

S. Fernández de León^a
M.P. Ambel^b
A. Sánchez^b
R.M. García-Moncó^b
J.G. Cobos^b
M. Fajardo^c

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno Infantil de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud. Junta de Extremadura. Badajoz. ^bDepartamento de Química Analítica y Electroquímica. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz. ^cSección de Microbiología. Hospital Universitario Perpetuo Socorro de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud. Junta de Extremadura. Badajoz. España.

Correspondencia:

Dra. S. Fernández de León.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Materno Infantil de Badajoz.
La Violeta, 3. 06010 Badajoz. España.
Correo electrónico: sylviaf93@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/05/03
Aceptado para su publicación: 12/02/04

Presencia de cadmio y plomo en sangre total, suero y plasma de cordón umbilical de la embarazada y su relación con el hábito fumador

127

Presence of cadmium and lead in whole blood, serum and plasma from the umbilical cords of pregnant women and relationship with smoking

RESUMEN

Objetivos: En una primera etapa, el objetivo de este estudio era determinar los contenidos de cadmio (Cd) y plomo (Pb) en sangre, suero y plasma de cordón umbilical de mujeres embarazadas fumadoras, no fumadoras y ex fumadoras. Seguidamente, y teniendo en cuenta el carácter tóxico de ambos elementos, el objetivo era evaluar la incidencia que su presencia puede tener en relación con los efectos adversos obstétricos y perinatales.

Pacientes y métodos: El estudio se realizó con un total de 73 mujeres: 22 eran fumadoras, 48 no fumadoras y 3 ex fumadoras. Para la determinación de los citados metales se utilizaron técnicas electroanalíticas de exactitud y precisión comprobadas. Los resultados fueron corroborados con los obtenidos utilizando la técnica de espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito.

Resultados: El estudio aquí presentado muestra que las concentraciones de cadmio y plomo en sangre, suero y plasma de cordón umbilical son significativamente más altas en las mujeres fumadoras. También se ha observado que los valores de tóxicos aumentan a medida que se consume un mayor número de cigarrillos, y esta correlación es superior en el caso del plomo. Asimismo, según la bibliografía consultada, los valores medios de metales detectados en sangre de cordón umbilical son inferiores a los correspondientes valores medios encontrados en sangre materna, lo que induce a pensar en el efecto filtrante de la placenta.

Conclusiones: Se ha demostrado que la presencia de estos metales tóxicos en la sangre del cordón umbilical es superior en las gestantes con hábito fumador. En el presente estudio no se ha encontrado correlación alguna entre el hábito fumador de la madre y el test de Apgar del recién nacido.

128 PALABRAS CLAVE

Cordón umbilical. Cadmio. Plomo. Análisis.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was firstly to determine cadmium and lead content in blood, serum and plasma from the umbilical cords of pregnant smokers, nonsmokers and exsmokers. Given the toxic character of both elements, a second aim was to evaluate the possible incidence of their presence in relation to adverse obstetric and perinatal effects.

Patients and methods: The study was carried out in 73 women: 22 smokers, 48 nonsmokers and 3 former smokers. To determine cadmium and lead content, electroanalytical techniques of proven reliability and accuracy were used. The results were corroborated with those obtained using the atomic adsorption spectrophotometry technique with graphite furnace.

Results: Cadmium and lead concentrations in blood, serum and plasma from umbilical cord were significantly higher in smokers. Toxic levels increased with the number of cigarettes smoked and this correlation was closer in the case of lead. Likewise, the mean values of metals detected in umbilical cord blood were lower than the corresponding mean values in maternal blood reported in the literature consulted, suggesting a filtration effect of the placenta.

Conclusions: The present study shows that presence of these toxic metals in umbilical cord blood is higher in pregnant women who smoke. No correlation was found between smoking and the newborn baby's Apgar test.

KEY WORDS

Umbilical cord. Cadmium. Lead. Analysis.

