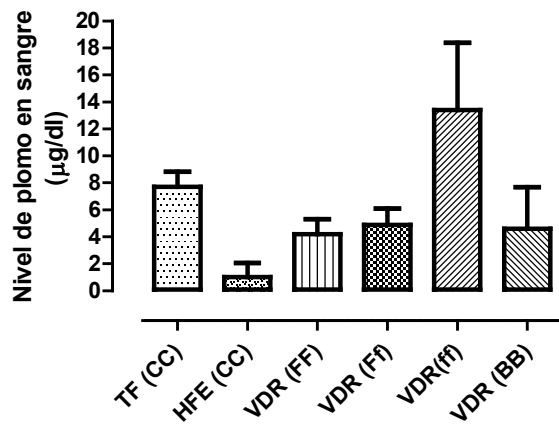


Figura 6. Relación de los genotipos de mayor frecuencia con los niveles de plomo en sangre. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Es notable que la población de Oaxaca continúa presentando considerables niveles de plomo en sangre como ha sido reportado previamente,^{25,27} pese a las modificaciones y a la regulación del uso de plomo en productos de consumo regular. Es de suma relevancia este dato, debido a que es creciente la evidencia que implica al plomo como una potente neurotoxina, con efectos negativos medibles en la cognición, aún en concentraciones muy bajas de plomo en sangre, aunado a las dificultades que rodean la viabilidad de eliminar completamente el plomo del entorno de los niños en las comunidades.^{11,15,19} Además, estudios previos aseguran que los niveles de plomo elevados en niños se relacionan estrechamente con severas afectaciones en la memoria y aprendizaje.^{9,14,28} En este estudio, los niños oaxaqueños con un nivel de inteligencia promedio presentaron elevada concentración de plomo, contrastando con lo presentado en estudios previos.²² No obstante, hay estudios que han asegurado que las elevadas concentraciones de plomo en los primeros años de vida se encuentran fuertemente asociadas con la disminución de las capacidades cognitivas.^{14,15,29} Los niveles de plomo en sangre encontrados en niños deben ser analizados de manera más estricta, ya que no existen concentraciones de plomo que puedan considerarse seguras;¹⁶ esta población se encuentra vulnerable y es importante reconocer que se presenta un riesgo potencial de acuerdo a las recomendaciones de los CDC. La situación es similar en la población mayor de 18 años; se observan en algunos casos niveles tan altos de plomo en sangre ($>20\mu\text{g/dL}$), que exigen

atención médica inmediata.¹⁸ Además, en el presente análisis se encontró lo ya reportado en estudios previos en población oaxaqueña, que han descrito que no hay presencia de anemia en personas con alto nivel de plomo en sangre,²⁷ lo cual es contrario a lo encontrado en otras poblaciones.²⁰ Ello sugiere que posiblemente existe algún mecanismo alternativo que atenúe este efecto en pobladores de Oaxaca; esto es un punto importante a dilucidar ampliamente, la cual parece ser constante en los casos.

Adicionalmente, a pesar de las asociaciones inversas consistentes entre las concentraciones de plomo en sangre y las habilidades cognitivas, los resultados de los estudios epidemiológicos no proporcionan una imagen clara con respecto al momento de mayor susceptibilidad a la neurotoxicidad inducida por plomo en la infancia. Se ha especulado que el efecto negativo que tiene el plomo sobre las funciones cognitivas en los niños se encuentra relacionado con diferencias en la susceptibilidad en cada individuo^{15,16} y se ha sugerido una posible explicación por una predisposición genética, como lo reportado en los polimorfismos que pueden modificar el metabolismo de plomo y por consecuencia, los efectos de neurotoxicidad.^{6,22} No existen reportes previos que permitan comparar la presencia de polimorfismos en genes relacionados con la susceptibilidad a la intoxicación por plomo en poblaciones oaxaqueñas; sobre estos marcadores genéticos, en la población analizada se encontró que la tendencia a presentar mayor nivel de plomo en sangre lo presentaron los portadores de la variante homocigoto para el alelo f del gen VDR; sobre estos portadores se ha documentado que existe mayor susceptibilidad a padecer los efectos por la intoxicación por plomo especialmente en los niños, este factor implica un mayor riesgo en esta población. Otro polimorfismo analizado sobre VDR fue BsmI; se conoce que los portadores del alelo B sufren los efectos de toxicidad de forma predominante;²² en esta población todos contaban con este alelo. Existe alta frecuencia del polimorfismo de HFE C282Y homocigoto (CC) y TF PS70S variante homocigoto (CC) en la población oaxaqueña analizada, comparado con otros los portadores de la variante homocigoto para el alelo C del gen HFE que presentan menor tendencia al incremento en los niveles de plomo.²¹ Sin embargo, no fue así en el gen TF, donde los portadores de la variante homocigoto del alelo C presentaron niveles de plomo considerables por encima de $5\mu\text{g/dL}$, al examinar que no se contó con portadores de otras variantes, no fue posible verificar si en esta población se corroboraba la regulación a la baja en los niveles de plomo en esas condiciones.

