

SIMPOSIO

CONTAMINACION AMBIENTAL POR PLOMO EN AREAS INDUSTRIALES*

I INTRODUCCION

GILBERTO MOLINA-BALLESTEROS †

El plomo es uno de los metales más importantes en toxicología. El número total de los envenenamientos que produce es superior al de cualquier otro metal.¹ De su intoxicación existen descripciones desde Dioscórides, Hipócrates y Galeno.

Este metal se halla en la naturaleza incorporado en diversos compuestos que son obtenidos en forma impura y que deben ser refinados. En nuestro país esta operación se lleva a cabo prácticamente en forma exclusiva en la ciudad de Monterrey. Una vez obtenido el metal puro, éste es utilizado para producir diversos compuestos, siendo muy importantes, por la cantidad producida, el minio y el litargirio (mono y tetróxido de plomo respectivamente), los que se utilizan en los procesos industriales de la cerámica, cristalería, acumuladores, colorantes y otros. Existen otros usos y por ello, posibles fuentes de intoxicación como son la fabricación de algunas piezas de motores en las que se emplean aleaciones de plomo y la producción de algunos tipos de soldadura.

El acetato de plomo, conocido también como plomo blanco, fue usado durante mucho tiempo en la fabri-

cación de pinturas y todavía constituye un peligro para los niños que ingieren descamaduras de las paredes de construcciones viejas.

Aunque la intoxicación plúmbica es más frecuentemente debida a compuestos inorgánicos, los derivados orgánicos del metal, de los que el prototipo es el tetraetilo de plomo, pueden también causar problemas de índole tóxica. Este compuesto se utiliza como anti-detonante en combustibles para automóvil y su degradación da lugar a compuestos de plomo que se liberan al medio ambiente. Es conocido el hecho de que personas que habitan en zonas en que es muy denso el tráfico de vehículos de motor, exhiben mayores concentraciones sanguíneas de plomo que la población no expuesta.^{2, 3} Se trata aparentemente de una fuente importante de intoxicación, además de que, en este caso, el radical orgánico pudiera desempeñar también un papel etiológico.⁴

El estearato de plomo y más raramente el carbonato son empleados como estabilizadores de las resinas que se hacen a base de cloruro de polivinilo y esto constituye un nuevo riesgo de intoxicación industrial.⁴

El saturnismo es frecuentemente una enfermedad de tipo profesional, pero no son raras las intoxicaciones de origen alimentario o accidental.

Las medidas terapéuticas actuales permiten contrarrestar las manifestaciones agudas de saturnismo y son

* Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 9 de junio de 1976.

† Académico correspondiente. Unidad de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey.

también eficaces en los accidentes tardíos debidos a la movilización del plomo de almacenes corporales.

Metabolismo del plomo

Absorción. Las dos vías importantes de absorción son el aparato gastrointestinal y los pulmones; el paso del plomo inorgánico a través de la piel es mínimo. La absorción por el aparato gastrointestinal es baja; en condiciones normales sólo se absorbe de 6 a 7 por ciento del plomo ingerido. La naturaleza de las sales de plomo es determinante para su absorción.

La vía respiratoria ha sido objeto de múltiples estudios por parte del grupo de Kehoe,⁴ que ha demostrado que el tamaño de la partícula es fundamental en la magnitud de la absorción pulmonar. Cuando el diámetro de las partículas de plomo es de 0.01 a 0.1 micrómetros, virtualmente todo el metal se absorbe; cuando las partículas tienen un tamaño mayor, una gran parte se detiene en las vías respiratorias superiores y posteriormente se deglute.

Distribución. Un hecho importante del metabolismo del plomo es su afinidad por el tejido óseo. En condiciones normales, más de 90 por ciento se encuentra en el esqueleto. El plomo depositado en el hueso se considera no tóxico, si bien existe información de que pueden ocurrir episodios de intoxicación aguda tiempo después de que la exposición al metal ha terminado.⁵ Algunos factores precipitantes pueden ser infecciones intercurrentes, acidosis, alcoholismo y fracturas. Por lo que respecta a los tejidos blandos, el patrón de la distribución de plomo es variable; así, el hígado y el riñón tienen mayor contenido que otros tejidos como el músculo, las arterias o el cerebro. El plomo se transporta por la sangre, asociado a los eritrocitos en más de un 95 por ciento y el resto se halla disuelto en el plasma.

Eliminación. El plomo se excreta fundamentalmente por el aparato gastrointestinal a través de la bilis. La excreción urinaria no es tan grande como por las heces y principalmente se debe a filtración glomerular.

Otras rutas de excreción juegan un papel menos importante; tal es el caso de las glándulas mucosas y de los epitelios que rodean al aparato gastrointesti-

Cuadro 2 Síntomas más frecuentes en la intoxicación por plomo

Cólicos	Anorexia
Constipación	Confusión
Entorpecimiento de las extremidades	Nerviosismo
Náuseas	Temblores
Pérdida de peso	Mialgia
Palidez	Cefalea
Línea de plomo en las encías	Ataxia
Neuritis	Coma

nal. La excreción de plomo en la leche es muy pequeña, pero ha sido estudiada por la importancia que tiene en la alimentación infantil. La eliminación por saliva da lugar a los depósitos gingivales de plomo que se conocen como el signo de Burton.

Es conveniente hacer énfasis en que el plomo es acumulado en forma importante y que la exposición a este metal durante tiempos más o menos prolongados constituye un riesgo, a pesar de que el nivel diario de ingestión sea menor que la dosis tóxica. Kehoe y su grupo sugieren la posibilidad de que la pequeña fracción de plomo ligada a los tejidos blandos sea la que dé origen a los síntomas de la intoxicación plúmbica, más que el metal localizado en hueso.⁴

Clasificación y diagnóstico

La intoxicación por plomo da origen a problemas clínicos, anomalías biológicas y alteraciones histopatológicas. Los sitios de ataque están localizados en diferentes tejidos y parecen reflejar agresión a ciertas enzimas de la vía de síntesis del grupo hemo. La intoxicación se clasifica en aguda y crónica, y dentro de estos dos grandes grupos existe una serie de variantes (cuadro 1).

La intoxicación aguda se observa sobre todo por la absorción de sales de plomo ingeridas en grandes cantidades. Se manifiesta por alteraciones hepático-nefriticas y del sistema nervioso, que evolucionan hacia coma progresivo acompañado de convulsiones y otras series de manifestaciones del sistema nervioso central, que pueden conducir a la muerte. Si el paciente mejora y se restablece, pueden quedar lesiones secundarias.

La intoxicación más común es la subaguda o crónica. Este tipo de intoxicación corresponde a la acumulación del tóxico por periodos más o menos largos. Las manifestaciones clínicas del saturnismo son múltiples y aunque ninguna de ellas es patognomónica, algunas son bastante particulares. Las manifestaciones clínicas que se pueden considerar como típicas son el cólico de plomo, con sus características de vientre blando y doloroso que cede difícilmente a los analgésicos y se acompaña de constipación acentuada, y la parálisis

Cuadro 1 Variantes en la intoxicación por plomo

Intoxicación aguda

Hepatonefritis saturnina

Intoxicación subaguda o crónica

Periodo de impregnación (lesiones hematológicas)

Cólico saturnino

Polineuritis

Encefalopatía

Nefritis hipertensiva

seudorradiar. Uno y otro tienen un verdadero valor de orientación hacia la hipótesis de saturnismo. Las otras manifestaciones son a menudo bastante banales. El cuadro 2 muestra la mayor parte de los síntomas que pueden encontrarse en la intoxicación por plomo.

Durante el interrogatorio se pone en evidencia en forma relativamente fácil una estrecha relación entre el trabajo del paciente y los síntomas que presenta. Finalmente, en este tipo de intoxicación, lo que establece el diagnóstico en forma definitiva de acuerdo con diversos autores,⁶ es el laboratorio.

En la actualidad se dispone de una amplia gama de exámenes de laboratorio que permiten establecer con relativa facilidad el daño celular producido por el plomo, debido a la especificidad que tiene este metal en su bloqueo de algunas enzimas de la vía sintética del grupo hemo.

REFERENCIAS

1. Francone, N. P.: *Toxicología*. México, Edit. Med. Panamericana, p. 156, 1963.
2. Caprio, R. J.; Margolis, H. L. y Joselow, M. M.: *Lead absorption in children and its relationship to urban traffic densities*. Arch. Environm. Hlth. 28:195, 1974.
3. Barry, P. S. I.: *The current lead pollution problem*. Postgrad. Med. J. 51:783, 1975.
4. Hammond, P. H.: *Lead poisoning. An old problem with a new dimension*. En: *Essays in toxicology*. Blood, F. R. (Ed.). N. York, Academic Press, p. 115, 1969.
5. Teisinger, J.: *Biochemical responses to provocative chelation by edetate disodium calcium*. Arch. Environm. Hlth. 23:280, 1971.
6. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*. Paris, 1975.

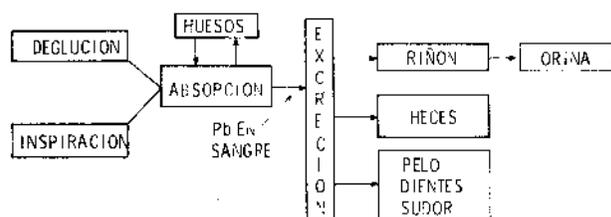
II EPIDEMIOLOGIA

BLANCA RAQUEL ORDÓÑEZ *

El saturnismo, como padecimiento ocupacional, ha sido reconocido desde hace mucho tiempo entre los trabajadores que se hallan expuestos por largos períodos a altas concentraciones de plomo; pero no es sino recientemente cuanto se ha descrito y discutido el problema de salud de las poblaciones sujetas a bajas dosis, fuera de los sitios en los que se labora con dicho metal.¹⁻⁴

No se trata ya de reconocer la enfermedad cuya sintomatología aparente, por sí sola, hace el diagnóstico, sino aquellos otros problemas de salud, en ocasiones únicamente alteraciones funcionales de trascendencia, que comúnmente pasan inadvertidas y que

* Académico numerario. Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente. Secretaría de Salubridad y Asistencia.



1 Metabolismo normal del plomo. (Tomado de *The Ecologist*, dic. 1974.)

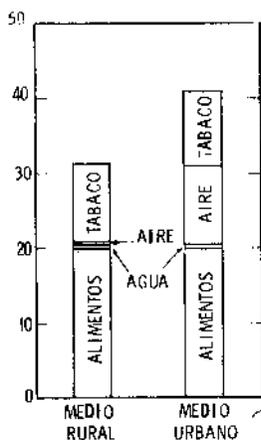
sólo con estudios muy finos pueden llegarse a descubrir. Son estos problemas actuales, difundidos no sólo entre trabajadores sino en una población general, especialmente en niños, los que preocupan cada vez más a científicos y autoridades de salud pública; de ellos hablaremos en esta ocasión.⁵⁻⁸

El plomo ingresa al organismo por el aparato digestivo o el respiratorio, básicamente. Es transportado a los tejidos, principalmente a los huesos, donde se deposita, removiéndose frecuentemente según se ha demostrado por estudios con radioisótopos (fig. 1).

Se excreta por el riñón, pero también por la bilis y de ahí con las heces, así como una pequeña cantidad a través del sudor, del pelo y de las uñas. La excreción mayor es precisamente a través del riñón, en tanto que el plomo que aparece en la materia fecal, en su mayor parte, se elimina sin ser absorbido por el organismo.⁹

Según estudios de Patterson,¹⁰ en los Estados Unidos de América las fuentes más importantes de plomo para el hombre, tanto en el medio urbano como en el rural, son los alimentos y el tabaco inhalado (fig. 2). Del agua de bebida proviene una fracción mínima, así como del aire en el medio rural. La atmósfera de la zona urbana estudiada por el autor referido también fue importante fuente de plomo. Según estos datos, un hombre del medio urbano estadounidense, que no fuma, absorbe 30 microgramos de plomo al día y 22 si es del rural. Si fuma, los ingresos de plomo que llegan a su organismo son de 42 microgramos por día en el área urbana y 32 en la rural.

Las cantidades señaladas de ingreso diario de plomo en un hombre normal, del medio urbano o rural, son relativamente bajas, ya que los límites máximos permisibles de plomo que ingresan al organismo de un niño por todas las fuentes mencionadas son de 300 microgramos al día. Cuando a través de la inhalación o de la ingestión llega plomo en mayores cantidades de las mencionadas, no puede ser excretado el exceso absorbido y se acumula, particularmente en los huesos. La acumulación aumentará progresivamente, de acuerdo al tiempo que dure la ingestión de plomo por arriba de dicho límite, o bien, si existe alguna enfermedad renal que impida su excreción.¹¹



2 Absorción diaria de plomo en Estados Unidos de América. Las cifras a la izquierda son en µg./día. (Patterson, C. C.)

Una fábrica puede hacer llegar al hombre que no labora en ella sus residuos de plomo a través del agua, del aire; con sus desechos sólidos, a los alimentos; por sus productos, sean pinturas, juguetes o baterías, o bien en forma más directa. A este respecto, se ha comprobado que los niños de los trabajadores de estas empresas exhiben niveles de plomo significativamente mayores en su organismo, en virtud de que sus padres lo llevan al hogar en su cuerpo o en sus ropas.¹²

El aire es un vehículo común de plomo proveniente de automóviles, por la combustión de la gasolina. Pero se emite a niveles mucho más altos por las chimeneas de las fábricas que lo manejan. En este caso, los vecinos de una empresa pueden absorber el plomo por el árbol respiratorio, si las partículas son pequeñas, o por deglución si éstas son mayores y se depositan, junto con el polvo ambiental, en objetos y suelos de los hogares y alrededores. En esta última circunstancia se exponen más los niños, ya que son los que más fácilmente se llevan a la boca los objetos o sus manos que se ensucian con este polvo contaminado.¹³⁻¹⁵

En otros países se ha visto que los niños de estratos socioeconómicos bajos, o de padres con escaso nivel intelectual o educacional, son los que ingieren más plomo,¹⁶ quizá porque se tengan malos hábitos higiénicos de lavado de manos y se lleven éstas más frecuentemente a la boca y otros objetos con polvo contaminado, y también porque probablemente en los hogares de los niños más pobres haya más polvo acumulado.

Este problema es particularmente importante en lugares áridos o en épocas de secas, con baja velocidad del viento y frecuente inversión de temperatura, fenómenos meteorológicos que no permiten la dispersión de las partículas. Estos hechos coinciden frecuente-

mente en varios sitios del país, entre ellos el Valle de México.

El metal señalado y otros más como cinc, cadmio, arsénico o cobre, se han medido directamente de la atmósfera en las inmediaciones de las fábricas, hallándose elevadas concentraciones de los mismos.^{17, 18} También se ha probado la correlación negativa entre el plomo existente en el polvo de los objetos, suelos o tierra de una zona y su distancia a la fábrica que maneja los metales, principalmente fundiciones. Es decir, hay significativamente mayor cantidad de plomo en el polvo o en la tierra de los hogares a medida que se encuentran más cerca de una de estas fábricas.

Este fenómeno se ha descrito, en conexión con el plomo, en Kellogg,¹⁹ El Paso,¹⁷ Toronto²⁰ y otros sitios. También ha sido comprobado por la autora²¹ en Ciudad Juárez, donde el origen del problema es una fundición ubicada al norte del Río Bravo, en el lado estadounidense, exactamente a 4 kilómetros o sean 2.5 millas al norponiente de Ciudad Juárez (fig. 3). Al sur y sureste del río Bravo, a la altura de la fundición, se extiende, por varios kilómetros, una amplia zona montañosa árida e inhóspita. Dentro de los cuatro kilómetros más cercanos a la fundición viven 156 familias en condiciones generales deplorables, ya que prácticamente se trata de asentamientos humanos sin posesión legal de sus tierras ("paracaidistas") que no cuentan con servicios urbanos regulares. Dentro de esta zona montañosa, a más de cuatro kilómetros al sur y suroeste ya no hay habitantes; pero por el contrario, al suroriente se extiende, como se



3 Ubicación de la Fundición Asarco en relación a Ciudad Juárez, Chih. (Ordóñez, B. R. y col., dic. 1974.)

señalaba, Ciudad Juárez, con una población cercana al medio millón de habitantes.