INTRODUCCIÓN

Hoy día, el tabaquismo constituye uno de los principales problemas sanitarios en los países occidentales. Está bien demostrado que ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad por sus efectos cardiovasculares, cancerígenos, cerebrovasculares y broncopulmonares¹⁻³. Genera actualmente el 20-25% de la mortalidad global, además es la principal causa de muerte prematura y evitable^{3,4}. El humo producido por la combustión del tabaco contiene más de 4.000 sustancias químicas en fase sólida (macromoléculas) y gaseosa^{1,2}. El mecanismo de acción de la mayoría de los componentes del tabaco que están asociados a efectos patógenos no está todavía suficientemente establecido. No obstante, se conocen medio centenar de estos compuestos con demostrado efecto cancerígeno y tóxico sobre los aparatos cardiovascular, respiratorio y reproductor^{2,3,5}. Entre los más peligrosos destacan los siguientes: benceno, cadmio, plomo y polonio²¹⁰.

Entre las poblaciones con mayor riesgo por exposición al tabaquismo destaca con personalidad propia la pediátrica, especialmente vulnerable en el segmento comprendido desde el período fetal hasta el tercer año de vida⁶⁻⁸.

La primera asociación entre el tabaquismo materno y alteraciones tales como deficiente crecimiento fetal, bajo peso al nacimiento, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad, fue descrita en 1957 y posteriormente ratificada en múltiples estudios^{6,9}. Actualmente, el tabaquismo activo materno durante el embarazo está considerado como un factor de riesgo para el bajo peso al nacimiento^{7,10,11}, y disminuye también la talla fetal^{6,11}, en ambos casos la cuantía de los efectos es proporcional al número de cigarrillos consumidos. El máximo efecto nocivo se produce durante el último trimestre de la gestación, alrededor del 42% de los hijos de madres fumadoras cuyo peso al nacer es inferior a 2.500 g (bajo peso), requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatal.

Al parecer, la causa de estos fenómenos radica en el hecho de que en las arterias vellositarias de grandes fumadoras se produce un aumento significativo de la vasoconstricción, mediado por la endotelina 1, que puede poner en riesgo el flujo placentario fetal y contribuir al bajo peso del recién nacido¹². Igualmente, se produce una alteración de la vascu-

larización placentaria como consecuencia de la disminución del diámetro de los capilares fetales vellosarios, originando así una disminución del área de intercambio de gases y nutrientes entre la madre y el feto, lo cual incrementa el riesgo de desnutrición fetal¹³.

El tabaquismo materno también produce alteraciones estructurales placentarias, y es el cadmio el principal componente implicado.

La frecuencia de abortos espontáneos en el grupo de madres fumadoras es un 27% mayor que en las no fumadoras¹⁴⁻¹⁷. A su vez, alrededor del 10% de la mortalidad perinatal está relacionada con el tabaquismo materno^{3,7,14}. Igualmente, existen relaciones entre el consumo de tabaco en la gestante y las malformaciones genéticas, el síndrome de la muerte súbita infantil, el deficiente desarrollo físico posnatal, etc.¹⁸.

Entre los metales carcinogénicos se encuentran: arsénico, cadmio, cromo, manganeso, mercurio, plomo y talio. La principal causa de riesgo para la salud humana es la oxidación del ADN producida por metales (fig. 1).

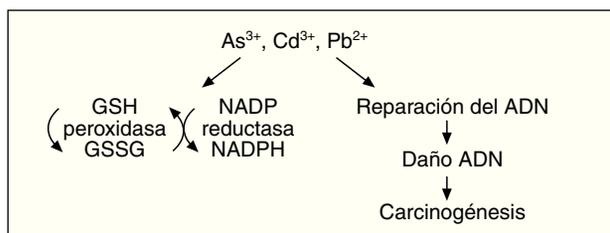


Figura 1. Fisiopatología de la carcinogénesis producida por tóxicos ambientales. GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado; NADP: nitrosín adenín difosfato; NADPH: nitrosín adenín difosfato reducido.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo con 73 mujeres embarazadas, de las que 22 se declararon fumadoras activas durante la gestación (\bar{X} = 11,30 cigarrillos/día; S = 7,78), todas ellas a término (38-42 semanas) y residentes en Badajoz (España). Es bien sabido que en las concentraciones de cadmio y plomo en sangre influyen múltiples variables, tales como la zona donde se habita (tráfico, etc.) el ambiente laboral (industrias, etc.) o la dieta alimentaria. Si consideramos el objeto fundamental de este trabajo, es evidente

que el posible grado de heterogeneidad de la población seleccionada (mujeres residentes en Badajoz), no va a afectar de forma significativa a las conclusiones aquí deducidas.