El presente análisis es el primero en su tipo en el estado de Oaxaca, por lo que se tienen múltiples perspectivas en esta investigación. Es indispensable explorar otros genes que se asocien, debido a que puede existir sinergia entre ellos y potencializar la absorción de plomo;^{21,23,24,30} y también considerar las diferencias específicas por edad en las reservas

de hierro del cuerpo y su efecto sobre el metabolismo de plomo.

CONCLUSIÓN

Los niveles de hemoglobina en la población oaxaqueña estudiada no se observaron alterados por el incremento en las concentraciones de plomo.

Ante los elevados niveles de plomo en sangre se considera que presentan mayor susceptibilidad a intoxicación por plomo los niños y las familias que presentaron polimorfismos VDR FokI (22.2%).

El incremento de plomo en sangre no representó un factor de riesgo que comprometiera severamente el coeficiente intelectual de los niños en edad escolar; se deben realizar estudios complementarios que exploren otras áreas del comportamiento.

Este análisis sugiere que la población oaxaqueña posee características genéticas particulares que necesitan ser ampliamente dilucidadas. Además, se requiere explorar la relación con otros polimorfismos que pueden estar involucrados (ALAD G177C, HFE H63Db, VDR taqI).

Es urgente la detección de posibles casos de intoxicación, por ello es necesario que la normatividad Mexicana señale medidas preventivas con niveles de plomo desde 10mg/dL (NOM-199-SSA1-2000).

REFERENCIAS

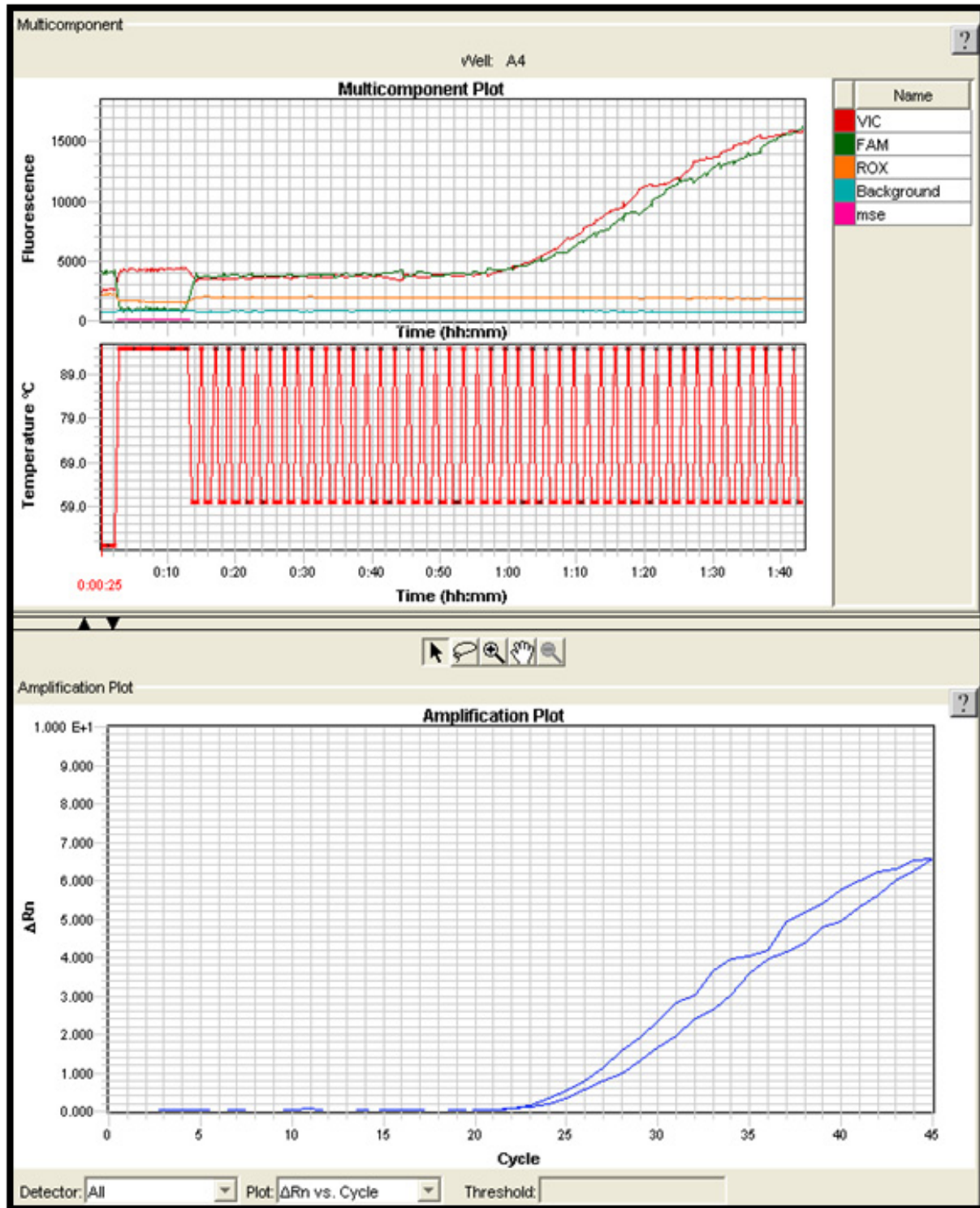
1. WHO. World Health Organization. Intoxicación por plomo y salud. Reviewed on December 27, 2023.
2. O'Connor D, et al. The effects of iniquitous lead exposure on health. *Nat Sustain*. 2020;3, 77–79.
3. Larsen B, Sánchez-Triana E. Global health burden and cost of lead exposure in children and adults: a health impact and economic modeling analysis. *Lancet Planet Health*. 2023; 7: e831–40.
4. Ruckart PZ, et al. Update of the Blood Lead Reference Value — United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70:1509-1512.
5. Zhou N, et al. Trends in global burden of diseases attributable to lead exposure in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10:1036398.
6. Xu T, et al. Patterns of global burden of 13 diseases attributable to lead exposure, 1990-2019. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1121.
7. Brown L, et al. Developing a Health Impact Model for Adult Lead Exposure and Cardiovascular Disease Mortality. *Environ Health Perspect*. 2020;128(9):97005.
8. Azcona-Cruz MI, Ramírez y Ayala R, Vicente-Flores G. Efectos tóxicos del plomo. *Rev Esp Med Quir*. 2015;20:72-