Para el estudio se delimitaron cinco zonas: las dos primeras, fuera de Ciudad Juárez, a distancias de menos de una milla y de una a 2.5 millas de la fundición, respectivamente, en la que se estudió la totalidad de los hogares ahí ubicados. Las tres siguientes zonas incluían a Ciudad Juárez y están comprendidas entre 2.6 a 4 millas; 4.1 a 6 millas, y 6.1 a 8 millas de distancia de la fundición referida, respectivamente. En estas tres últimas zonas se estudió una muestra representativa de los hogares, aproximadamente 200 en cada una de ellas.

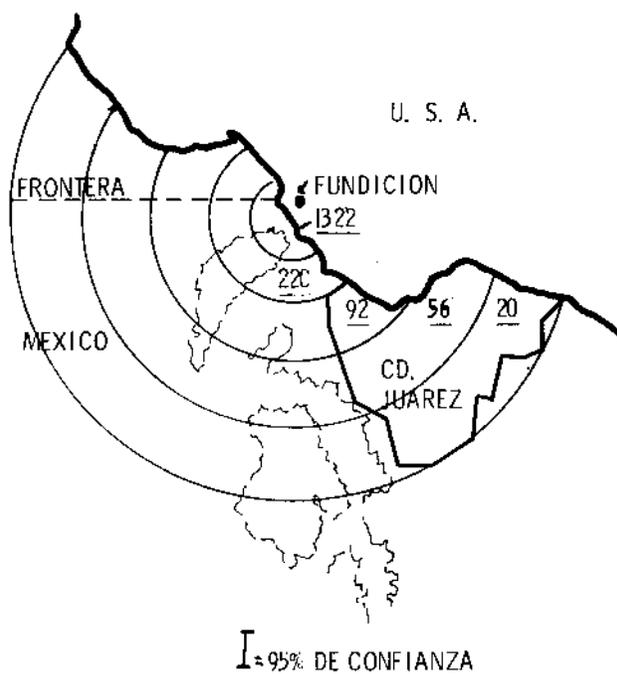
Los niveles de plomo hallados en el polvo de los objetos del interior de las casas fue significativamente diferente de un sector a otro (fig. 4). Así, el promedio en el sector situado a menos de una milla de radio, en partes por millón de plomo (p.p.m.), fue de 1 322, con una desviación estándar de 930. En el siguiente sector, situado de una a 2.5 millas de la fundición, la cantidad de plomo fue seis veces menor, o sean 220 p.p.m.; en el sector tercero, ubicado de 2.6 a 4 millas de distancia de la mencionada fundición, no llegó la cantidad de plomo a la mitad de la sección inmediata anterior, ya que fue de 92 p.p.m.; de 56 p.p.m. fue la cifra en el sector comprendido entre 4.1 a 6 millas de distancia y de 20 p.p.m. en el último sector, ubicado de 6.1 a 8 millas de distancia. A un nivel de significancia de "p" < 0.001, se prueba que el plomo en el polvo intradomiciliario va disminuyendo conforme es mayor la distancia de la fundición.

En la tierra de patios, jardines y huertos de las casas estudiadas, las concentraciones de plomo fueron tres veces menores a las encontradas en el polvo intradomiciliario, pero, así mismo, hubo diferencia significativa de sector a sector, probándose, con un valor de "p" < 0.001, que existe una correlación negativa; es decir, a menor distancia de la fundición hay mayores niveles de plomo en tierra y viceversa (fig. 5).

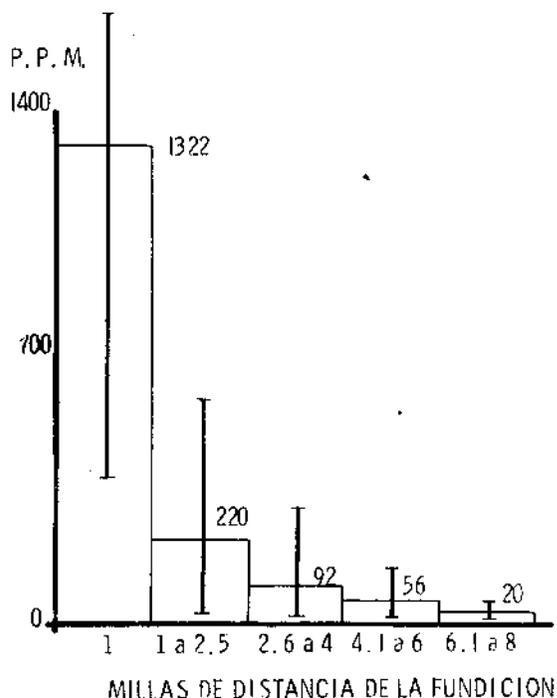
Que el plomo del aire, del polvo de los objetos y de los suelos esté siendo respirado y deglutido por la población que habita en zonas aledañas a estas fábricas, también se ha demostrado, particularmente en la población preescolar de diversos países como los Estados Unidos de América,¹⁷ Chile,⁴ Australia,¹⁸ Francia,²¹ Finlandia,²² Italia,¹ Yugoslavia,²³ Inglaterra²⁴ y también en México, como lo revela la investigación realizada en Ciudad Juárez.²⁵

En virtud de que los resultados obtenidos en las diversas investigaciones enunciadas son muy similares entre sí, se toman aquí como representativos los de nuestro país.

En el estudio de Ciudad Juárez, se establecieron tres grupos, según la concentración de plomo en sangre.

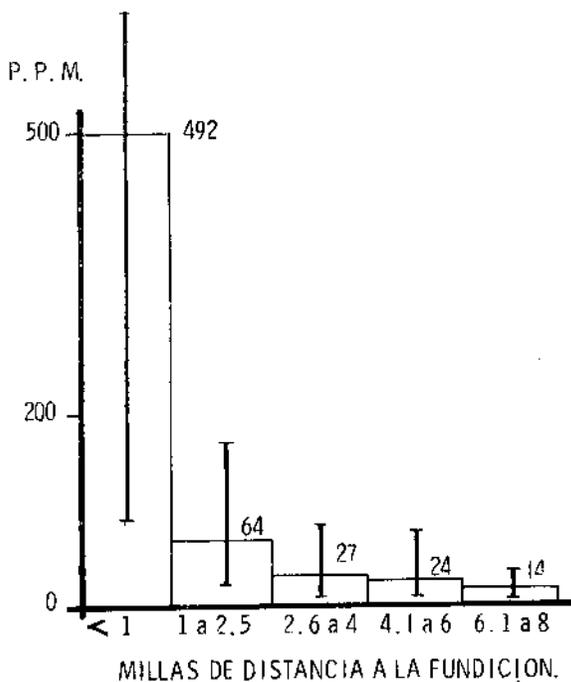
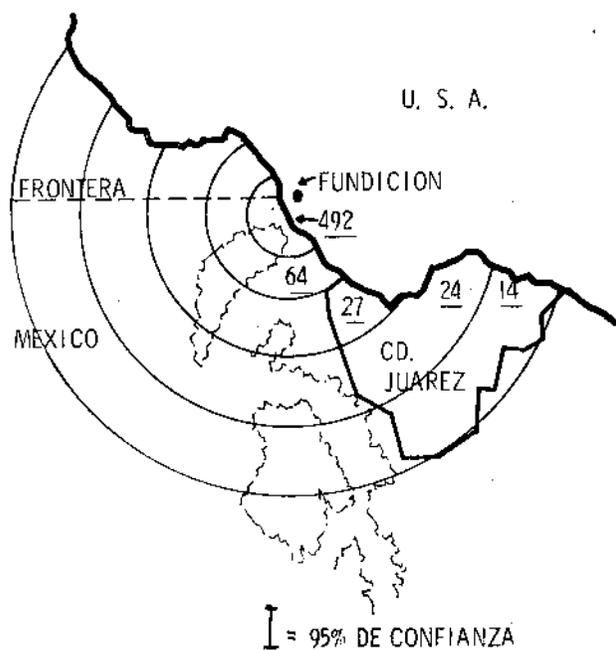


I = 95% DE CONFIANZA



4 Niveles promedio de plomo en partes por millón (p.p.m.) hallados en el polvo intradomiciliario de las casas muestreadas, según su distancia de la Fundición Asarco. (Ordóñez, B. R. y col., dic. 1974.)

La de 0 a 39 microgramos por 100 mililitros ($\mu\text{g./100 ml.}$) se consideró como aceptable, según lo establece la norma de la Organización Mundial de la Salud,²⁶ menos estricta que la que adopta el gobierno de los Estados Unidos de América, a través de su



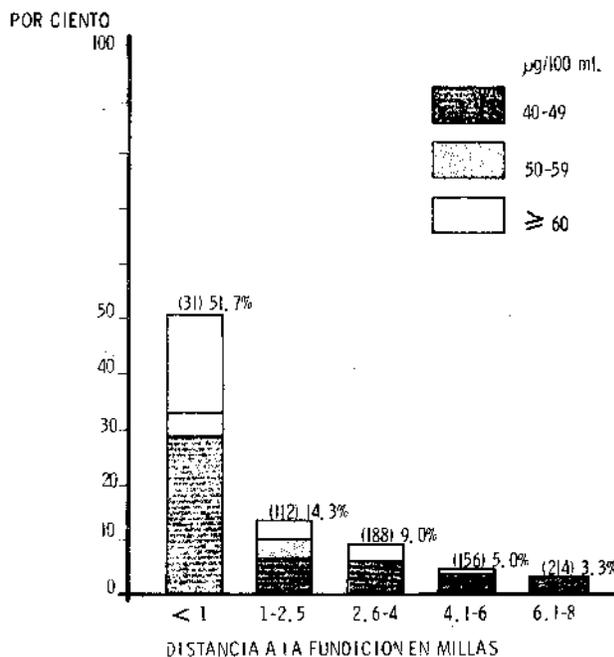
5 Niveles promedio de plomo en partes por millón (p.p.m.) en la tierra de los patios y los jardines de las casas muestreadas, según su distancia de la Fundición Asarco. (Ordóñez, B. R. y col. dic., 1974.)

Agencia de Protección Ambiental, la cual fija actualmente 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. como el límite máximo permisible en sangre de niños. En el segundo rango se catalogaron los niños que tenían niveles de 40 a 59 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$., como inaceptables; y en el tercero, con problema serio, aquellos niños cuya sangre mostraba 60 o más microgramos de plomo por 100 ml.

Del total de 752 niños estudiados en las cinco zonas, 91.5 por ciento se halló con niveles aceptables de plomo, o sea de 0 a 39 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. de sangre, pero 8.5 por ciento rebasó este límite: 6.5 por ciento exhibió de 40 a 59 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. y 2 por ciento superó los 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Las concentraciones de plomo en sangre fueron significativamente diferentes en los cinco sectores (fig. 6). Así, en el sector situado a menos de una milla de distancia de la fundición, más de la mitad de los niños (51.7 por ciento) rebasaron la cifra de 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. En el siguiente sector, la proporción fue menor (14.3 por ciento); de 9 por ciento en el sector 3; de 5 por ciento en el sector 4; y de 3.3 por ciento en el sector último, el más alejado de la fundición. En los cuatro primeros sectores hubo niños que mostraron plomo en cantidades superiores a los 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$., pero mientras que en el sector primero, más cercano a la fundición, 19.5 por ciento estuvo en esta situación especialmente grave, en los subsiguientes fue mucho menor, de 3.6 por ciento en el sector 2; de 2.1 por ciento en el sector 3 y de 1.2 por ciento en el sector 4. En el último, más alejado de la fundición, no hubo niños con plomo sanguíneo por encima de 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Las pruebas de significancia mostraron una correlación negativa, estadísticamente válida, con "p" < 0.001; se concluye, pues, que a menor distancia, efectivamente existe mayor concentración de plomo



6 Distribución de niveles de plomo en sangre de niños de 1 a 9 años, en Ciudad Juárez, Chih., diciembre, 1974. () Número de muestras tomadas. (Ordóñez, B. R. y col. dic., 1974.)

en la sangre de los niños y a la inversa, a mayor distancia de la fundición, la concentración de este metal es menor.

Es conveniente resaltar que se valoró el riesgo ocupacional de los padres y el contenido de plomo en la loza utilizada para preparar o servir alimentos, demostrándose que ambos factores no intervienen en la distribución de plomo en sangre hallada en los niños de los diferentes sectores.

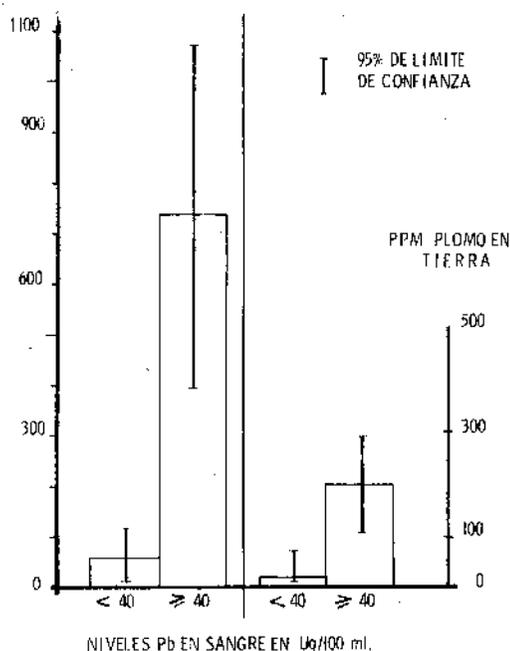
Obviamente hubo una correlación entre los niveles de plomo en polvo y tierra y la concentración de este metal en la sangre de los niños (fig. 7). Así, se observa que niños con menos de 40 $\mu\text{g./100 ml.}$ de plomo en sangre viven en casas con bajos niveles de plomo en el polvo, en tanto que en grupos de niños con 40 $\mu\text{g./100 ml.}$ o más, los niveles de plomo en el polvo intradomiciliario son en promedio mucho más elevados. Este fenómeno se observa en las dos primeras columnas de la gráfica; las dos últimas muestran que también existe diferencia entre los dos grupos con contrastantes niveles de plomo en sangre, en cuanto al plomo en la tierra de los patios. En ambos existe diferencia estadísticamente válida, pero el contraste es mucho menor entre estas dos últimas barras que el observado entre las dos primeras, en relación con el polvo domiciliario.

Algunos autores consideran que es más importante medir los niveles de plomo en el cabello o en los dientes, ya que las concentraciones de plomo halladas en la dentina, por ejemplo, son dos veces mayores que las de la sangre. Dado que los niveles de plomo en sangre o los metabolitos de la orina decrecen una vez que pasa la exposición, el contenido de plomo en el cabello o en los dientes habla más del problema retrospectivo de los niños, de la acumulación de plomo, que es en realidad lo que debe valorarse en cuanto a sus efectos. Así, Needleman, psiquiatra del hospital de niños de Boston, ha comunicado que sólo 30 ó 40 por ciento de los niños con alto riesgo, a juzgar por el contenido de plomo en los dientes, mostraron concentraciones sanguíneas superiores a 40 $\mu\text{g./100 ml.}$ ^{27, 28} No obstante, hasta la fecha la mayoría de las investigaciones que intentan demostrar los efectos del plomo a dosis bajas, siguen correlacionando sus hallazgos con los niveles del metal en la sangre.

El propósito fundamental es establecer el daño que sufren los niños expuestos desde épocas muy tempranas de su vida, a bajas dosis de plomo y por largo tiempo.

Está bien establecida la sintomatología aguda o crónica causada por dosis altas, de 80 o más $\mu\text{g./100 ml.}$, la que principalmente es de orden ocupacional y que puede llegar a ocasionar la muerte por daños neurológicos y renales, entre otros problemas. Por lo que

PPM PLOMO EN
POLVO



7 Niveles promedio de plomo en sangre de niños de 1 a 9 años en relación con los promedios de plomo en polvo intradomiciliario y tierra. (Ordóñez, B. R. y col. *dic.*, 1974.)

se refiere al sistema nervioso, ocasionan encefalopatía con irritabilidad, dolor de cabeza, alucinaciones, pérdida de la memoria, delirio, manía, convulsiones, parálisis.^{21, 24, 26} Efectos claros de encefalopatía, aunque no tan graves como los mencionados, empiezan a aparecer entre 60 y 70 $\mu\text{g./100 ml.}$ de plomo en sangre en adultos y entre 50 y 60 en niños.²⁰ De hecho, se establece diagnóstico claro de intoxicación, según los Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos de América, cuando los niños presentan cifras de 60 $\mu\text{g./100 ml.}$ en sangre y dos síntomas clínicos o bien, concentraciones de 80 sin sintomatología.³⁰

Pero ¿qué está sucediendo en niños que ingieren dosis bajas de plomo y exhiben concentraciones de 30 a 60 $\mu\text{g./100 ml.}$ del metal en sangre? Numerosos estudios dan cuenta de cambios en la conducta de los niños a estos niveles, con irritabilidad e inestabilidad, disminución en su capacidad de aprendizaje, menor habilidad de ejecutar algunas pruebas finas cognitivas, perceptivas y verbales y problemas motores discretos, relacionados con el sistema nervioso periférico.^{9, 26, 29, 30} también se afirma que estos niños presentan menor nivel intelectual conforme a la escala de Wechsler.²⁹ Sin embargo, acerca del punto todavía existe controversia, ya que otros autores niegan todo problema de índole nervioso cuando el plomo sanguíneo es de 30 a 60 $\mu\text{g./100 ml.}$, si bien tales

resultados se atribuyen a la utilización de índices poco sensibles.