Las muestras se extrajeron en el Hospital Maternal e Infantil del Servicio Extremeño de Salud (SES) de Badajoz. Los análisis se realizaron en el Departamento de Química Analítica y Electroquímica de la Universidad de Extremadura (Badajoz).

Antes de formar parte de este estudio, todas las participantes dieron su consentimiento informado.

Las muestras de sangre se recogieron en el momento del parto y se introdujeron en los siguientes medios, según la fracción a obtener:

— Sangre total y plasma: tubo con 0,072 ml de disolución de ácido etilendiamino tetraacético (AEDT) tripotásico al 7,5%.

— Suero: tubo seco.

Suero y plasma se obtuvieron después de centrifugar la sangre a 3.000 rpm durante 10 min, e inmediatamente fueron congeladas y almacenadas a -20 °C, hasta su posterior tratamiento.

Ambas muestras fueron pretratadas antes de su análisis, mediante digestión ácida en crisoles de cuarzo, utilizando ácido nítrico concentrado. Una vez digeridas, las disoluciones se guardaron en recipientes de polietileno a -4 °C hasta su análisis mediante técnicas electroanalíticas de redisolución¹⁹ y espectrofotometría de absorción atómica.

El cadmio fue determinado como Cd^{2+} en medio tampón acético-acetato (pH = 5) y el plomo como Pb^{2+} en medio ácido (pH = 2) mediante la técnica electroanalítica de voltamperometría de onda cuadrada, empleando electrodo de gota de mercurio. Se ha utilizado el método de adición patrón, y se han obtenido, para cada determinación, rectas cuyo valor del coeficiente de regresión lineal presenta, al menos, dos 9. El equipo utilizado fue un Autolab Electrochemical Analyser (Ecochemie, The Netherlands).

Los resultados obtenidos por análisis electroanalíticos no presentan diferencias significativas frente a los encontrados a través de la técnica espectrofotométrica de absorción atómica.

En el análisis estadístico se ha utilizado la prueba de la t de Student. Se indican los intervalos de confianza (IC) del 95% para la diferencia de las medias.

130 Se fijó como grado de significación estadística un valor de $p < 0,05$. La correlación entre las concentraciones de metales detectadas y el número de cigarrillos se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

La población estudiada se refleja en la figura 2.

En las tablas 1 y 2 se presentan los cálculos estadísticos de la media y la desviación estándar para cada metal, detectados en sangre total, suero y plasma de cordón umbilical, agrupados en cada caso en: mujeres embarazadas fumadoras, ex fumadoras y no fumadoras. Además se valoró la asociación entre las variables cualitativas (fumadoras/no fumadoras) y cuantitativas (ppb de Cd y Pb) mediante la t de Student y se indicó el IC para la diferencia de medias.

Estos resultados indican que el contenido de cadmio y plomo en sangre de cordón umbilical en pacientes fumadoras es claramente superior frente al encontrado en no fumadoras. Esta evolución se re-

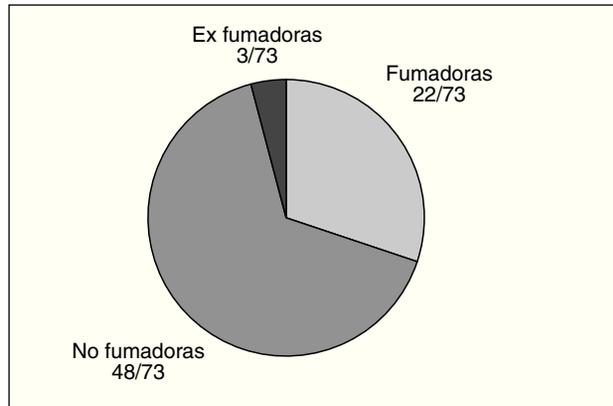


Figura 2. Población estudiada.

pite cuando se determina el contenido de dichos metales en las fracciones sanguíneas (suero y plasma).