77.

9. Ramírez Ortega D, et al. Cognitive Impairment Induced by Lead Exposure during Lifespan: Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Toxics*. 2021;9(2):23.
10. Schneider JS. Neurotoxicity and Outcomes from Developmental Lead Exposure: Persistent or Permanent? *Environ Health Perspect*. 2023;131(8):85002.
11. Neuwirth LS, Lopez OE, Schneider JS, Markowitz ME. Low-level Lead Exposure Impairs Fronto-executive Functions: A Call to Update the DSM-5 with Lead Poisoning as a Neurodevelopmental Disorder. *Psychol Neurosci*. 2020;13(3):299-325.
12. Yu YL, et al. Public and occupational health risks related to lead exposure updated according to present-day blood lead levels. *Hypertens Res*. 2023;46(2):395-407.
13. Lanphear BP, et al. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health*. 2018; 3: e177–84.
14. Halabicky OM, et al. Low-level lead exposure in early childhood and parental education on adolescent IQ and working memory: a cohort study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023;33:168–176.
15. Lee H, et al. Childhood lead exposure is associated with lower cognitive functioning at older ages. *Sci Adv*. 2022;8(45):eabn5164.
16. Cuomo D, Foster MJ, Threadgill D. Systemic review of genetic and epigenetic factors underlying differential toxicity to environmental lead (Pb) exposure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(24):35583-35598.
17. Olufemi AC, Mji A, Mukhola MS. Potential Health Risks of Lead Exposure from Early Life through Later Life: Implications for Public Health Education. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16006.
18. CDC. Center of Disease Control. Health Effects of Lead Exposure. Reviewed on December 27, 2023.
19. Halmo L, Nappe TM. Lead Toxicity. 2023 Jul 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
20. Maidoumi S, et al. Iron deficiency and cognitive impairment in children with low blood lead levels. *Toxicol Rep*. 2022;9:1681-1690.
21. Hopkins MR, et al. Variants in iron metabolism genes predict higher blood lead levels in young children. *Environ Health Perspect*. 2008;116(9):1261–1266.
22. Pawlas N, et al. Modification by the genes ALAD and VDR of lead-induced cognitive effects in children. *Neurotoxicology*. 2012;33(1):37-43.
23. Mani MS, et al. Influence of VDR and HFE polymorphisms on blood lead levels of occupationally exposed workers. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(6):897-914.
24. Mani M, et al. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum Exp Toxicol*. 2019;38(9):1031-1059.