Deben tomarse en cuenta en todos estos estudios epidemiológicos, múltiples variables, tales como la inteligencia de los padres, el peso y la talla del niño al nacer, las condiciones del parto, el nivel educativo de los padres y otros.

Uno de los buenos estudios, quizá el mejor, ha sido elaborado por Perino y colaboradores en Nueva York, tomando en cuenta todos estos factores importantes, a través del análisis de múltiples variables con modelos de regresión lineal.³⁰ El autor referido consideró población de niños de menos de 5 años de edad, con niveles de plomo en sangre que variaban de 0 a 70 µg./100 ml., y encontró franca disminución de las habilidades perceptivas, cognoscitivas y verbales, conforme era mayor el nivel de plomo en sangre.

La discusión continúa sobre este tema tan importante, ya que debe determinarse el futuro de estos niños con ingestión baja y prolongada de plomo. Al parecer, la mayor controversia se ha centrado en el problema de El Paso, Texas, que también nos concierne a los mexicanos, puesto que es el mismo que presenta Ciudad Juárez.

Se han publicado trabajos que demuestran daño neurológico en los niños de El Paso²⁸ y otros más que señalan que no existen estos problemas en el mismo sitio,³¹ así como comentarios y publicaciones de diversos autores que están en favor o en contra de unos u otros estudios.²⁹

Para tratar de establecer de una manera clara, definitiva y científica la situación real y adoptar las medidas conducentes, las autoridades federales responsables del control de la contaminación de los dos países involucrados, Estados Unidos de América y México (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América y Consejo Técnico de la Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente, por México) han diseñado, para dichas poblaciones colindantes, un cuidadoso estudio que considera numerosos parámetros para valorar problemas neurológicos y hematológicos, así como niveles de plomo en sangre, cinc, protoporfirina^{32, 33} y niveles de plomo en dientes y en cabello. Además, se hará un completo estudio sobre la presencia del metal en el medio ambiente.

Por supuesto que el problema más serio es el neurológico y es precisamente el controvertible. Pero también puede haber otras consecuencias en la salud de los niños, con ingresos imperceptibles de plomo en su organismo. Así, se sabe que produce o agrava las anemias, por interferencia en la síntesis de la hemoglobina en varios procesos enzimáticos, fenómeno que aparece más tempranamente y a dosis más bajas de plomo que los problemas neurológicos.^{10, 11, 18, 20}

Por lo que se refiere al daño renal, evidente cuando la exposición al plomo es elevada, todavía no ha sido demostrado cuando la exposición es a dosis menores, es decir, en la población de los alrededores de una industria que emplea el plomo.

Por otra parte, es importante hacer notar el posible daño prenatal, ya que un recién nacido presenta los mismos niveles de plomo en sangre que su madre, pero mientras que para esta última el hecho pudiera ser intrascendente, para un recién nacido sí podría ser de consecuencias graves.³⁴

Otros efectos que pudiera originar el plomo al hombre en el medio ambiente abierto, vecino a una zona industrial, como problemas genéticos, son menos probables y están aún en el terreno de la investigación.

En síntesis se podría decir que el riesgo de un trabajador dentro de una industria que maneje plomo es evidente, y mayor cuanto menores sean las medidas de protección que se tomen. Este hecho está bien definido en México y en todo el mundo.

El problema reside ahora en el impacto que puede recibir sobre su salud la población abierta, especialmente los niños, por la presencia del metal en el agua, alimento, tabaco, aire, así como en objetos de uso común que lo contienen como loza, juguetes, pinturas o baterías.

Esta presentación, por petición expresa, se ha limitado a analizar el problema epidemiológico de una sola de las fuentes de contaminación del medio ambiente abierto, muy importante desde nuestro punto de vista, el de las chimeneas de las fábricas que lanzan a la atmósfera cantidades variables de plomo y que afectan a la población que reside en sus alrededores.

REFERENCIAS

1. De Rosa, E.: *Epidemia di saturnismo non professionale per inquinamento da effluenti industriali*. Igiene Mod. 63:472, 1970.
2. Anónimo: *Diagnosis of inorganic lead poisoning: A statement*. Brit. Med. J. 4:5629, 1968.
3. World Health Organization: *Health hazards of the human environment*. Ginebra, 1972.
4. Oyanguen, H.: *Poisoning of industrial origin in a community*. Arch. Environm. Hlth. 13:185, 1966.
5. Center for Disease Control. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Lead poisoning in Idaho*. 23:323, 1974.
6. Lin Fu, J. S.: *Vulnerability of children to lead exposure and toxicity*. New Engl. J. Med. 289:1229, 1973.
7. Needleman, H. L.: *Subclinical lead exposure in Philadelphia school children; identification by dentine lead analysis*. New Engl. J. Med. 290:245, 1974.
8. Roberts, T. M.: *Lead contamination around secondary smelters: estimation of dispersal and accumulation by humans*. Science 186:1120, 1974.
9. Bryce-Smith, D.: *Lead, behavior and criminality*. Ecologist 4:367, 1974.
10. Ewing, B. B.: *Lead in environment. Advances in environmental science and technology*. Nueva York, John Wiley & Sons. Vol. 3, 1974.

11. King, B. G.: *Maximum daily intake of lead without excessive body lead-burden in children.* Amer. J. Dis. Child. 122:337, 1971.
12. King, B. G.: *Occupational health and child lead poisoning: mutual interests and special problems.* Amer. J. Pub. Hlth. 62:1056, 1972.
13. Hammer, D. I.: *Hair trace metal levels and environmental exposure.* Amer. J. Epidem. 93:84, 1971.
14. National Academy of Sciences: *Lead, airborne; lead in perspective.* Washington. Committee on Biological Effects of Atmospheric Pollutants. 1972.
15. U.S. Environmental Protection Agency: *EPA's position of the health. Implications of airborne lead.* Washington, 1973.
16. Oliver, T.: *Lead poisoning: from the industrial, medical, and social points of view.* Royal Institute of Public Health. Nueva York, P. B. Hoeber, 1914.
17. Landrigan, P. J.: *Epidemic lead absorption near an ore smelter.* New Engl. J. Med. 292:123, 1975.
18. Landrigan, P. J.: *Increased lead absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead smelter.* Por publicar.
19. McCabe, F. B.: *Editorial letter.* Lancet, 1974.
20. Stopps, G.: *Community smelter study in Toronto.* International Conference on Heavy Metals in the Environment. Toronto, 1975.
21. Dequidt, J.; Vaast, D. y Laspagnol, A.: *Risques d'impregnation saturnine au voisinage d'usines de traitement du plomb.* Pollut. Atmos. (Paris) 13:289, 1971.
22. Nordman, C.; Hernberg, S.; Nikkanen, J., y Ryhanen, A.: *Blood lead levels and erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in people living around a secondary lead smelter.* Work Environm. Hlth. 10:19, 1973.
23. Graovac-Leposavic, L.; Djuric, D.; Valjarevis, V.; Senicar, H.; Senicar, L.; Milic, S. y Delic, V.: *Environmental lead contamination of Meza Valley: study on lead exposure of population.* Proc. of the International Symposium on Environmental Health Aspects of Lead. Amsterdam, 1962. Luxembourg Commission of the European Communities, p. 685, 1973.
24. Martin, A. E.; Fairweather, F. A.; Buxton, R. St. J. y Roots, L. M.: *Recent epidemiological studies of environmental lead of industrial origin.* CDC-EPA-WHO International Symposium-Environment and Health. Paris, 1974.
25. Ordóñez, B. R.; Ruiz-Romero, L. y Mora, R.: *Investigación epidemiológica sobre niveles de plomo en la población infantil y en el medio ambiente domiciliario de Cd. Juárez, Chib., en relación con una fundición de El Paso, Texas.* Bol. Of. Sanit. Panamer. 80:303, 1976.
26. Report of a WHO Task Group: *Environmental Health Criteria for Lead.* Doc. EHE/EHC/WP/74.10.1975.
27. Needleman, H. L.: *Lead levels in deciduous teeth of urban and suburban American children.* Nature 235:111, 1972.
28. Needleman, H. L.: *Dentine lead levels in asymptomatic Philadelphia school children: subclinical exposure in high and low risk groups.* Environm. Hlth. Persp. 27:31, 1974.
29. Landrigan, P. J.; Whitworth, R. H.; Baloh, R. W.; Staehling, N. W.; Barthel, W. F. y Rosenblum, B. F.: *Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption.* Lancet 1:708, 1975.
30. Perino, J.: *The relation of subclinical lead level to cognitive and sensorimotor impairment in black preschoolers.* J. Learn. Disab. 7:616, 1974.
31. McNeil, J.: *Community smelter study in El Paso.* International Conference on Heavy Metals in the Environment. Toronto, 1975.
32. Lamola, A. A.: *Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia.* Science 186:936, 1974.
33. Lamola, A. A.; Joselow, M. y Yamane, T.: *Zinc protoporphyrin (ZPP): A simple, sensitive, fluorometric screening test for lead poisoning.* Clin. Chem. 21:93, 1975.
34. Gershanik, J. J.: *Blood lead values in pregnant women and their offspring.* Amer. J. Obstet. Gynecol. 119:508, 1974.

III ASPECTOS BIOQUÍMICOS DE LA INTOXICACION POR PLOMO

FRANCISCO JAVIER SÁNCHEZ-ANZALDO *

El plomo es un metal no necesario en el organismo humano. Es decir, en nuestra biología celular normal, el plomo es un elemento extraño, pues no se conocen funciones o reacciones bioquímicas en las cuales el plomo desempeñe normalmente alguna función.¹

Los efectos del plomo en el organismo, desde el punto de vista bioquímico, han sido principalmente caracterizados y estudiados en la ruta biosintética del grupo hemo,² pero prácticamente no hay tejido u órgano que no sea afectado por plomo.³ Estos procesos patológicos se han caracterizado mejor desde los puntos de vista anatómico y clínico que bioquímico.⁴

El plomo tiene amplia distribución en el organismo; así, por ejemplo, se han descrito lesiones por plomo en el sistema eritropoyético,⁵ en el tejido óseo,⁶ en el sistema nervioso,⁷ en el tejido renal,⁸ en los dientes,⁹ en la piel¹⁰ y hasta trastornos de la conducta.¹¹

El plomo es un catión divalente que posee algunas propiedades similares a las del calcio.¹² El cuerpo humano no parece distinguirlos fácilmente y del aparato gastrointestinal y los pulmones, generalmente, pasa al torrente circulatorio y se deposita en el tejido óseo, de manera preferente en los huesos largos y el esternón. Por ser el plomo más denso en electrones que el calcio, hace que aparezcan áreas de mayor densidad en las placas de rayos X.¹³

La sustitución de plomo por calcio trae como consecuencia, también, que los procesos en los cuales este último interviene, sumarizados en el cuadro 3, se vean afectados y expliquen algunos de los síntomas del intoxicado.⁴

Cuadro 3 Algunas funciones del ion calcio

Contracción muscular
Excitabilidad neuromuscular
Desarrollo y metabolismo del hueso
Permeabilidad de membranas
Coagulación sanguínea

El mecanismo involucrado para explicar el efecto tóxico del plomo, está basado en su afinidad para unirse en forma covalente a los grupos sulfidrilos de las proteínas. Esto trae como consecuencia directa que la forma y la función de la proteína sea alterada.¹⁴

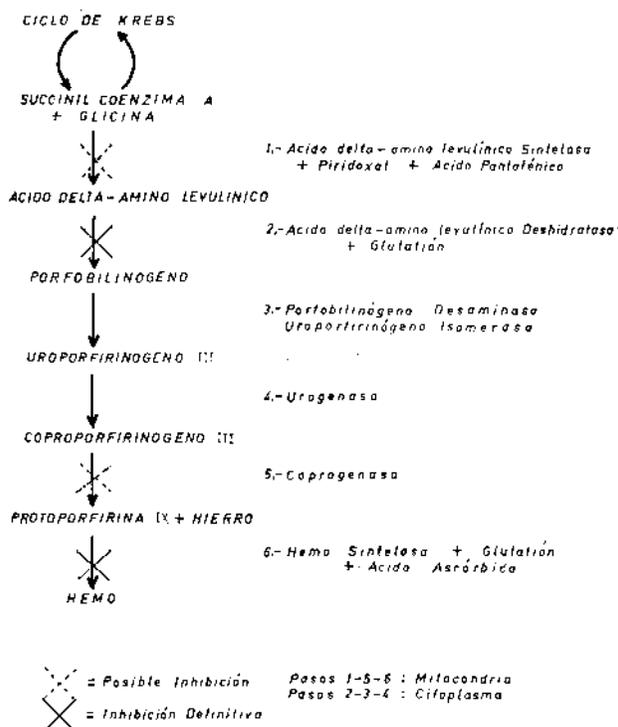
* Unidad de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey.

Numerosas proteínas, incluyendo entre ellas a gran número de enzimas, poseen grupos sulfidrilo que son expuestos a este efecto. Si la modificación se lleva a cabo en una enzima e involucra el sitio activo de ésta, o un lugar de regulación alostérica, el resultado es una inhibición en la actividad enzimática.¹⁵

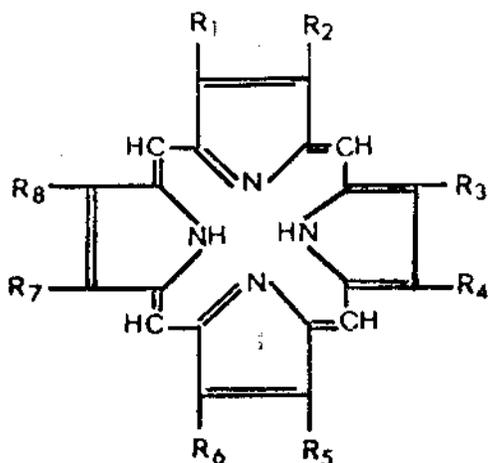
El descrito mecanismo de toxicidad es una de las principales bases para pensar que el plomo actúe, no únicamente en una ruta biosintética en especial, sino que hace suponer que muchos otros procesos celulares se vean también afectados.

La metodología paraclínica desarrollada para poner en evidencia estas lesiones bioquímicas ha sido abundantemente desarrollada para la ruta metabólica del grupo hemo, y no es sino hasta recientemente que se empieza a contar con este tipo de análisis bioquímicos para demostrar lesiones en otras vías metabólicas, como sucede recientemente con la determinación urinaria de ácido homovalánico y vainillilmandélico para poner en evidencia la lesión a nivel del sistema nervioso.¹⁶

La ruta biosintética del grupo prostético hemo es muy sensible a los efectos del plomo. Dicha vía metabólica se inicia con la formación de ácido delta-aminolevulínico a partir de succinil co-enzima A y glicina, como se muestra en la figura 8. Esta reacción es catalizada por la enzima delta-aminolevulínico sinte-



8 Ruta biosintética del grupo hemo y efecto del plomo. (Balob, R. W.¹⁸)



9 Estructura básica del anillo porfirínico.

tasa; dos moléculas de ácido delta-aminolevulínico, por la acción de la delta-aminolevulínico deshidratasa, forman una molécula de porfobilinógeno, primera estructura cíclica en esta ruta metabólica. El porfobilinógeno (PBG) es un anillo pirrólico sustituido, y cuando cuatro moléculas de éste se unen por acción de las enzimas porfobilinógeno desaminasa y uroporfirinógeno isomerasa, se forma el compuesto conocido como uroporfirinógeno III, el primero de una larga serie de anillos porfirínicos modificados a que da origen.