En la tabla 3 se recogen los coeficientes de correlación de Pearson entre el número de cigarrillos diarios consumidos y las concentraciones de metales detectadas en el grupo de fumadoras.

Tabla 1 Contenido de cadmio en cordón umbilical

<i>Sangre total</i>			
	<i>Fumadoras</i>	<i>Ex fumadoras</i>	<i>No fumadoras</i>
Contenido de cadmio (ppb)	3,25	2,97	1,96
Desviación estándar	0,18	0,92	0,64
Diferencia de medias fumadoras-no fumadoras, 1,29 (ppb); intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,09 - 1,50; t de Student = 12,86; $p < 0,001$			
<i>Suero</i>			
	<i>Fumadoras</i>	<i>Ex fumadoras</i>	<i>No fumadoras</i>
Contenido de cadmio (ppb)	3,15	2,90	1,84
Desviación estándar	0,19	0,95	0,65
Diferencia de medias fumadoras-no fumadoras, 1,31 (ppb); IC del 95%, 1,11 - 1,52; t de Student = 12,94; $p < 0,001$			
<i>Plasma</i>			
	<i>Fumadoras</i>	<i>Ex fumadoras</i>	<i>No fumadoras</i>
Contenido de cadmio (ppb)	3,11	2,77	1,78
Desviación estándar	0,19	0,87	0,62
Diferencia de medias fumadoras-no fumadoras, 1,34 (ppb); IC del 95%, 1,14 - 1,54; t de Student = 13,61; $p < 0,001$			

Tabla 2 Contenido de plomo en cordón umbilical

<i>Sangre total</i>			
	<i>Fumadoras</i>	<i>Ex fumadoras</i>	<i>No fumadoras</i>
Contenido de plomo (ppb)	83,4	78,0	47,9
Desviación estándar	10,64	32,23	10,61
Diferencia de medias fumadoras-no fumadoras, 35,47 (ppb); intervalo de confianza (IC) del 95%, 29,93 - 41,01; t de Student = 12,93; p < 0,001			
<i>Suero</i>			
	<i>Fumadoras</i>	<i>Ex fumadoras</i>	<i>No fumadoras</i>
Contenido de plomo (ppb)	81,09	75,0	46,33
Desviación estándar	10,48	33,29	10,78
Diferencia de medias fumadoras-no fumadoras, 34,76 (ppb); IC del 95%, 29,26 - 40,26; t de Student = 12,76; p < 0,001			
<i>Plasma</i>			
	<i>Fumadoras</i>	<i>Ex fumadoras</i>	<i>No fumadoras</i>
Contenido de plomo (ppb)	80,86	73,66	45,83
Desviación estándar	10,59	32,81	10,79
Diferencia de medias fumadoras-no fumadoras, 35,03 (ppb); IC del 95%, 29,49 - 40,57; t de Student = 12,77; p < 0,001			

De los valores obtenidos se demuestra una correlación positiva entre el número de cigarrillos y las concentraciones de metales detectadas, siendo esta correlación mayor en el caso del plomo, como podemos observar en la figura 3.

Señalamos también que el contenido en cadmio y plomo en sangre total de cordón umbilical es siempre (en los 3 grupos establecidos) ligeramente superior al obtenido cuando se analizan suero y plasma. En estos últimos se aprecia una gran similitud.