25. Azcona-Cruz MI, et al. Lead-glazed ceramic ware and blood lead levels of children in the city of Oaxaca, Mexico. *Arch Environ Health*. 2000;55(3):217-222.
26. Azcona Cruz MI, Ramírez y Ayala R. Concentración de plomo y hemoglobina en sangre de derechohabientes del Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE. In *Libro de Resúmenes CONGISP*. 2015; pp. 67-68.
27. Azcona-Cruz MI, et al. Niveles de plomo en sangre en niños de 8 a 10 años y su relación con la alteración en el sistema vasomotor y del equilibrio. *Salud Publica Mex*. 2000;42(4):282-290.
28. Rawat PS, et al. Environmental lead exposure and its correlation with intelligence quotient level in children. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;72:126981.
29. Jia Z, et al. Prenatal Lead Exposure, Genetic Factors, and Cognitive Developmental Delay. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2339108.
30. Qader A, Rehman K, Akash M. Genetic susceptibility of δ -ALAD associated with lead (Pb) intoxication: sources of exposure, preventive measures, and treatment interventions. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28, 44818–44832.

Anexo 1. Amplificación del gen VDR en portadores con la variante heterocigoto de FokI.



Anexo 2. Formato de consentimiento informado.

HOSPITAL REGIONAL PRESIDENTE JUÁREZ
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO



FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título del Proyecto: "Polimorfismos genéticos asociados a susceptibilidad a intoxicación por plomo en niños oaxaqueños derechohabientes del ISSSTE".

Patrocinadores: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Sitio de Investigación: Hospital Regional Presidente Juárez / Ciudad de Oaxaca

Investigador principal: **Dra. María Isabel Azcona Cruz**
Coordinadora de Enseñanza e Investigación, HRPJ ISSSTE
Tel. 01 951 5153179

Sobre el proyecto de Investigación:

Esta es una invitación a participar en un protocolo de investigación de ciencia aplicada. Es importante que tenga información acerca de esta investigación que se conducirá en Hospital Regional Presidente Juárez (HRPJ) del ISSSTE en la ciudad de Oaxaca. Por favor, tome el tiempo que necesite para leer con cuidado la siguiente información y, si lo desea, discúptala con su pareja, familiares, amigos o su médico.

Resumen del proyecto:

El plomo es un metal pesado que se encuentra de forma natural en la corteza terrestre, a nivel mundial la intoxicación por plomo se considera un problema de salud pública principalmente en niños, ya que su exposición a este metal es ambiental, por juguetes o los recipientes en los que se preparan, sirven y almacenan los alimentos que consumen; además, se ha observado que niveles elevados de plomo tienen repercusión en los niños a nivel neurocognitivo, visual y renal. El plomo en la población oaxaqueña constituye un problema de salud pública debido al uso tradicional de utensilios de barro vidriado para preparación y almacenamiento de alimentos. Se ha descrito en diversos estudios la asociación de niveles elevados de plomo con anemia, siendo esta un factor de sospecha de intoxicación por el metal. Además, se han descrito genes de susceptibilidad a la intoxicación por plomo, en nuestra población ninguno de estos genes ha sido estudiado y es de gran interés para nosotros realizarlo en niños derechohabientes del ISSSTE, debido a que el determinar los polimorfismos permitiría identificar a los individuos que son genéticamente más susceptibles a intoxicación por plomo, y facilitar su introducción a un manejo más oportuno.

Procedimientos:

- 1) Se realizará un cuestionario con el fin de recabar datos de antecedentes personales, heredofamiliares y datos clínicos necesarios para el cumplimiento de los objetivos del proyecto. Estos serán resguardados de forma confidencial de acuerdo con la ley, y podrán ser utilizados con fines epidemiológicos.
- 2) Se realizará un test de función cognitiva, para determinar si hay alguna relación con los niveles de plomo.
- 3) Toma de muestra de sangre por venopunción con sistema vacoutainer:
 - 1 tubo tapa morada, para realizar biometría hemática y cuantificación de plomo.
 - 1 tubo tapa azul, para realizar los estudios genéticos.

Riesgos:

Al obtener las muestras de sangre, pudiera experimentar una molestia menor con la inserción de la aguja. Los posibles efectos secundarios de tomar sangre incluyen desmayo, inflamación de la vena, dolor o sangrado leve en el sitio de la punción.