La descarboxilación del uroporfirinógeno III por la enzima urogenasa da lugar al coproporfirinógeno III y éste, en varias reacciones de oxidación y descarboxilación, da lugar a la protoporfirina IX, la que con la adición del hierro por la enzima hemosintetasa, da lugar finalmente al grupo hemo.¹⁷

En la figura 9 se observa la estructura básica del anillo porfirínico, el cual está formada por cuatro anillos pirrólicos derivados del PBG. Dependiendo del tipo y posición de los ocho radicales se obtienen todos los isómeros y compuestos derivados de esta estructura.

Cuadro 4 Algunas proteínas y compuestos que llevan hemo como grupo prostético

Hemo	Citocromos	<ul style="list-style-type: none"> b, c, a, a₁ P 450

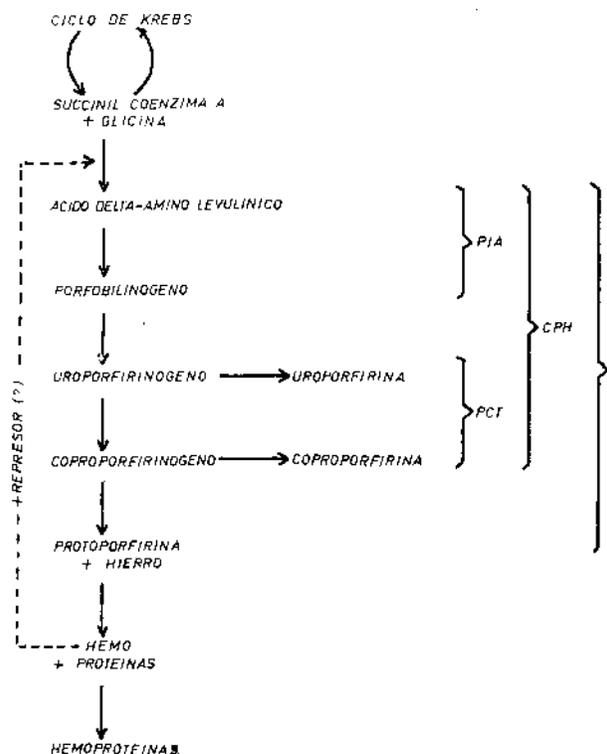
Cuadro 5 Vida media de algunas hemoproteínas en el hígado de la rata *

Hemoproteína	Vida media	Referencia
Triptófano oxidasa	2.2 hs.	Schimke ²⁰
Catalasa	29 hs.	Price ²¹
Citocromo P 450	6-10/24-48 hs.	Omura ²²
Citocromos b y c	5.5/6.1 días	Druyan ²³
Hemoglobina eritrocítica	60 días	Prankerd ²⁴

* Modificado de Murrel, H. S. y Schmid, R.¹¹

Las enzimas delta-aminolevulinico deshidratasa y hemosintetasa son muy sensibles al plomo,^{18, 19} cuyos efectos sobre aquéllos son acumulación del ácido delta-aminolevulinico y de protoporfirina IX, y por otro lado, disminución de la cantidad del grupo prostético hemo para formar las hemoproteínas (cuadro 4). Obviamente, las funciones celulares de estas hemoproteínas sufrirán primordialmente el efecto del plomo.

En los términos de la vida media de estas hemoproteínas²⁰⁻²⁴ indicada en el cuadro 5, resulta interesante observar que índices diagnósticos de intoxicación plúmbica, como son la concentración de hemoglobina, deben ahora ser valoradas nuevamente y ceder su lugar a determinaciones bioquímicas, que revelan a tiempo y con más exactitud las lesiones celulares causadas por el plomo.



10 Metabolitos acumulados en algunas porfirias. PIA, porfiria intermitente aguda; PCT, porfiria cutánea tarda; CPH, coproporfiria hereditaria; PV, porfiria variegata.

Finalmente, la ruta metabólica descrita del grupo hemo se ve afectada en las porfirias que desde este punto de vista son muy interesantes de analizar, ya que posiblemente las enzimas involucradas estén bajo el control de una unidad de regulación. De los varios tipos de porfirias (fig. 10), la porfiria intermitente aguda es de particular interés, porque su sintomatología y el cuadro de cólico saturnínico son, por parecidos, motivo de diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

- Hammond, P. B.: *Lead poisoning. An old problem with a new dimension.* Essays in Toxicology 1:115, 1969.
- Chisolm, J. J., Jr.: *Disturbances in the biosynthesis of heme in lead intoxication.* J. Pediat. 64:174, 1964.
- Barry, P. S. I.: *A comparison of concentrations of lead in human tissues.* Brit. J. Indust. Med. 32:119, 1975.
- Vallee, B. L. y Ulmer, D. D.: *Biochemical effects of mercury, cadmium and lead.* Ann. Rev. Biochem. 41:91, 1972.
- De Bruin, A.: *Certain biological effects of lead upon the animal organism.* Arch. Environm. Hlth. 23:249, 1971.
- Maxwell, P.: *Concentrations of lead in bone in plumbism.* New Engl. J. Med. 273:1246, 1965.
- Goldstein, G. W.: *Pathogenesis of lead encephalopathy.* Arch. Neurol. 31:382, 1974.
- Chisolm, J. J., Jr.: *Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases.* J. Pediat. 60:1, 1962.
- Stewart, D. J.: *Teeth as indicators of exposure of children to lead.* Arch. Dis. Childh. 49:895, 1974.
- Allen, B. R.: *Lead poisoning and blistering of the skin.* Scot. Med. J. 19:3, 1974.
- Silbergeld, E. K. y Golberg, A. M.: *Lead induced behavioral dysfunction: An animal model of hyperactivity.* Exp. Neurol. 42:146, 1974.
- Fourman, P. y Royer, P.: *Calcium and the metabolism of bone.* 2a. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publ. 1968, p. 121.
- Baloh, R. W.: *Laboratory diagnosis of increased lead absorption.* Arch. Environm. Hlth. 28:198, 1974.
- Tomokuni, K.: *Delta-aminolevulinic acid dehydratase test for lead exposure.* Arch. Environm. Hlth. 29:274, 1974.
- Montgomery, R.: En: *Biochemistry, a case-oriented approach.* San Luis, The C. V. Mosby Co. 1974.
- Silbergeld, E. K. y Chisolm, J. J., Jr.: *Lead poisoning: altered urinary catecholamine metabolites as indicators of intoxication in mice and children.* Science 192:153, 1976.
- Marvet, H. S. y Schmid, R.: *The porphyrias.* En: *The metabolic basis of inherited disease.* Stanbury, J.; Wyngarden y Frederickson (Eds.). Nueva York, McGraw-Hill. 1972.
- Roels, H. A.: *Inhibition of human erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase by lead.* Int. Arch. Arbeitsmed. 33:277, 1974.
- Bonkowsky, E.: *Hemoxythetase deficiency in human protoporphyria.* J. Clin. Invest. 56:1139, 1975.
- Schimke, R. T.: *Studies of the stability in vivo and in vitro of rat liver tryptophan pyrrolase.* J. Biol. Chem. 240:322, 1965.
- Price, V. E.: *The kinetics of catalase synthesis and destruction in vivo.* J. Biol. Chem. 237:3468, 1962.
- Omura, T. y Sato, R.: *The carbon binding pigment of the liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature.* J. Biol. Chem. 239:2370, 1964.
- Druyan, R.: *Turnover of cytochromes labeled with delta-aminolevulinic acid in the rat liver.* J. Biol. Chem. 244:5874, 1969.
- Prankerd, T. A.: *The red cell.* Oxford, Blackwell Scientific Publ. 1961.

IV EVALUACION DE METODOS DE LABORATORIO PARA DETERMINAR HUELLAS DE PLOMO EN TEJIDOS HUMANOS

JOSÉ REFUGIO MORA-FIGUEROA *

La evidencia de los efectos nocivos que causa la contaminación ambiental por plomo sobre la salud pública, indica que es indispensable la investigación de huellas de plomo en tejidos humanos para prevenir daños irreversibles.

Desde este punto de vista, el método para el análisis de huellas de plomo en tejidos humanos reviste una primordial importancia para los programas epidemiológicos extramuros.

Métodos de análisis

Para la determinación de plomo en tejidos humanos existen métodos directos e indirectos.

Los métodos directos, como su nombre lo indica, miden la cantidad del metal en la sangre, la orina, el pelo, las uñas, los huesos y los dientes, u órganos como el hígado y el riñón.

Los métodos indirectos, en cambio, determinan los metabolitos producidos por la absorción crónica del plomo. El análisis se efectúa principalmente en orina y sangre. Como pruebas complementarias para medir la absorción y la toxicidad del plomo, se hallan los análisis de hemoglobina, hematócrito y del punteado basófilo.¹

En la determinación del plomo en orina influyen factores como ingestión de líquidos, administración de agentes "quelantes" y contaminación accidental o intencional, por lo cual ha sido un método poco confiable para evaluación. En cambio, el pelo es un material conveniente para medir la absorción del plomo, el que reacciona con los grupos SH de las proteínas foliculares del pelo, incorporándose así a la molécula de queratina. Como el cabello emerge del pericráneo, la concentración de plomo es relativamente constante cuando la exposición es continua.

Los dientes primarios ofrecen un medio ideal para examinar el contenido de plomo en niños expuestos. Alshuler y col. describieron aumento sustancial en el contenido de plomo en dientes primarios de niños con plumbismo fatal. Aunque todos los tejidos calcificados almacenan plomo, los procedimientos de biopsia de huesos no son prácticos para investigaciones en gran escala.

* Laboratorio, Subsecretaría del Mejoramiento del Ambiente, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Métodos directos

Método de la ditizona. Es éste el método clásico para la determinación de plomo en la sangre,² cuya evaluación final puede realizarse midiendo la intensidad del ditizonato formado o titulando el extracto de una muestra.³ El tamaño de muestra debe ser cuando menos 5 ml., ya que la sensibilidad del método no permite usar un volumen más pequeño. Este procedimiento, si bien es preciso, es muy largo y tedioso.

Extracción con pirrolidín ditiocarbamato de amonio. Este método se basa en el tratamiento de una muestra de sangre, generalmente de 5 ml., primero con una solución hemolizante (Triton X-100), seguida por la adición de un agente "quelatizante" (pirrolidín ditiocarbamato de amonio) en metil-isobutil cetona. El sobrenadante orgánico se aspira directamente en el quemador de un equipo de absorción atómica y se compara contra los patrones, o se determina la concentración de plomo en la muestra por el método de las adiciones.

Aunque el método es rápido y con una precisión aceptable, no es fácil conseguir los reactivos en el mercado, lo que constituye un problema para su aplicación. Por lo demás, la elevada volatilidad del solvente orgánico favorece la emisión de vapores en los ambientes de trabajo.

Sistema de botes de muestreo. Con el uso de botes de muestreo se han logrado importantes mejoras en los límites de detección de plomo en sangre, ya que se usan tan sólo de 0.2 a 0.5 ml. de una dilución 1:10 de sangre en solución salina normal. Antes de la determinación, la muestra se seca acercando el bote a una distancia de 1.5 cm. de la flama, hasta que cesa el humo producido al quemarse la muestra. Finalmente, el bote se coloca sobre la flama y se registra el pico de absorción. Se recomienda usar un corrector de deuterio para eliminar la absorción que presentan los residuos orgánicos presentes.

Este método es relativamente fácil y rápido, pero su exactitud y precisión no son muy aceptables, lo que restringe su uso más generalizado.

Precipitación con ácido tricloroacético. Este método se basa en la separación del plomo contenido en la sangre completa después de precipitación con ácido tricloroacético. La extracción se realiza con pirrolidín ditiocarbamato de amonio en metil-isobutil cetona. Se usa un volumen de 5 ml. de sangre, 10 ml. de una solución de ácido tricloroacético de 50 g./l. Después de la precipitación de las proteínas, el plomo se extrae del sobrenadante. La recuperación del plomo no es muy buena, porque la separación de las proteínas puede arrastrar algo del plomo, amén de la baja eficiencia en la extracción misma.

Método de las copas Delves. El procedimiento de las copas Delves ha sido estudiado y modificado por diversos autores. Barthell⁵ ha modificado el método original, con objeto de evitar la interferencia de los residuos de materia orgánica.

El método se realiza en muestras de 10 μ l. que se colocan en las copas, además de 160 μ l. de ácido nítrico al 0.5 por ciento. Se evapora a sequedad en un horno a 200°C. durante 15 minutos. Posteriormente la muestra se carboniza en una plancha eléctrica a 450°C., durante 15 minutos. Las copas así tratadas se colocan en un dispositivo donde se queman completamente todos los productos inorgánicos. Los vapores emitidos pasan directamente a un tubo de cuarzo colocado exactamente arriba de la copa, a través del cual pasa un haz de luz proveniente de una lámpara de cátodo hueco. La lectura en unidades de absorbancia, que se marca en un registrador, es directamente proporcional a la cantidad de plomo presente en la muestra.

A juzgar por la cantidad de sangre que se utiliza, el método tiene una sensibilidad bastante alta, lo cual se logra por las fracciones de segundo en que se concentran los átomos de plomo en el tubo de cuarzo.

El método es rápido, muy sensible y con buena precisión, pero requiere de cuidados y limpieza muy especiales, ya que cualquier descuido puede dar al traste con los resultados, precisamente por el volumen tan pequeño de la muestra.

No obstante que requiere de extremas precauciones, es un método bastante utilizado para los programas extramuros de investigación de plomo en sangre, pues además de su buena precisión permite efectuar gran número de muestras por duplicado o triplicado, si se requiere.

Horno de grafito. El dispositivo consta de un cilindro hueco de grafito, de 50 mm. de longitud y 10 mm. de diámetro, que se coloca exactamente como el quemador en un equipo de absorción atómica, a través del cual pasa el haz de luz que proviene de la lámpara de cátodo hueco. La muestra, de 1 a 100 μ l. es inyectada por un orificio de 2 mm. situado en el cuerpo del cilindro, donde es atomizada por medio de calor aplicado mediante corriente eléctrica. Por tratarse de un sistema completamente cerrado, el horno de grafito tiene una sensibilidad superior a los otros métodos, ya que todos los átomos quedan encerrados después de aplicar una elevada temperatura.

Es un método con excelente sensibilidad, buena exactitud, precisión y rapidez para efectuar los análisis, pero lo complejo del dispositivo, tanto como su mantenimiento preventivo, lo hacen demasiado caro y hasta cierto grado incosteable para programas epidemiológicos.

Disco de papel filtro. Este método se basa en la absorción de un volumen conocido de sangre en un disco de papel filtro de 6 mm. de diámetro, el cual se coloca en una copa de Delves; la determinación es muy semejante al método del mismo nombre. La emisión de humo procedente de la materia orgánica del filtro y de la sangre interfieren en forma importante con el análisis de plomo, siendo imprescindible el uso del corrector de deuterio para evitar que aparezca un pico de absorción del humo, así como de un graficador para registrar la señal producida por la absorción de plomo.

Es un método que no ha tenido aceptación por su baja precisión y porque utilizando el sistema de Delves, se facilita más la lectura directa en la sangre.

Métodos indirectos

Cinc-protoporfirina. La porfirina fluorescente predominante que aparece en los eritrocitos como resultado de la absorción crónica de plomo es la cinc-protoporfirina (ZPP).

La fluorescencia en eritrocitos, observada microscópicamente,⁶ y la protoporfirina extraíble en ácido han sido utilizadas como monitores de los efectos de la intoxicación por plomo, pero ninguno de estos índices es suficientemente específico. Así, aumentos de la protoporfirina y concomitantemente, de la fluorescencia roja, ocurren también en la protoporfirina eritropoyética, la anemia por deficiencia de hierro y en ciertas anemias hemolíticas.

La cinc-protoporfirina puede ser medida directa y simplemente en sangre completa diluida y su concentración exhibe correlación directa con la concentración de plomo en sangre, tanto en niños como en adultos.⁷

Acido delta-aminolevulínico. Es otro de los índices indirectos de exposición al plomo. Dependiendo de la aplicación de los resultados por obtener, existen varios métodos, algunos rápidos, pero con baja recuperación, y otros más elaborados, pero con lo que se obtienen resultados más cercanos a la realidad.

Aunque en la literatura se citan otros métodos indirectos, los dos que se han mencionado son los más confiables.

Generalidades

Independientemente del método utilizado para el análisis de plomo en sangre, es importante hacer notar que una buena planeación del muestreo es decisiva para obtener un panorama representativo del área que se desea cuantificar.