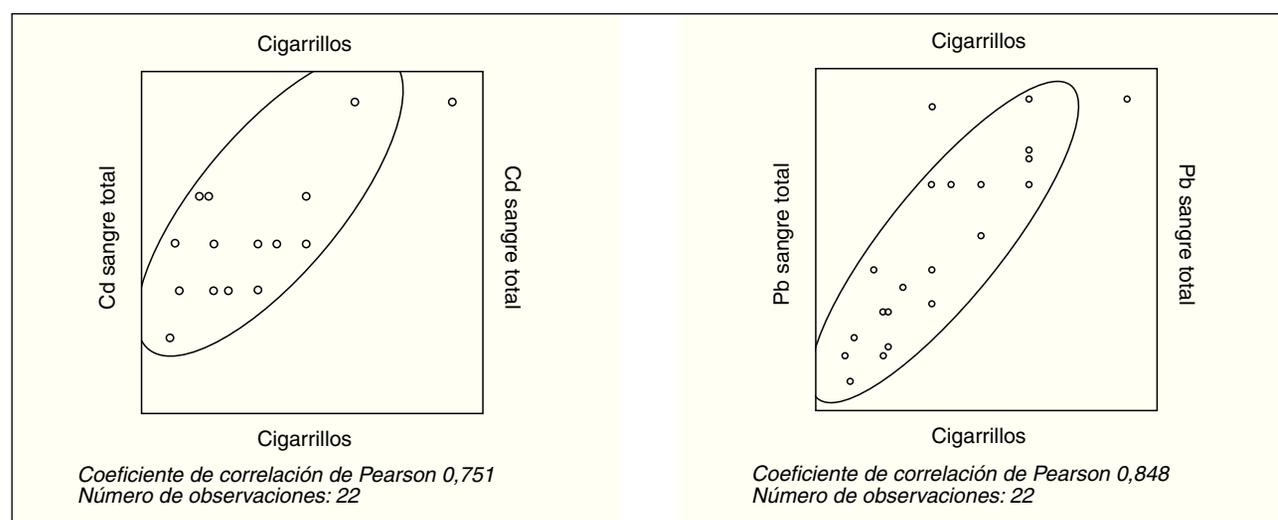


Figura 3. Correlación entre las concentraciones de metales presentes en sangre total de cordón umbilical y el número de cigarrillos/día fumados durante la gestación.