Beneficios:

Usted o su hijo(a) no obtendrán un beneficio directo, pero su participación contribuirá al conocimiento de factores genéticos relacionados a intoxicación por plomo que podrán ser utilizados en un futuro cercano para aplicar medidas preventivas dirigidas.

Costos:

La participación de su hijo en el presente proyecto no tiene ningún costo.

Pago por participación:

No hay una compensación económica para las personas que participen en este estudio. No hay planes para compensarlo por los productos de esta investigación.

Confidencialidad:

Todos los registros de sus datos que se hagan, serán manejados de manera confidencial, de acuerdo con la ley. El nombre de su hijo(a) será reemplazado por un código (de letras y números). Los datos podrán ser utilizados con fines de vigilancia epidemiológica.

Participación voluntaria:

Su decisión acerca de la participación de su hijo(a) en esta investigación es absolutamente voluntaria y personal. Si decide hacerlo, le pediremos que firme esta forma de consentimiento y recibirá una copia.

Preguntas:

He hablado con _____, y ha aclarado todas mis dudas y respondido mis preguntas. Si después surgen otras dudas o preguntas, sé que puedo llamar por teléfono a la Dra. María Isabel Azcona Cruz al 01 951 5153179.

Si usted tiene alguna duda acerca de los derechos de su hijo (a) como derechohabiente que participa en este estudio o sobre alguna lesión relacionada con la investigación puede comunicarse con _____, Presidente(a) del Comité de Ética en Investigación del HPRJ.
Tel. _____.

Consentimiento:

Si fimo abajo, en la línea correspondiente a mi nombre, estoy acordando que mi hijo(a) de nombre _____ participe en esta investigación científica, que sus datos y muestras sean utilizados para los procedimientos descritos anteriormente y que sean resguardadas bajo el código que se asigne en un banco para estudios posteriores. Así mismo hago constar que me he quedado con una copia de este documento.

Nombre y firma de la persona participante: _____

Lugar y fecha: _____

Nombre y firma de testigo (1): _____

Lugar y fecha: _____

Nombre y firma de testigo (2): _____

Lugar y fecha: _____

Nombre y firma de quien realizó la discusión de este documento: _____

Lugar y fecha: _____

Nombre y firma del investigador principal: _____

Lugar y fecha: _____

Anexo 3. Formato de asentimiento

HOSPITAL REGIONAL PRESIDENTE JUÁREZ
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO



FORMA DE ASENTIMIENTO

"Polimorfismos genéticos asociados a susceptibilidad a intoxicación por plomo en niños oaxaqueños derechohabientes del ISSSTE".

FOLIO: _____ FECHA: _____

Estamos haciendo una investigación sobre susceptibilidad a intoxicación por plomo en niños. Te estamos invitando a este estudio porque en Oaxaca estamos muy expuesto a este material debido al uso tradicional de utensilios de barro para preparar o servir comida; además, las pinturas de muchos juguetes pueden contenerlo y tu cuerpo lo podría estar absorbiendo.

Queremos conocer los niveles de plomo que se encuentran en tu sangre, y si tienes algún gen que te haga más susceptible a intoxicación que a otros niños, además si por la exposición normal que has tenido a ese material si has tenido alguna alteración.

Les haremos una encuesta a tus papas y también nos ayudaras a responder, además te realizaremos unas preguntas y realizaras unas actividades que nos ayudaran a entender el fenómeno de la intoxicación por plomo.

Además, en este estudio, si tú y tus papás están de acuerdo, un químico te tomará un poco de sangre de tu brazo. Esto puede doler un poco, vamos a mantenerte lo más cómodo posible y minimizar la posibilidad de que esto suceda.

Lo que aprendemos acerca de ti y de tu sangre puede parecer muy complicado. Nuestro personal está capacitado para ayudarte a entender esto tanto como sea posible. Si tienes preguntas, por favor, ten la confianza de hacerlas.

Declaración de Asentimiento

Yo quiero formar parte de este estudio.

Yo sé que puedo cambiar mi decisión en cualquier momento.

Yo he tenido oportunidad de hacer preguntas acerca de este estudio y mis preguntas han sido respondidas.

(Nombre y firma del menor) Edad: _____

¿Otorgó su asentimiento verbal? Si No

*Si se otorgó el asentimiento verbal, por favor documentarlo claramente en los documentos fuente del estudio.

Huella digital del menor

Yo confirmo que he explicado el estudio al participante en un nivel compatible con el entendimiento de los participantes, y que el participante ha aceptado estar en el estudio.

Nombre y firma de la persona que obtuvo el asentimiento: _____