La toma de la muestra es el inicio de la evaluación de un problema y por ello deben observarse todas las

precauciones posibles. El personal, adiestrado *ex profeso* para este fin, solamente debe usar tubos al vacío libres de plomo y realizar un aseo perfecto del sitio de donde se tome la muestra. La protección de las muestras para su transporte dependerá de la distancia al laboratorio y del tipo de transporte usado; para distancias largas es recomendable refrigerar las muestras y mantenerlas a 4°C. hasta antes del análisis.

Con objeto de prevenir la contaminación del aire dentro del laboratorio, es requisito indispensable que existan áreas separadas para la recepción, el almacenamiento, la preparación y el análisis de las muestras, además de contar con sistemas eficientes de aire acondicionado, campanas de extracción, tanto para la digestión de especímenes como para los equipos de absorción atómica. Debe mantenerse también una meticolosa limpieza de los pisos y de las mesas de trabajo.

En general, pero especialmente cuando se trabaja con métodos muy sensibles, se recomienda efectuar vigilancia periódica del aire interior. Es aconsejable abatir al mínimo el tiempo entre la toma de muestra y el análisis, pues con ello se evitan muchas de las posibles causas de error en los resultados.

REFERENCIAS

1. Lin-Fu, J. S.: *Undue absorption of lead among children. A new look at an old problem.* New Engl. J. Med. 286:702, 1972.
2. Sandell, E. B.: *Colorimetric determination of traces of metals.* 3a. ed. Nueva York, Interscience Publishers, Inc. p. 582, 1965.
3. Zurlo, N. y Meschia, G.: *Microdeterminazione iritrimetrica del piombo con nell'aria e nei materiali biologici.* Med. Lavoro 5:668, 1954.
4. Barthel, E.: *Atomic absorption of lead in blood.* J.A.D.A.C. 56:5, 1973.
5. Whitaker, J. A. y Vietti, T. J.: *Fluorescence of the erythrocytes in lead poisoning in children: An aid to rapid diagnosis.* Pediatrics 24:734, 1959.
6. Lamola, A. A.; Joselow, M. y Yamane, T.: *Zinc protoporphyrin (ZPP): A simple, sensitive, fluorometric screening test for lead poisoning.* Clin. Chem. 21:93, 1975.

V DIAGNOSTICO DE LABORATORIO EN LA INTOXICACION POR PLOMO

MIGUEL ANGEL ZÚÑIGA-CHARLES *

Se emplean dos categorías generales de pruebas de laboratorio para diagnosticar intoxicación o absorción aumentada de plomo:

1. Métodos químicos para detección del metal en tejidos y líquidos corporales, como son:
Plomo sanguíneo

* Unidad de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey.

Plomo urinario

Plomo urinario después de administrar agente "quelante"

Plomo en pelo

Plomo en dientes

Plomo en hueso

2. Bioensayos que directamente indican daño celular producido por plomo como consecuencia de alteraciones metabólicas en la biosíntesis del grupo hemo como:

Determinación de la actividad de la deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico en eritrocitos

Acido delta-aminolevulínico en orina

Porfirina libre eritrocítica

Coproporfirinas en orina

Para la medición del contenido de plomo los dos métodos principales son:

- a) Los métodos colorimétricos con ditizona
- b) Los métodos de espectroscopia de absorción atómica

Desafortunadamente hay una amplia variación en los resultados obtenidos por diferentes laboratorios.¹

Los métodos de la ditizona requieren muestras grandes, a menudo pierden especificidad, poseen una o más características técnicamente indeseables tales como digestión,² precipitación de proteínas³ y la adición de gran número de reactivos. Además consumen tiempo, pierden sensibilidad y muchas veces la extracción es incompleta.⁴

Entre los métodos de absorción atómica últimamente han aparecido numerosas técnicas que utilizan muestras pequeñas (micrométodos)⁵⁻¹⁰ y si en los macrométodos hay inexactitud en los resultados como consecuencia de la falta de digestión y procedimientos de separación,¹¹ en los micrométodos la contaminación de la muestra es el problema más grave, requiriéndose escrupulosa limpieza y revestimiento de la piel con colodión. Los lavados con agentes "quelantes" y otras técnicas pueden dar resultados en manos de expertos, pero en trabajos de campo tales cuidados son casi imposibles de observar, lo que conduce a valores especialmente elevados de plomo.⁸

No obstante sus inconvenientes, un microprocedimiento ofrece ventajas como son facilidad de colección, evitar la necesidad de venopuntura, aceptación por el paciente y simplicidad y rapidez del análisis.

Abreviaciones usadas:

Pb-S	plomo sanguíneo
Pb-U	plomo urinario
DAAL	deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico
AAL-U	ácido delta-aminolevulínico urinario
PLE	porfirina libre eritrocítica
CP-U	coproporfirina urinaria

De solventarse el problema de la contaminación, una microdeterminación podría ser una técnica bastante práctica, aceptable y válida para detectar absorción de plomo.¹⁰

Uno de los estudios más importante efectuado por Keppler y col. en los Estados Unidos de América para evaluar la confiabilidad de los análisis de plomo sanguíneo, en el cual participaron 66 laboratorios, mostró que solamente cerca de la mitad de ellos emitieron resultados de aceptable precisión. Con respecto a los métodos analíticos, el método colorimétrico (ditizona) proporcionó los mejores resultados. Los polarográficos y, sorprendentemente, la absorción atómica, proporcionaron los resultados más variables, aunque de hecho ningún método estuvo libre de variación.¹ Un programa semejante entre 66 laboratorios europeos concluye que el mayor factor que influye en la variabilidad de los resultados lo constituyen los errores sistemáticos de cada laboratorio, y que métodos analíticos y grado de experiencia no parecen tener influencia significativa en los resultados.¹²

El contenido de plomo se ha determinado en distintos tejidos como pelo,^{13, 14} dientes,^{15, 16} hueso,^{17, 18} con fines tanto epidemiológicos como diagnósticos. La cuantificación del metal en sangre y orina es la que más se emplea, si bien la medición de plomo sanguíneo (Pb-S), a pesar de los problemas en su determinación, es comúnmente aceptada como la prueba más válida de laboratorio para el diagnóstico de intoxicación o de alta absorción de plomo.¹⁹

La concentración de plomo sanguíneo en personas no expuestas ocupacionalmente es menor de 40 µg./100 ml. de sangre, mientras que en medicina industrial el valor máximo permisible se ha establecido en 80 µg./100 ml.²⁰ Este valor ha sido algunas veces mal interpretado, en el sentido de que una persona con Pb-S por arriba de 80 µg./100 ml. necesariamente está intoxicada.²¹ Valores que reflejan diversos grados de exposición pueden observarse en el cuadro 6.^{19, 22}

La magnitud del plomo urinario (Pb-U) indica reciente exposición o elevada concentración sanguínea que refleja límite en la capacidad del depósito en los tejidos como consecuencia de exposición en el pasado.¹¹ La mayoría de los investigadores ha encontrado

que la excreción urinaria de plomo en adultos es aproximadamente de 30 µg./litro, con límites aproximados de 10 a 80 µg./l. (cuadro 6).²³

La determinación de Pb-U requiere generalmente una muestra de 24 horas; la excreción se ve influida por la función renal, la ingestión de líquidos, la administración de agentes "quelantes" y otros factores.²⁰

En pacientes con alto grado de exposición al plomo, un método confiable para demostrar depósito aumentado de este metal en tejidos, es la prueba de movilización obtenida al administrar agentes "quelantes".²⁴ En adultos sin exposición conocida al plomo, el límite superior de excreción del metal después de "quelación" es aproximadamente de 600 µg./día.²³ En trabajadores expuestos ocupacionalmente se han encontrado niveles de 2 000 µg./24 horas después de tratamiento con la sal cálcica disódica del ácido etilendiaminotetraacético.²⁵ Otro agente "quelante", la penicilamina, es menos efectiva en la inducción de excreción de plomo.²⁶ Hardy,¹¹ por otro lado, menciona que pequeñas dosis de D-penicilamina por vía bucal aumentan la excreción de plomo en cantidades adecuadas para juzgar un contenido potencialmente peligroso.

Las alteraciones en la ruta biosintética del grupo hemo asociadas con el envenenamiento por plomo son parte importante del cuadro clínico de esta enfermedad, de tal manera que han sido objeto de muchas investigaciones.²⁷

Se conoce que el plomo inhibe varias enzimas esenciales en la biosíntesis del hemo, como son la sintetasa del ácido delta-aminolevulínico (EC2.3.1.37), la deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico (DAAL) (EC4.2.1.24) y la hemo sintetasa (EC4.99.11), dando por resultado la acumulación de precursores que hacen posible su medición tanto en sangre como en orina.²⁸

La enzima DAAL es parcialmente inhibida por plomo, antes de que cualquier otro efecto en el sistema hemopoyético pueda ocurrir,^{27, 29, 30} encontrándose estrecha correlación entre el grado de inhibición y la concentración de plomo sanguíneo.^{31, 32} Sin embargo, se ha observado que la DAAL permanece inhibida por largo tiempo después que la exposición ha cesado.³³ Además, su uso práctico ha sido limitado por la va-

Cuadro 6 Índices de absorción de plomo *

Prueba	Normal	Aceptable	Excesiva	Peligrosa
Plomo en sangre	<40 µg./100 ml.	40-80 µg./100 ml.	80-120 µg./100 ml.	>120 µg./100 ml.
Plomo en orina	<80 µg./l.	80-150 µg./l.	150-250 µg./l.	>250 µg./l.
Coproporfirina urinaria	<150 µg./l.	150-500 µg./l.	500-1 500 µg./l.	>1 500 µg./l.
Acido delta-aminolevulínico urinario	<6 mg./l.	6-20 mg./l.	20-40 mg./l.	>40 mg./l.

* Tomado de Barry, P. S.²²

riedad metodológica, diferencias en la actividad normal comunicada, y los marcados efectos, aun de pequeñas cantidades de plomo, sobre la actividad de la enzima.^{34, 35} Lo anterior puede llevar a la conclusión de que la medición de la actividad de la DAAL no es de importancia primaria en la vigilancia médica de trabajadores expuestos por grandes periodos de tiempo, aunque puede ser útil como prueba preliminar.³⁶

Entre las medidas tomadas para la vigilancia médica de los trabajadores que están sujetos regularmente a exposición de compuestos inorgánicos de plomo se efectúan determinaciones periódicas de la excreción urinaria de ácido delta-aminolevulínico (AAL) y de coproporfirinas (CP), con la idea de que estas pruebas están entre los más útiles indicadores del riesgo de intoxicación por plomo.³⁷

Normalmente, el ácido delta-aminolevulínico se encuentra en la orina a una concentración menor de 5 mg./l.³⁸ En el envenenamiento por plomo (y en la porfiria intermitente aguda) el nivel aumenta, lo que es de utilidad diagnóstica.³⁹ Varios estudios indican que la concentración urinaria de AAL es el mejor índice de intoxicación por plomo, más que el nivel de Pb-S.⁴⁰⁻⁴² Esta correlaciona, bien con la sintomatología clínica observada⁴² o con la concentración de plomo en sangre.⁴³ Stankovic⁴⁴ encontró de 3.8 a 285 mg./l. de AAL urinario en un grupo altamente expuesto, mientras que en grupo testigo los niveles fueron de 0.23-4.4 mg./l. La significación del aumento de AAL respecto al grado de absorción al plomo se observa en el cuadro 6.

Se ha expresado que el AAL no es útil en muestreos masivos para detectar intoxicación plúmbica en niños.²³ Chisolm,^{45, 46} investigando cuál de los diversos parámetros utilizados es el más apropiado en el manejo de pacientes individuales, ha encontrado que plomo urinario y "quelable" están significativa y linealmente relacionados a AAL y a porfirina libre eritrocítica (PLE), pero no a plomo sanguíneo.

La determinación de coproporfirinuria (CP-U) es de considerable valor para la estimación del grado de absorción de plomo, cuando se tiene la certeza de que no ha sido provocada por otra enfermedad.²⁷ La porfiria intermitente aguda, las hepatitis tóxicas agudas y el alcoholismo agudo pueden producir altos niveles de CP-U como los observados en el envenenamiento por plomo.²³

Las pruebas cuantitativas para la medición de coproporfirinas en la orina varían con la concentración de plomo en sangre, y menos estrechamente, con la concentración de plomo en orina.⁹ La mayoría de los investigadores concuerdan en que su utilidad clínica está limitada en niños, porque no identifica consistentemente aquellos con incrementos moderados de plo-

mo.²³ En adultos con exposición industrial es de mayor utilidad la determinación de CP-U (cuadro 6), ya que prevalece correlación significativa entre coproporfirinuria y la presencia de plomo en sangre y orina.²⁷ Urbanowicz³⁷ ha encontrado en personas expuestas por primera vez que la respuesta en cuanto a grado de excreción de AAL y coproporfirinas es muy parecida, sin que como índice exista superioridad de una sobre la otra.

Una de las etapas finales en la biosíntesis del grupo hemo involucra la incorporación de hierro a la protoporfirina IX. En los casos de intoxicación plúmbica, deficiencia de hierro y en las protoporfirias (error congénito del metabolismo de porfirinas), la protoporfirina IX se acumula en los eritrocitos.⁴⁸ En los dos primeros casos la fracción predominante de la protoporfirina es la metaloporfirina, cinc protoporfirina IX, mientras que en la protoporfiria se halla aparentemente en la forma "libre".⁴⁸ La metaloporfirina, mediante los procedimientos de extracción, se disocia, por lo que es determinada como la forma "libre".⁴⁹

El nivel normal de "protoporfirina libre eritrocítica" (PLE) es variable, dependiendo del método usado, pero los valores raramente exceden de 250 µg./100 ml. de eritrocitos.²³ En la anemia por deficiencia de hierro la concentración de PLE puede ser de 5 a 10 veces más alto de lo normal, pero en la protoporfiria y en el envenenamiento por plomo clínicamente manifestado puede aumentar de 10 a 250 veces.⁴⁷

Varios estudios indican que la determinación de PLE es útil para la detección de absorción anormalmente alta de plomo.⁴⁷⁻⁴⁹ Piomelli⁵⁰ ha encontrado que la concentración de PLE aumenta exponencialmente cuando la concentración de Pb-S crece.

Estudiado particularmente en niños, el potencial de PLE en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo no ha sido bien explotado en detalle. Tomokuni³⁶ ha encontrado una fuerte correlación entre niveles de PLE y la concentración de Pb-S. No obstante, se necesitan más datos para establecer valores de referencia normales de acuerdo a edad y sexo, determinados en sujetos sin deficiencia de hierro o aumentada absorción de plomo.

En suma, los efectos inhibitorios de plomo sobre la síntesis del hemo están caracterizados por el siguiente patrón que es típico del metal: disminución de la actividad de la enzima DAAL; incremento de AAL, CP-U y PLE mientras que el porfobilinógeno y las uroporfirinas se mantienen normales.

REFERENCIAS

1. Keppler, J. F.; Maxfield, M. E. y Moss, W. D.: *Interlaboratory evaluation of the reliability of blood lead analysis*. Amer. Ind. Hyg. Ass. J. 31:412, 1970.