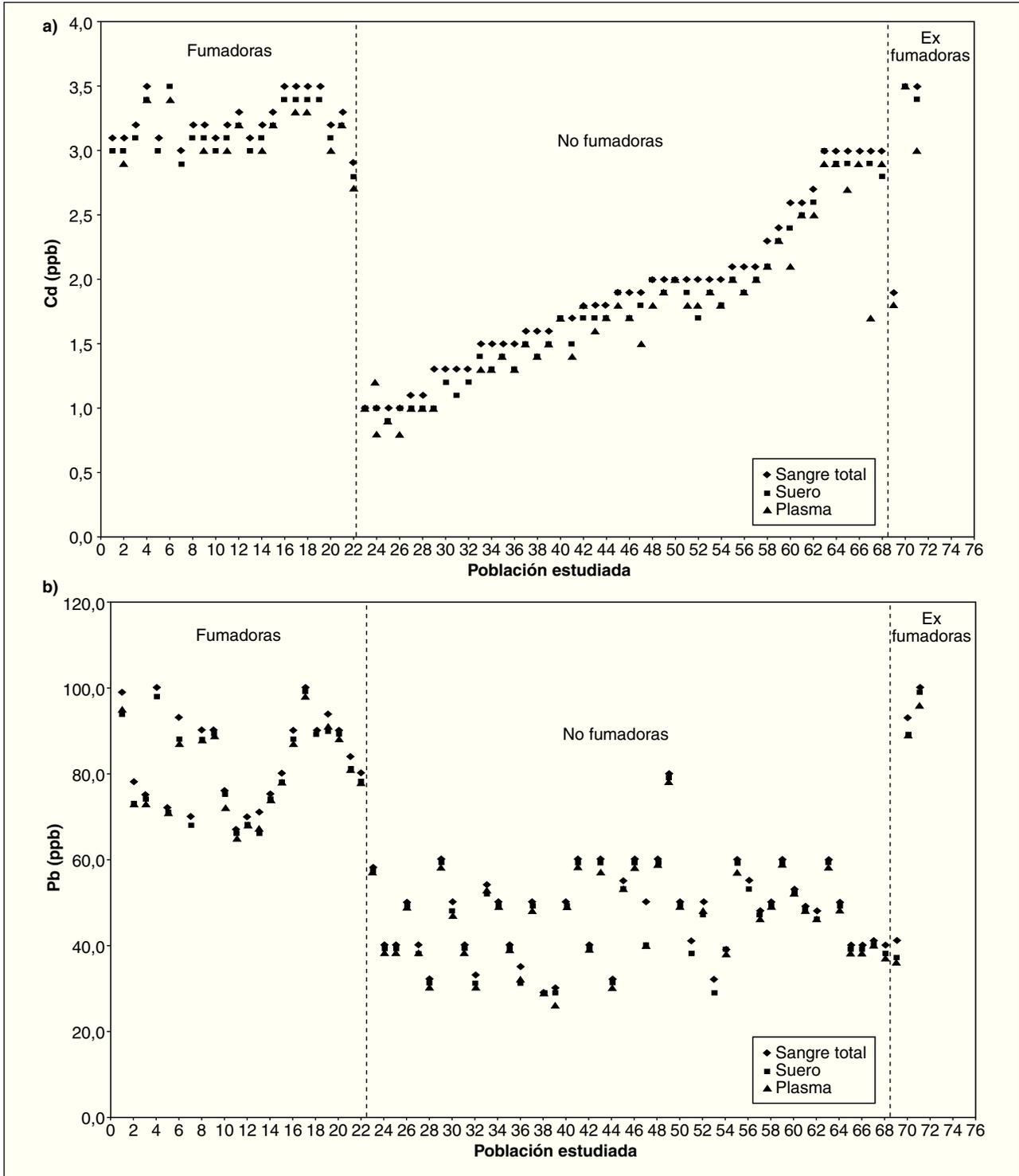


Figura 4. Valores obtenidos en sangre total, suero y plasma de cordón umbilical. a) Cadmio. b) Plomo.

Tabla 3 Correlación de Pearson para fumadoras

	<i>Número de cigarrillos</i>
Cd en sangre total	0,751
Cd en suero	0,749
Cd en plasma	0,711
Pb en sangre total	0,848
Pb en suero	0,846
Pb en plasma	0,837

tud de los valores en las concentraciones halladas, tal y como se observa en la figura 4 (a: Cd ; b: Pb).

Las concentraciones de cadmio halladas en la circulación del cordón umbilical se encuentran entre los límites observados en las figuras anteriores: por el presente estudio se establece, en sangre total de cordón umbilical, un intervalo de concentraciones de 0 a 3 g/l (ppb) para las pacientes no fumadoras, y de 3,2 a 3,5 ppb para las fumadoras. Estos resultados son, en cualquier caso, inferiores al anteriormente establecido (entre 5 y 6 ppb) como valor normal en circulación de sangre periférica.

Por lo que respecta al plomo, los valores experimentales encontrados están situados entre los siguientes rangos: valores hasta 60 ppb para las no fumadoras y entre 65 y 100 para las fumadoras.

También se debe indicar que, en la condición de ex fumadora, habrá que considerar el tiempo transcurrido desde que la embarazada dejó de fumar (años, sólo en el embarazo, etc.), lo que explicaría que en los 3 casos estudiados se obtengan valores muy diferentes. Al tratarse únicamente de 3 casos, no podemos concluir nada acerca de este grupo.

Estos resultados demuestran que, efectivamente, los 2 metales objeto de estudio pasan a la circulación del cordón umbilical, si bien las concentraciones para cualquiera de ellos son inferiores a las encontradas en sangre materna periférica; esta observación corrobora la teoría acerca de la capacidad filtrante de la placenta, que retiene parte de estos metales, protegiendo así (al menos en parte) a la circulación fetal de la presencia de éstos a través del cordón umbilical.

CONCLUSIONES

Este estudio se ha realizado teniendo en cuenta la importancia actual del tabaquismo y el hábito fumador, sobre todo en la mujer embarazada, e intenta encontrar una correlación entre esta situación y la presencia de metales tóxicos, como cadmio y plomo en la circulación del cordón umbilical, al objeto de estudiar si existe paso al feto y, por tanto, dilucidar si éste se encuentra en alguna situación de riesgo frente a estos tóxicos procedentes del tabaco.