2. Sandell, E. B.: *Colorimetric determinations of traces of metals*. 3a. ed. Nueva York. Interscience Publishers. p. 555, 1959.
3. Berman, E.: *Determination of lead in blood. A simplified procedure applicable in a routine clinical laboratory*. Amer. J. Clin. Pathol. 36:549, 1961.
4. Evenson, M. A. y Pendergast, D. D.: *Rapid ultramicro direct determination by atomic absorption spectrophotometry with use of a graphite-tube furnace*. Clin. Chem. 20:163, 1974.
5. Cooke, R. E.; Glynn, K. L.; Ullman, W. W.; Lurie, N. y Cepow, M.: *Comparative study of a micro-scale test for lead in blood, for use in screening programs*. Clin. Chem. 20: 582, 1974.
6. Marcus, M.; Hollander, M.; Lucas, R. E. y Pfeifer, N. C.: *Microscale blood lead determinations in screening: evaluation of factors affecting results*. 21:533, 1975.
7. Bratzel, M. P. y Reed, A. J.: *Microsampling for blood-lead analysis*. Clin. Chem. 20:217, 1974.
8. Juselius, R. E.; Lupovich, P. y Moriarty, R.: *Sampling problems in the micro determination of blood lead*. Clin. Toxicol. 8:53, 1975.
9. Volosin, M. T.; Kubasik, N. D. y Sine, H. E.: *Use of the carbon rod atomizer for analysis of lead in blood: three methods compared*. Clin. Chem. 21:1986, 1975.
10. Joselow, M. M. y Singh, N. P.: *Microanalysis for lead in blood with built-in contamination control*. Amer. Ind. Hyg. Ass. J. 35:793, 1974.
11. Hardy, H. L.; Chamberlin, R. I. y Maloof, C. C.: *Lead as an environmental poison*. Clin. Pharmacol. Ther. 12:982, 1972.
12. Lauwerys, R.; Buchet, J. P. y Roels, H.: *Intercomparison program of lead, mercury and cadmium analysis in blood, urine and aqueous solutions*. Clin. Chem. 21:551, 1975.
13. Klevay, L. M. y Forks, G.: *Hair as biopsy material. III. Assessment of environmental lead exposure*. Arch. Environm. Hlth. 26:169, 1973.
14. Sorenson, J. R. S.; Melby, E. G.; Nord, P. J. y Petering, H. G.: *Interferences in the determination of metallic elements in human hair. An evaluation of zinc, copper, lead and cadmium using atomic absorption spectrophotometry*. Arch. Environm. Hlth. 27:36, 1973.
15. Lockeretz, W.: *Lead content of deciduous teeth of children in different environments*. Arch. Environm. Hlth. 39:583, 1975.
16. De la Burde, B. y Shapiro, I. M.: *Dental lead, blood lead, and pica in urban children*. Arch. Environm. Hlth. 30:281, 1975.
17. Smulewicz, J. J.: *Lead lines at the iliac crest and "early" diagnosis of lead poisoning*. Amer. J. Med. Sci. 267:49, 1974.
18. Eisenstein, R. y Kawanove, S.: *The lead line in bone. A lesion apparently due to chondroclastic indigestion*. Amer. J. Pathol. 80:309, 1975.
19. Kehoe, R. A.: *Standards for the prevention of occupational lead poisoning. Conference on inorganic lead*. Arch. Environm. Hlth. 23:245, 1971.
20. Lin-Fu, J. S.: *Undue absorption of lead among children. A new look at an old problem*. New Engl. J. Med. 286:702, 1972.
21. Waldron, H. A.: *The blood lead threshold*. Arch. Environm. Hlth. 29:271, 1974.
22. Barry, P. S. I.: *Lead in man; a review. Proc. of a meeting in medical aspects of lead absorption in industrial processes*. Londres, The Lead Development Association, p. 5.
23. Baloh, R. W.: *Laboratory diagnosis of increased lead absorption*. Arch. Environm. Hlth. 28:198, 1974.
24. Chisolm, J. J., Jr.: *The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood*. J. Pediat. 73:1, 1968.
25. Teisinger, S.: *Biochemical responses to provocative chelation by edetate disodium calcium*. Arch. Environm. Hlth. 23:280, 1971.
26. Westerman, M. P.: *Concentrations of lead in bone in plumbism*. New Engl. J. Med. 273:1246, 1965.
27. De Bruin, A. y Hollboom, H.: *Early signs of lead exposure. A comparative study of laboratory tests*. Brit. J. Ind. Med. 24:203, 1967.
28. Chisolm, J. J., Jr.: *Disturbances in the biosynthesis of heme in lead intoxication*. J. Pediat. 64:174, 1964.
29. Hernberg, S.; Nikkanen, J. y Mellin, G.: *Delta-aminolevulinic acid dehydratase as a measure of lead exposure*. Arch. Environm. Hlth. 21:140, 1970.
30. Tomokuni, K.: *Delta-aminolevulinic acid dehydratase test for lead exposure*. Arch. Environm. Hlth. 29:274, 1974.
31. Hernberg, S.; Tola, S. y Nikkanen, J.: *Erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in new lead exposure*. Arch. Environm. Hlth. 25:109, 1972.
32. Haeger-Aronsen, B.; Abdulla, M. y Fristedt, B. I.: *Effect of lead delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in red blood cells*. Arch. Environm. Hlth. 23:440, 1971.
33. Secchi, G. C.; Erba, C. y Cambiaghi, G.: *Erythrocyte delta-aminolevulinic dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man: Relationship to lead exposure*. Arch. Environm. Hlth. 28:130, 1974.
34. Secchi, G. C. y Alessio, L.: *Behaviour of erythrocyte ALA dehydratase (ALAD) activity according to sex and age in subjects not occupationally exposed to lead*. Med. Lab. 65: 293, 1974.
35. Hernberg, S. y Nikkanen, J.: *Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions*. Lancet 1:63, 1970.
36. Tomokuni, K.: *Erythrocyte protoporphyrin test for occupational lead exposure*. Arch. Environm. Hlth. 30:588, 1975.
37. Urbanowicz, H.: *Occupational exposure to inorganic compounds of lead. Investigation of delta-aminolevulinic acid and coproporphyrin excretion rates of persons exposed occupationally for the first time*. Arch. Environm. Hlth. 23:284, 1971.
38. Samuels, S. y Fisher, C.: *Evaluation of urinary delta-aminolevulinic acid by thin layer electrophoresis and selective reagents*. Arch. Environm. Hlth. 21:728, 1970.
39. Haeger, B.: *Increased content of delta-aminolevulinic acid-like substance in urine from workers in lead industry*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9:211, 1957.
40. De Bruin, A. y Hoolboom, H.: *Early signs of lead exposure. A comparative study of laboratory tests*. Brit. J. Industr. Med. 24:203, 1967.
41. Cramer, K. y Selander, S.: *Lead poisoning; comparison between different laboratory tests*. Brit. J. Industr. Med. 22: 311, 1965.
42. Davis, J. R.; Abrahams, R. H. y Fishern, W. I.: *Urinary delta-aminolevulinic acid (ALA) levels in lead poisoning*. Arch. Environm. Hlth. 17:164, 1968.
43. Selander, S.; Cramer, K. y Hallberg, A.: *Studies in lead poisoning. Oral therapy with penicillamine. Relation between lead in blood and other laboratory tests*. Brit. J. Industr. Med. 23:282, 1966.
44. Stankovic, M. K.: *Biochemical tests for the appraisal of exposure to lead*. Arch. Environm. Hlth. 23:265, 1971.
45. Chisolm, J. J., Jr.; Barrett, M. B. y Harrison, H. V.: *Indicators of internal dose of lead in relation to derangement in heme synthesis*. Johns Hopkins Med. J. 137:6, 1975.
46. Chisolm, J. J., Jr.; Barrett, M. B. y Mellits, E. D.: *Dose-effect and dose-response relationships for lead in children*. J. Pediat. 87:1152, 1975.
47. Chisolm, J. J., Jr. y Brown, D. H.: *Microscale photofluorometric determination of "free erythrocyte porphyrin" (protoporphyrin IX)*. Clin. Chem. 21:1669, 1975.
48. Lamola, A. A.; Joselow, M. y Yamane, T.: *Zinc-protoporphyrin (ZPP): a simple, sensitive, fluorometric screening test for lead poisoning*. Clin. Chem. 21:93, 1975.
49. Chisolm, J. J., Jr.; Mellits, E. D.; Keil, J. E. y Barrett, M. B.: *A simple protoporphyrin assay-microhematocrit procedure as a screening technique for increased lead absorption in young children*. J. Pediat. 84:490, 1974.
50. Piomelli, S.: *A micromethod for free erythrocyte porphyrins. The FEP test*. J. Lab. Clin. Med. 81:932, 1973.

VI CONTAMINACION POR PLOMO Y ESTUDIOS CROMOSOMICOS

RAÚL GARZA-CHAPA *

Las condiciones ambientales de la tierra, principalmente la comprendida en unos cuantos metros sobre y bajo su superficie, que es lo que constituye el medio ambiente en donde vive el hombre, han cambiado en una forma sin precedente en el último siglo. Estos cambios, producidos por el propio hombre, representan riesgos para su desarrollo, salud y herencia genética.

La importancia del daño genético potencial, debido al cambio de las condiciones ambientales, se ha hecho evidente en los últimos años y principalmente sólo para investigadores que trabajan en problemas genéticos en general y en el humano en particular, pero ya es tiempo de que otros profesionistas y la humanidad en general se percaten de la importancia de este problema potencial y de que se comiencen a tomar las medidas necesarias, a todos los niveles posibles, con el fin de establecer una protección para el futuro.

Estos cambios se han presentado al agregarse al medio ambiente una serie de contaminantes tanto físicos como químicos, los cuales, al estar la población humana expuesta a ellos, pueden inducirle trastornos carcinogénicos, teratogénicos o mutagénicos, todos ellos relacionados desde el punto de vista genético. Sobre los contaminantes físicos, principalmente radia-

ciones ionizantes, su peligro potencial se puso en evidencia desde las investigaciones clásicas de Müller en 1927, pero adquirieron mayor importancia después del principio de la era atómica, publicándose al respecto un gran número de trabajos y monografías.¹

La atención sobre la acción de los agentes químicos en el material genético ha sido más reciente, el cual, por ser un problema diverso, ha originado una serie de trabajos, y algunos de ellos han sido sumariados en revisiones bibliográficas sobre la acción mutagénica en diferentes organismos, incluyendo al hombre, de medicamentos, drogas, aditivos de alimentos, parasiticidas y productos industriales.^{2, 3} En el caso particular de aberraciones cromosómicas, Evans⁴ publica una lista de 32 productos químicos de los que se ha demostrado que producen alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana tanto *in vivo* como *in vitro* (cuadro 7).

Al analizarse la información presentada en los trabajos anteriormente citados, es interesante observar que en ninguno de ellos se menciona al plomo o sus compuestos como causantes de alteraciones de naturaleza genética, a pesar de que este agente es el más antiguamente conocido por sus efectos tóxicos, el primero al que se reconoció como problema ocupacional y sobre todo, acerca del cual más se ha escrito en cuanto a sus efectos clínicos, considerándosele un contaminante importante, no sólo para las áreas industriales sino también para la población en general.^{5, 6}

Los aspectos de la importancia del plomo y sus compuestos como contaminantes, su sintomatología y bioquímica en el humano han sido tratados por los demás participantes en este simposio. La acción carcinogénica, teratogénica y mutagénica, tanto en el hu-

* Unidad de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey.

Cuadro 7 Agentes químicos en los que se ha demostrado inducción de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana *

Alquilantes y otros citostáticos	Drogas, inhibidores de DNA, análogos de bases y otros agentes	Antibióticos
1. Etileniminas (incluyendo: Trenimon, Chinon I, etc.) ^b	11. Desoxiadenosina ^b	22. Mitomicina C ^b
2. Trietilenomelamina ^b	12. Arabinósido de citosina ^b	23. Estreptonigrina ^b
3. Mileran ^b	13. Tioguanina ^b	24. Fleomicina ^b
4. Imuran ^b	14. Hidroxilamina ^b	25. Daunomicina ^b
5. Nitrógeno mostaza ^{ab}	15. 5-bromodesoxiuridina ^b	26. Actinomicina D ^b
6. Piperazina ^a	16. 5-fluorodesoxiuridina ^a	27. Proflavina ^b
7. Tiotepa ^{ab}	17. 6-mercaptopurina ^{ab}	
8. Ciclofosfamida (Citozan) ^a	18. 6-azouridina ^a	Otros productos vegetales
9. Miracil-D ^b	19. Dietilamida del ácido lisérgico ^{ab} (LSD-25)	28. Cafeína ^b
10. Pirimetamina ^b	20. Benceno ^a	29. 8-etoxi-cafeína ^b
	21. Factor plasmático ^b	30. Teofilina ^b
		31. Heliotrina ^b
		32. 8-hidroxi-quinolina ^b

* Adaptado de Evans, H. J.⁴

^a *In vivo*.

^b *In vitro*.

mano como en animales de laboratorio, ha comenzado a ser publicada en los últimos años (cuadro 8).

Así, en animales experimentales tratados con diferentes compuestos de plomo se ha descrito, en pollos, la necrosis de epitelio de túbulos renales;⁷ en ratas, el desarrollo de adenomas y carcinomas renales,⁸ así como la inducción de malformaciones congénitas en la descendencia, particularmente del sistema nervioso central,⁹ y en ratones, la disminución de la fertilidad en los machos y aumento de mutaciones en su descendencia.¹⁰

En el humano no se encontraron diferencias significativas al compararse la frecuencia de neoplasias malignas entre una población testigo con otra de obreros de una fábrica de acumuladores;¹¹ pero por otra parte, se ha informado^{12, 13} que la intoxicación por plomo reduce la fertilidad y aumenta la frecuencia de abortos y mortinatos, y Gilfillan¹⁴ sugiere que una de las causas del deterioro de la civilización romana pudo haber sido la intoxicación por plomo de las clases ricas, en la cual la frecuencia de esterilidad, mortalidad infantil y retardo mental en la descendencia era alta. Recientemente¹⁵ se comentan artículos importantes que han sido publicados sobre el efecto de la intoxicación con plomo en la capacidad intelectual y comportamiento de los niños. La información anterior hace pensar que el plomo puede tener cierto efecto sobre el material genético, pero hasta ahora, los estudios efectuados en animales de laboratorio y en el hombre, tanto *in vivo* como *in vitro*, han dado lugar a resultados contradictorios.

Ha sido observada la presencia de un filamento largo y delgado que une a dos o más cromosomas acrocéntricos en linfocitos de una persona intoxicada por plomo.¹⁶ También se menciona aumento en las alteraciones tipo brecha y fractura en las cromátides de leucocitos en ratones intoxicados con acetato de plomo,¹⁷ en tanto que en el hámster chino intoxicado con el mismo compuesto sólo se observó aumento de alteraciones tipo brecha.¹⁸ En el hombre, estudios *in vivo* e *in vitro* en linfocitos de sangre periférica,¹⁹⁻²³ han mostrado aumento significativo de alteraciones al nivel de cromátide y cromosoma, en obreros expuestos a intoxicación por plomo y en linfocitos cultivados en medios con distintas concentraciones de acetato de plomo.

Por otra parte, en estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, en hámster chino¹⁸ y en el hombre,^{24, 25} no se encontró mayor número de aberraciones cromosómicas en los casos problema que en los testigos. Igualmente²⁶ al analizarse una población humana numerosa, expuesta a contaminación por plomo y comparada con dos tipos de testigos, no se encontraron diferencias excepto en daño a cromátides entre obreros

Cuadro 8 Efectos producidos por plomo que pueden tener implicaciones genéticas

Efecto	Especie	Referencia
Necrosis del epitelio renal	Pollo	Simpson ⁷
Adenomas y carcinomas renales	Rata	Hass ⁸
Eritrocitos anucleados	Pollo	Coburn ²⁷
Malformaciones congénitas	Rata	Ferm ⁹
Disminución de la fertilidad	Ratón Hombre	Varma ¹⁰ Weller ¹² Gillet ¹³
Abortos y mortinatos	Hombre	Weller ¹² Gillet ¹³
Asociación cromosómica	Hombre	Carfagna ¹⁶
Mutagenicidad	Ratón	Varma ¹⁰
Daño en cromátide y/o cromosoma	Ratón Hámster chino Hombre	Muro ¹⁷ Bauchinger ¹⁸ Deknudt ¹⁹ Schwanitz ^{21, 22} Garza-Chapa ²³

expuestos a plomo y uno de los grupos testigos no implicados.

Al compararse el tipo de alteraciones producidas en linfocitos de sangre periférica de hombres ocupacionalmente expuestos a plomo y de linfocitos en cultivo expuestos a acetato de plomo, puede observarse que en todos los informes el porcentaje de alteraciones a cromátide es mayor que al cromosoma (cuadro 9). Sin embargo, para ambos tipos de daños existen diferencias entre testigos y problemas. La única población en que no se encuentran diferencias entre los expuestos y los testigos es la de O'Riordan,²⁶ quien solamente menciona una diferencia para daño en cromátide cuando compara los expuestos con otros hombres, pudiendo ser debido a que su población testigo trabajaba cerca de una fuente de contaminación.

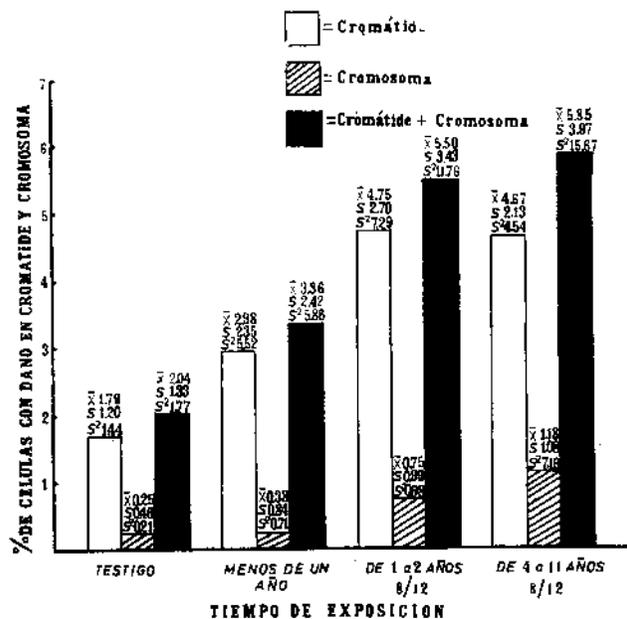
Igualmente puede observarse en el cuadro 9 que en estudios realizados *in vitro*, cuando los linfocitos son expuestos a acetato de plomo, la frecuencia de alteraciones aumenta considerablemente en comparación con los estudios *in vivo*.

Se ha investigado la posible asociación entre algunos factores en personas expuestas a plomo y el incremento de daño cromosómico observado en ellos. Así, Schwanitz,²¹ en un estudio citogenético en ocho obreros expuestos a plomo, menciona un coeficiente de correlación de 0.742 con una "p" < 0.05, entre el porcentaje de mitosis alteradas y la excreción urinaria de ácido delta-aminolevulínico. Posteriormente, el mismo autor,²² al estudiar 105 obreros, no encuentra correlación entre el porcentaje de metafases alteradas con los niveles de ácido delta-aminolevulínico en orina, con la concentración de plomo sanguíneo y con el tiempo de exposición a contaminación con plomo.

Cuadro 9 Resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro* por varios autores en análisis cromosómicos de linfocitos cultivados en personas expuestas a plomo

Categoría y autores	No. personas estudiadas	Plomo en sangre $\mu\text{g.}/100 \text{ ml.}$	No. de células estudiadas	% de células con aberración en cromátide	% de células con aberración en cromosoma
Schwanitz ²¹ (<i>in vivo</i>)					
Testigos	15	—	1 500	4.13	2.20
Expuestos (<i>in vitro</i>)	8	62-69	800	14.75	8.75
Acetato de sodio	—	—	100	7.00	3.00
Acetato de plomo (10^{-6} M)	—	—	100	26.00	17.00
O'Riordan ²⁸ (<i>in vivo</i>)					
Testigos	31	<40-120	3 100	4.46	0.42
Expuestos	35	40->120	3 500	5.16	0.69
Otros hombres	285	—	3 107	2.18	1.16
Garza-Chapa ²³ (<i>in vivo</i>)					
Testigos	15	15-35	1 507	1.79	0.25
Expuestos	44	30-75	4 390	4.13	0.77
Beek ²⁰ (<i>in vitro</i>)					
Acetato de sodio	—	—	400	7.25	0.50
Acetato de plomo (10^{-8} M)	—	—	600	33.82	5.66

En el laboratorio del autor, en una población de 44 obreros,²³ tampoco se encontró relación directa entre daño cromosómico con el aumento en los niveles de plomo sanguíneo, pero sí con el tiempo de exposición (fig. 11). En cuanto a este factor, cuando se com-



11 Porcentaje de daño cromosómico en relación al tiempo de exposición en personas expuestas a plomo.

raron las dispersiones en la población por medio de varianzas, se observó que éstas se hacen mayores al aumentar el tiempo de exposición, lo que puede indicar que el trastorno cromosómico producido por el plomo es mayor con exposición crónica.

¿Qué significación tiene el hecho de encontrar incremento en el daño cromosómico en los linfocitos de personas expuestas al plomo? Lo anterior solamente constituye una evidencia de que los cromosomas de células de un tejido en particular, se ven dañados en las personas expuestas a un contaminante determinado, pero ¿es este mismo efecto extrapolable a otros tejidos? En animales de laboratorio se ha informado de la inducción de necrosis, adenomas y carcinomas en epitelio,^{7, 8} así como de la producción de malformaciones congénitas.⁹ En cuanto a si altera el plomo el tejido germinal, se ha mencionado¹⁰ que en ratones machos alimentados con acetato de plomo disminuye la fertilidad y aumenta la frecuencia de mutaciones en la descendencia, y en el humano se informa^{12, 13} de disminución de la fertilidad y de aumento de abortos y mortinatos, pero esta última información no ha sido corroborada recientemente.

¿Es lo anterior motivo de preocupación? ¿Tiene el plomo acción carcinogénica, teratogénica y mutagénica en el humano? Se piensa que para apoyar o descartar lo anterior es necesario efectuar estudios con

diferente enfoque y planeación de los que se han realizado hasta el presente. Por ejemplo, desde el punto de vista de la acción mutagénica, se han observado alteraciones gruesas de cromátide o de cromosoma, pero faltan estudios del efecto al nivel genético, por lo que sería necesario utilizar con este propósito marcadores genéticos bioquímicos y ver si la frecuencia de los mismos es modificada por la acción del plomo.

Debido a que la contaminación por plomo del medio ambiente en donde se desarrolla la humanidad es una realidad, y de que existe un peligro potencial de que se produzcan alteraciones genéticas que puedan manifestarse en forma de cáncer, malformaciones congénitas y anomalías enzimáticas, sería conveniente el desarrollo de más estudios para determinar los niveles críticos de contaminación que no afecten la frecuencia de mutaciones que normalmente se presentan en el humano y que a través de millones de años han alcanzado un equilibrio, ya que el tipo de genes que producimos es la herencia genética que dejaremos a las generaciones futuras.

REFERENCIAS

- Newcombe, H. B.: *The genetic effects of ionizing radiations*. Adv. Genet. 16:239, 1971.
- Barthelmess, A.: *Mutagenic substances in the human environment*. En: *Chemical mutagenesis in mammals and man*. Vogel, F. y Röhrborn, G. (Eds.). Nueva York, Springer-Verlag, p. 69, 1970.
- Fishein, L.: *Pesticidal, industrial, food additive and drug mutagens*. En: *Mutagenic effects of environmental contaminants*. Sutton, H. D. y Harris, M. I. (Eds.). Nueva York, Academic Press, p. 129, 1972.
- Evans, H. J.: *Population cytogenetics and environmental factors*. En: *Human population cytogenetics*. Jacobs, P. A.; Price, W. H. y Law, P. (Eds.). Edimburgo, Edinburg University Press, p. 191, 1970.
- Hammond, P. B.: *Lead poisoning. An old problem with a new dimension*. En: *Essays in toxicology*. Blood, F. R. (Ed.). Nueva York, Academic Press, vol. 1, p. 115, 1969.
- Zúñiga, M. A.; Molina, G. y Garza-Chapa, R.: *Estudio de los niveles de plomo sanguíneo comparando una población no expuesta con una en directa exposición*. (Monografía.) Unidad de Investigación Científica. I.M.S.S. Monterrey, 1974.
- Simpson, C. F.; Damron, B. L. y Harms, R. H.: *Abnormalities of erythrocytes and renal tubules of chicks poisoned with lead*. Amer. J. Vet. Res. 31:515, 1970.
- Hass, G. M.; McDonald, J. H.; Oyasu, R.; Battifora, H. A. y Pelucek, J. T.: *Renal neoplasia induced by combinations of dietary lead subacetate and N-2-fluorenylacetylacetamide*. En: *Renal neoplasia*. King, J. S. (Ed.). Boston, Little Brown and Co. p. 175, 1967.
- Ferm, V. H. y Carpenter, S. J.: *Developmental malformations resulting from the administration of lead salts*. Exp. Molec. Path. 7:208, 1967.
- Varma, M. M.; Soshi, S. R. y Adeyemi, A. O.: *Mutagenicity and infertility following administration of lead subacetate to Swiss male mice*. Experientia 30:486, 1974.
- Dingwall-Fordyce, I. y Lane, R. E.: *A follow-up study of lead workers*. Brit. J. Ind. Med. 20:313, 1963.
- Weller, C. V.: *The blastophiboric effect of chronic lead poisoning*. J. Med. Res. 33:271, 1915.
- Gillet, J. A.: *Outbreak of lead poisoning in Canklow District of Rotterdam*. Lancet 1:1118, 1955.
- Gilfillan, S. C.: *Lead poisoning and the fall of Rome*. J. Occupat. Med. 7:53, 1965.
- Anónimo: *Lead and intelligence*. Brit. Med. J. 3:761, 1974.

- Carfagna, M.; Cocco, U. y Elmino, O.: *Sulle associazioni cromosomiche mediante filamento nelle cellule somatiche umane*. Atti. Ass. Genet. Ital. 12:276, 1967.
- Muro, L. A. y Goyer, R. A.: *Chromosome damage in experimental lead poisoning*. Arch. Path. 87:660, 1969.
- Bauchinger, M. y Schmid, E.: *Chromosomenanalysen in Zellkulturen des chinesischen Hamsters nach Applikation von Bleiacetat*. Mutat. Res. 14:95, 1972.
- Deknudt, G.; Leonard, A. e Ivanov, B.: *Chromosome aberrations observed in male workers occupationally exposed to lead*. Environm. Physiol. Biochem. 3:132, 1973.
- Beek, B. y Obe, G.: *Effect of lead acetate on human leukocyte chromosome in vitro*. Experientia 30:1006, 1974.
- Schwanitz, G.; Lehnert, G. y Gebhart, E.: *Chromosomen-schäden bei beruflicher Bleibelastung*. Dtsch. Med. Wschr. 95:1636, 1970.
- Schwanitz, G.; Gebhart, E.; Rott, H. D.; Schaller, K. H.; Essing, H. G.; Laver, O. y Prestel, H.: *Chromosomenuntersuchungen bei Personen mit beruflicher Bleiexposition*. Dtsch. Med. Wschr. 100:1007, 1975.
- Garza-Chapa, R.; Leal, C. H. y Molina, G.: *Análisis cromosómico en personas profesionalmente expuestas a contaminación por plomo*. Arch. Invest. Med. (Méx.) 7:115, 1976.
- Schmid, E.; Bauchinger, M.; Pietruck, S. y Hall, G.: *Cytogenetische Wirkung von Blei in menschlichen peripheren Lymphocyten in vitro und in vivo*. Mutat. Res. 16:401, 1972.
- Bauchinger, M.; Schmid, F. y Schmidt, D.: *Chromosomenanalysen bei Verkehrspolizisten mit erhöhter Bleilast*. Mutat. Res. 16:407, 1972.
- O'Riordan, M. L. y Evans, H. J.: *Absence of significant chromosome damage in males occupationally exposed to lead*. Nature 247:50, 1974.
- Coburn, D. R.; Metzler, D. W. y Trichleer, R.: *A study of absorption and retention of lead in wild waterfowl in relation to clinical evidence of lead poisoning*. J. Wildlife Manag. 15:186, 1951.

VII TERAPEUTICA

GILBERTO MOLINA-BALLESTEROS

Existen en la actualidad tres agentes principales para la terapéutica específica de la intoxicación por plomo y son ellos: el dimercaprol, el ácido etilendiamino tetraacético y la penicilamina. Su administración depende en parte del cuadro saturnico de que se trate.

Dimercaprol. (2,3-dimercapto-1-propanol, British Anti-Lewisite, BAL). El dimercaprol se desarrolló durante la Segunda Guerra Mundial y se usó como antagonista de la lewisita. Se considera al BAL como el agente "quelante" de elección en la intoxicación por arsénico, oro y mercurio. Aunque es un efectivo "quelador" de plomo, recibió poca atención en este campo, debido quizás al advenimiento casi contemporáneo del EDTA. Entre los efectos colaterales indeseables de este compuesto se incluyen: elevación de las presiones sistólica y diastólica, náusea y cefalea.

Este agente no se usa generalmente como droga única, sino que se recomienda en combinación con el EDTA, especialmente en cuadros de saturnismo encefálico agudo, como el observado principalmente en niños.^{1, 2}

Acido etilendiamino tetraacético (EDTA, Verse-ne®). Este agente se usa preferentemente como "quelato" cálcico con el fin de evitar en lo posible el riesgo de una hipocalcemia. Tiene una gran afinidad por el plomo, que desplaza al calcio de su molécula y forma un "quelato" muy estable e hidrosoluble.

Al igual que con otros agentes de este tipo y debido a que sólo es "quelable" el plomo no depositado, es necesario hacer pausas en el tratamiento con el fin de permitir un reequilibrio entre los almacenes corporales de plomo y plasma.

Toxicológicamente el principal problema del uso del CaEDTA lo constituye la posibilidad de lesiones renales, así como de alteraciones en el equilibrio corporal del calcio.

Penicilamina (beta, beta-dimetilcisteína, Cuprimine®). Es un buen agente "quelador" de varios metales como cobre, mercurio y plomo. En el caso de saturnismo, los niveles urinarios de plomo son más bajos por acción de este fármaco que los observados con el edetato cálcico, pero la penicilamina presenta una gran ventaja sobre los otros "quelantes" debido a que puede ser administrada por vía bucal.

La penicilamina es un compuesto aminoacídico que se origina de la hidrólisis de la penicilina y del cual se usa en clínica el isómero D, que es menos tóxico que el racemato y la forma L.

En la administración a largo plazo de esta droga se han observado neuritis ópticas y síndrome nefrótico reversibles. También se pueden encontrar signos de irritación gástrica y reacciones alérgicas a esta droga que consisten principalmente en manifestaciones dérmicas, fiebre y leucopenia.

En la Unidad de Investigación Científica del Nordeste, a partir de septiembre de 1975 se han recibido 77 pacientes con diagnóstico de probable intoxicación por plomo; la mayoría presentaba sólo absorción au-

mentada del metal. La intoxicación subaguda fue confirmada por el laboratorio en 33 casos.

La penicilamina fue usada en 30 de los pacientes con intoxicación subaguda. En estos casos se utilizaron diversos medios de diagnóstico paraclínico y al mismo tiempo se observó su evolución clínica. En cuatro casos se observaron alteraciones de tipo alérgico (urticaria). Todos estos pacientes provienen de fábricas en las que hay alta exposición a plomo.

Casos clínicos

Las siguientes gráficas ilustran los resultados obtenidos.

La figura 12 se refiere a un paciente con cólico intenso que fue internado con los diagnósticos probables de cálculos, úlcera perforada y otros, entre ellos saturnismo. Los exámenes de laboratorio confirmaron el diagnóstico de intoxicación por plomo. Sus cifras de laboratorio fueron las siguientes:

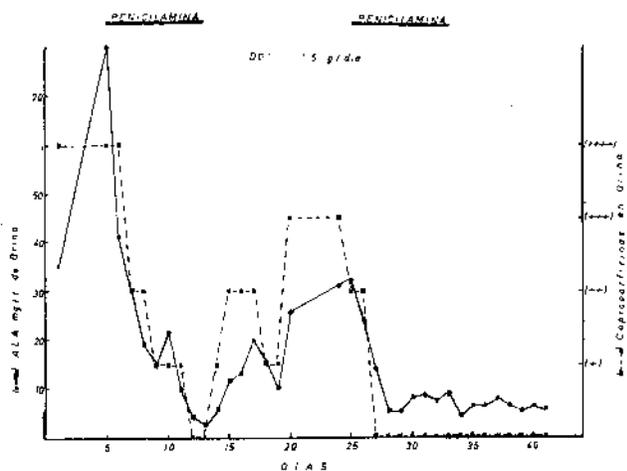
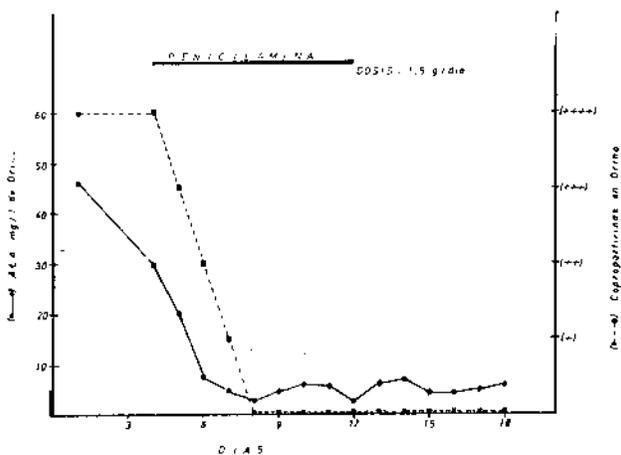
Pb-S	95 µg./100 ml.
Pb-O	85 µg./l.
Coproporfirinas	++++
Acido delta-aminolevulínico urinario	46 mg./l.