Se concluye, en primer lugar, la evidencia del paso de estos metales (cadmio y plomo) procedentes fundamentalmente del tabaco fumado por la embarazada, desde la madre a la circulación del cordón umbilical. Sin embargo, también se puede concluir que las concentraciones de estos metales son menores que las descritas para sangre periférica materna; es decir, se demuestra con ello el efecto filtrante de la placenta, tal y como se describe en la bibliografía consultada. Por último, se encuentran efectivamente valores más elevados en las mujeres fumadoras que mayor número de cigarrillos consumen.

No se han observado diferencias en el test de Apgar del recién nacido en los 73 casos estudiados; todos ellos resultaron correctos (Apgar 9/10), por lo que no hemos podido establecer correlación alguna entre el hábito tabáquico y el test de Apgar.

En este estudio se han analizado pocos casos de gestantes ex fumadoras y los valores correspondientes a ellas son muy variables, debido a lo indicado anteriormente, cuyos condicionantes diferencian a unas de otras; no obstante, debe recalarse que estas variables, que indudablemente intervienen en las concentraciones de cadmio y plomo, no deben afectar en absoluto a las conclusiones de interés médico-sanitario aquí expuestas.

AGRADECIMIENTOS

A las matronas y ATS de la Unidad de Parto del Hospital Materno Infantil de Badajoz, por su colaboración en la recogida de muestras.

BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. U.S. DHHS, Public Health Service, Washington, DC: DHHS Publ n.º (CDC) 1989; 89:8411.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to human: tobacco smoking. vol 38. Lyon, France. IARC Publ 1986.
3. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). The health benefits of smoking cessation. A report of Surgeon General. U.S. DHHS, Public Health Services, Washington, DC: DHHS Publ n.º (CDC) 1990;90:8416.
4. Peto R, López AD, Boreman J, Thun M, Health C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from National Vital Statistics. *Lancet* 1992;339:1268-78.
5. Environmental Protection Agency (EPA). Workshop report on EPA guidelines for carcinogenic risk assessment: use of human evidence. Office of Research and Development Risks Assessment Forum. Washington, DC: EPA/625/3-90/017, 1989.
6. Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and others disorders. Washington, DC: EPA/600/6-90/006 F, 1992.
7. National Research Council (NRC). Environmental tobacco smoke: measuring exposure and assessing health effects. Committee on Passive Smoking, Board on Environmental Studies and Toxicology. Washington, DC: NRC, National Academy Press, 1986.
8. Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS. Smoking before, during and after pregnancy. *Am J Public Health* 1990;80:541-4.
9. California Environmental Protection Agency (CEPA). Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Sacramento, CA: CEPA, 1997.
10. Charlton A. Children and passive smoking: a review. *J Fam Pract* 1994;38:267-77.
11. Schwartz-Bickenbach D, Schulte-Hobein B, Abt S, et al. Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy: effects on birth-weight, lactation period, and cotinine concentrations in mother's milk and infant's urine. *Toxicol Lett* 1987;35:73-81.
12. Clausen HV, Jørgensen JC, Ottesen B. Stem villous arteries from the placenta of heavy smokers: functional and mechanical properties. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:476-82.
13. Larsen LG, Clausen HV, Jønsson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:531-7.
14. Kleinman JC, Pierre MB, Madaus JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988;127:274-82.
15. Koo LC, Ho JHC, Rylander R. Life history correlates of environmental tobacco smoke: A study on nonsmoking husbands. *Soc Sci Med* 1988;26:751-60.
16. Lindbohm ML, Sallmen M, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:95-103.
17. Windham GC, Swan SH, Fenster L. Parental cigarette smoking and the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1992; 35:1394-403.
18. Hausteil KO. Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:417-27.
19. Sánchez A, García-Moncó RM, Pinilla E. Determination of copper in human plasma by stripping potentiometry on a mercury film electrode in ethylenediamine medium. *Anal Chim Acta* 1995;315:69-76.