El paciente se trató con penicilamina a la dosis de 1.5 gramos diarios. Como se observa en la figura 12, durante la administración de penicilamina las coproporfirinas desaparecieron de la orina y el ácido delta-aminolevulínico bajó a niveles normales. Este paciente estuvo en observación por más de 15 días. Su evolución clínica fue satisfactoria; antes de 24 horas desapareció el cólico y el estreñimiento intenso que acompañaba a su cuadro clínico.

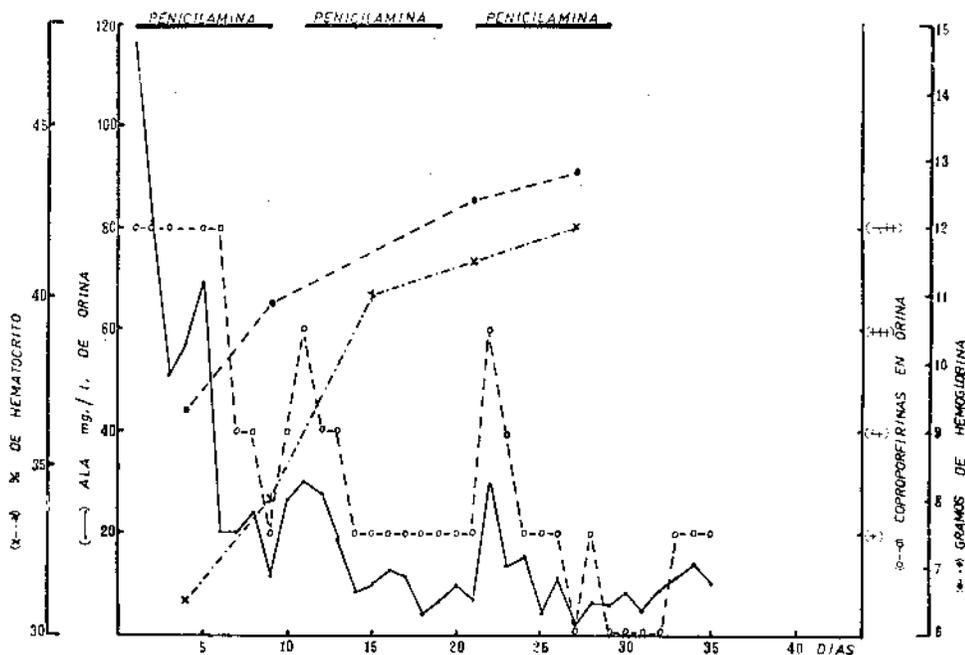
El segundo caso (fig. 13) corresponde a otro paciente con la misma sintomatología del paciente anterior, en el cual se encontró:

Pb-S	100 µg./100 ml.
Pb-O	130 µg./l.
Coproporfirinas	++++
Acido delta-aminolevulínico urinario	35 mg./l.

Se estableció el mismo tratamiento. Los síntomas clínicos desaparecieron durante las siguientes 24 horas. Sin embargo,

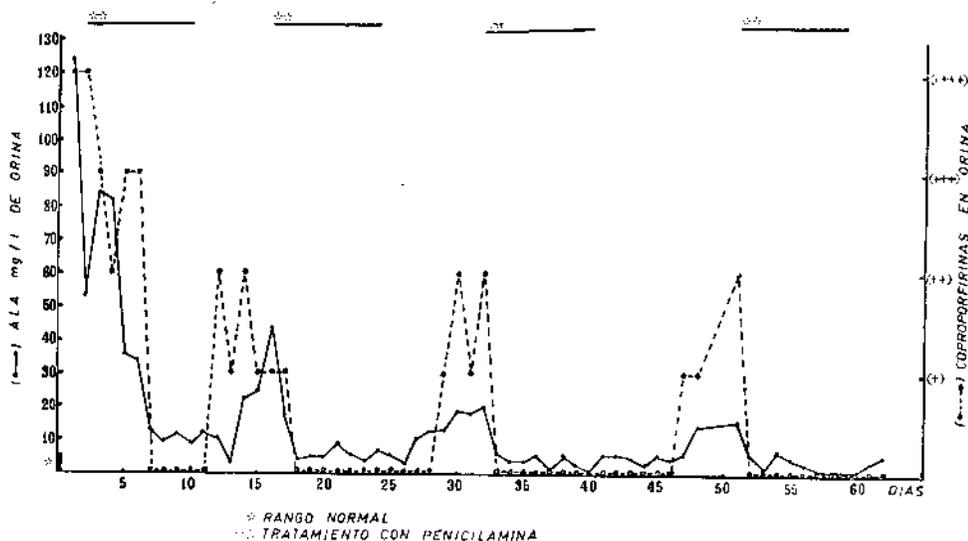


14 Caso clínico de intoxicación por plomo.



en este caso, al término de la administración de penicilamina, se observó en los siguientes días una elevación tanto de las coproporfirinas como del ácido delta-aminolevulínico y al mismo tiempo el paciente empezó a tener algunas molestias generales de tipo digestivo. La determinación de plomo sanguíneo en ese instante mostraba un nivel hemático de $50 \mu\text{g./100 ml}$. Se estableció un nuevo tratamiento y como se observa en la gráfica, las coproporfirinas se volvieron a negativizar y el ácido delta-aminolevulínico regresó a límites normales. El paciente se mantuvo en observación por una semana después de su tratamiento, se continuó vigilando las variables antes mencionadas, las cuales se mantuvieron dentro de límites normales y el paciente se dio de alta clínicamente, libre de síntomas.

El siguiente paciente (fig. 14) también presentaba cuadro doloroso de vientre acompañado de otras molestias digestivas: náuseas, vómito biliar, estreñimiento y además anemia. Las determinaciones iniciales de ácido delta-aminolevulínico y coproporfirinas fueron altas; sin embargo, el plomo hemático fue sólo de $55 \mu\text{g./100 ml}$. La terapéutica se estableció de inmediato, desapareciendo el cólico en las siguientes 24 horas. Después de ocho días el tratamiento se suspendió. Como se puede ver en la gráfica, días después se presentó un nuevo incremento en las cifras de coproporfirinas y de ácido delta-aminolevulínico. El paciente presentó molestias no específicas de intoxicación como anorexia y náusea. Se instaló un nuevo tratamiento, el cual se repitió en una ocasión más hasta que sus cifras químicas se mantuvieron en



15 Caso clínico de intoxicación por plomo.

niveles normales. Durante las dos últimas ocasiones que se administró la terapéutica, los síntomas clínicos eran muy generales. La gráfica también muestra las cifras de hemoglobina y hematócrito, observándose que se encontraban muy bajas. El paciente se recuperó de su anemia sin necesidad de terapéutica colateral fuera de la penicilamina.

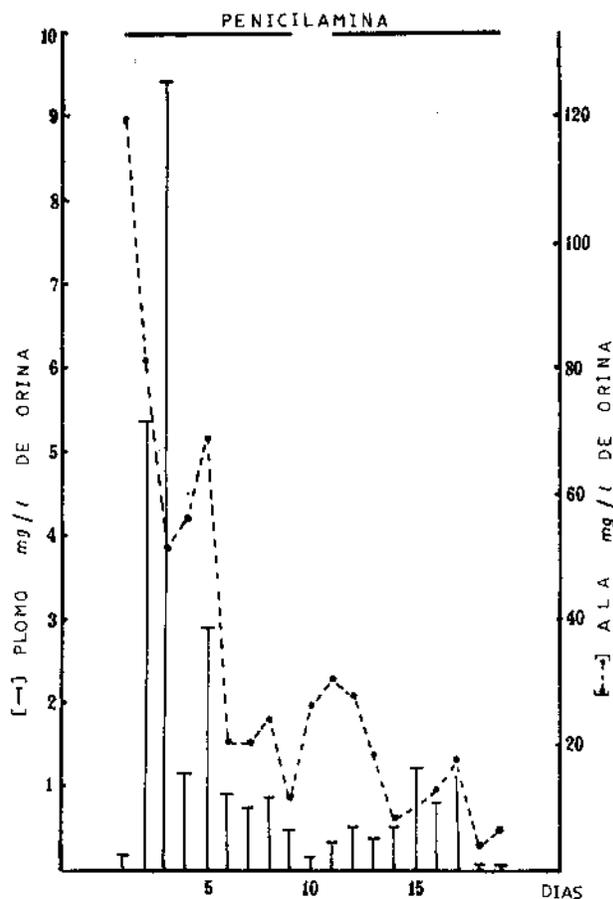
Otro caso similar al anterior, se observa en la figura 15. Este paciente exhibía:

Pb-S	86 $\mu\text{g.}/100 \text{ ml.}$
Pb-O	60 $\mu\text{g.}/\text{l.}$
Acido delta-aminolevulínico urinario	124 $\text{mg.}/\text{l.}$
Coproporfirinas	++++

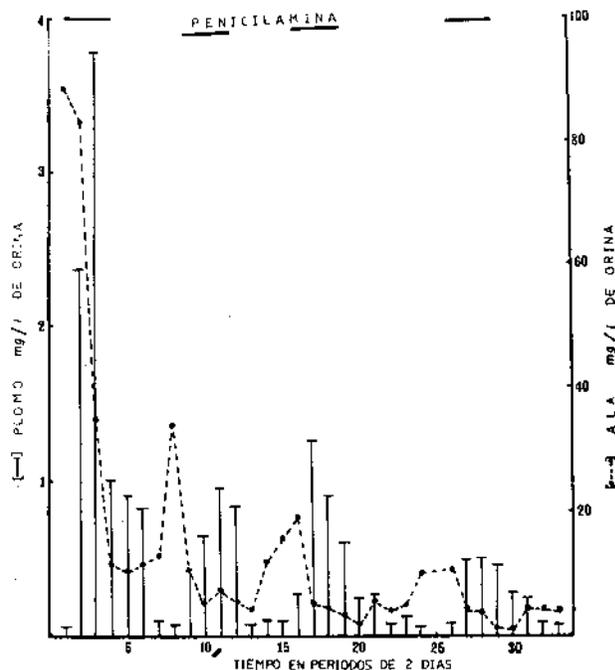
Fue necesario administrar cuatro tratamientos; después del primero el Pb-S descendió a 45 $\mu\text{g.}/100 \text{ ml.}$ Al terminar cada fase de la terapéutica, dos o tres días después, empezaban a aumentar nuevamente sus cifras de ácido delta-aminolevulínico y coproporfirinas. Al finalizar el tratamiento después que sus datos de laboratorio se estabilizaron, el paciente fue dado de alta.

Acción de penicilamina en la eliminación de plomo

En las figuras 16 y 17 se muestra una comparación entre el nivel de plomo urinario antes y durante la



16 Nivel de plomo urinario antes y durante la administración de penicilamina.



17 Nivel de plomo urinario antes y durante la administración de penicilamina.

administración de penicilamina, relacionándola con los niveles del ácido delta-aminolevulínico urinario. En la primera, correspondiente a uno de los casos anteriormente mencionados, el nivel urinario de plomo está cerca del límite que podría ser considerado como normal. En ese instante el cuadro clínico era crítico; sin embargo, tanto la cifra hemática como la urinaria eran relativamente bajas. Durante la administración de penicilamina, la eliminación urinaria fue muy alta durante los primeros dos a tres días. Informes similares los han dado otros investigadores.^{5, 6} Cuando se suspendió el agente "quelante" la eliminación urinaria de plomo regresó a niveles bajos y como se observa en la gráfica, el ácido delta-aminolevulínico urinario empezó a elevarse. Esto sugiere que existe nuevamente daño celular más o menos intenso. Cuando se vuelve a administrar penicilamina, se observa de nuevo el incremento de la eliminación urinaria de plomo y el descenso del nivel del ácido delta-aminolevulínico urinario.

Es probable que como piensan otros investigadores,^{5, 7} la movilización de plomo del esqueleto a tejidos blandos dé origen nuevamente a inhibición enzimática, produciendo incremento hemático y urinario de los precursores del hemo antes mencionados.

REFERENCIAS

1. Chisolm, J. J.: *The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood.* J. Pediat. 73:1, 1968.

2. Coffin, R.; Phillips, J. L.; Staples, W. I. y Spector, S.: *Treatment of lead encephalopathy in children*. J. Pediat. 69: 198, 1966.
3. Levine, W. G.: En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 4a. ed. Goodman, L. S. y Gilman, A. (Eds.). Nueva York, MacMillan Publishing Co. 1970.
4. Meyers, Jawetz y Coldfiel: *Review of medical pharmacology*. Chicago, Lange Medical Publications. p. 656, 1974.
5. Vitale, L. F.; Rosalinas-Bailon, A. y Folland, D.: *Oral penicillamine therapy for chronic lead poisoning in children*. J. Pediat. 83:1041, 1973.
6. Vitale, L. F.; Fine, B. P.; Barth, A. y Filkin, K.: *Urinary excretion of delta-aminolevulinic acid after discontinuance of therapy for lead poisoning. A. Test for adequacy of therapy*. J. Pediat. 81:977, 1972.
7. Teisinger, J.: *Biochemical responses to provocative chelation by edetate disodium calcium*. Arch. Environm. Hlth. 23:280, 1971.



CURSO DE ACTUALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. UNO DEL I.M.S.S.

1o. al 27 de agosto de 1977

Areas

Genética clínica en gineco-obstetricia
 Embarazo de alto riesgo
 Nuevos métodos de exploración ginecológica
 Cirugía ginecológica
 Endocrinología gineco-obstétrica

Profesores

Titular: Dr. Carlos MacGregor
 Adjunto: Dr. Roberto Uribe Elías

Coordinadores:

Dr. Rodolfo Guzmán Toledano
 Dr. Samuel Karchmer
 Dr. Eduardo Ontiveros
 Dr. Luis Ricaud Rothiot
 Dr. Arturo Zárate Treviño

Informes: Academia Nacional de Medicina, Bloque B, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional, Av. Cuauhtémoc 330, México, 7. D. F. Tel. 761-06-58 y 761-16-36. Cupo limitado. Cuota: \$ 2 500.00.

ACERCA DE LA INTOXICACION POR PLOMO EN EL SIGLO XIX

Este mal, funesto porque ataca por su base el movimiento progresivo de una población numerosa, muy fácil sería de evitar si la autoridad prohibiera el uso del barniz de esta loza, castigando severamente á aquellos que lo pusieran en la superficie que debe estar en contacto con las sustancias alimenticias.

Yo deseara que la autoridad se penetrase del deber en que se encuentra de atender al remedio de tan funesto mal, pues de otro modo, y si las cosas continúan bajo el mismo pié que hasta hoy, más tarde, la degeneración visible de la raza, hará fijar la atención en un mal para entónces irremediable.

Por fortuna es el plomo un veneno que puede eliminarse por sí solo, desde el momento en que su ingestión disminuye ó desaparece; por eso no llama la atención el que personas robustas puedan resistir á sus efectos, y que gocen de salud floreciente; y por eso también es tan común que personas enfermizas y valetudinarias, sufriendo de afecciones gastro-intestinales, encuentran la salud tan pronto como saliendo de aquellos lugares se ponen fuera del alcance del funesto veneno.

Querria tambien que los facultativos que ejercen en Oaxaca, fijaran su atención sobre los hechos señalados, y si ellos se penetraran de la justicia de mis deducciones, pusieran en juego todo su valer y todos sus recursos, á fin de cortar de raíz un mal de tanta trascendencia. No dudo que pueda yo estar alucinado, y que habré visto tal vez más de lo que en realidad exista; pero comprendiendo bien la posibilidad de mi error, me parece haber señalado algunos hechos que están fuera de duda, y que nunca estaria autorizado el práctico á dejar pasar desapercibidos.

La opinion de los médicos tendria influencia decisiva sobre las personas que usan la loza venenosa, y éstas por sí mismas harían que los fabricantes, renuentes siempre á cualquiera innovacion, quitaran el barniz con que cubren la superficie interna de las vasijas. Esta modificacion seria quizá antieconómica porque disminuiría los efectos calóricos; pero esto sería un mal tan insignificante, que no podria tomarse en consideracion, vistos los grandes perjuicios que ese barniz origina. (Ruiz Sandoval, G.: *Envenenamiento lento por el plomo en los habitantes de Oaxaca*. GAC. MÉD. MÉX. 13:393, 1878.)