

# Intoxicación por plomo. Alternativas terapéuticas

**Autores:** Martínez, M<sup>a</sup> del Carmen, Sosa, Gerónimo.

**Unidad de Salud Ocupacional. Universidad de Carabobo.  
Maracay, Venezuela**

## Introducción

El plomo es un metal ampliamente explotado y con innumerables usos. El plomo inorgánico se utiliza en la industria de la cerámica, acumuladores, vidrio, pinturas entre las más resaltantes; y los compuestos alquílicos del plomo (tetraetilo y tetrametilo) se utilizan como aditivos antidetonantes en la gasolina.

Aproximadamente 9 millones de toneladas métricas de plomo son extraídas anualmente en el mundo y varios de esos millones de toneladas son reciclados. En U.S.A., consumen anualmente un millón de toneladas y aproximadamente las 2/3 partes son usadas en la manufactura de acumuladores (APHA, 1991).

El uso mundial de millones de toneladas de este metal, reconocido como tóxico para el hombre, ha ocasionado contaminación laboral y del ambiente en general, con un impacto negativo sobre la salud, representando actualmente un problema de salud pública. En Venezuela, la intoxicación por plomo es la tercera causa de morbilidad laboral, según las estadísticas registradas por la Dirección de Medicina del Trabajo del I.V.S.S.

La población está expuesta al plomo por la ingestión de alimentos y líquidos contaminados, por inhalación de humos y polvos (la vía de absorción más importante) y por la absorción por vía dérmica (piel

indemne) en el caso particular de los compuestos orgánicos. Los niños pueden ingerirlo además por su presencia en otros materiales, como es el caso de las pinturas con contenido de plomo utilizadas en el recubrimiento de inmuebles.

Aunque el sector industrial contribuye con la emisión de plomo al ambiente, en nuestros países latinoamericanos se calcula que 80% de la contaminación, es debida a la combustión y transformación del tetraetilo de plomo proveniente de la gasolina.

La concentración de plomo en el aire, establecida como máxima permisible para el ambiente general por la EPA (Environmental Protection Agency), es de 1,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; además, considera como nivel umbral de Pb en sangre para la población general 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Sin embargo, recientes estudios demuestran cambios neuropsicológicos en niños con niveles de plomo en sangre de 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , por lo que se ha establecido este valor como el nivel de alerta que no debe ser sobrepasado por la población infantil (APHA, 1991).

En el caso de la población laboral, los niveles de Pb en sangre, establecidos como permisibles por la O.M.S. en 1980, no deben ser superiores de 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en adultos masculinos y de 30  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en mujeres en edad fértil (Quer-Brossa, 1895).

<sup>1</sup> Médico. Especialista en Medicina Interna. Magister en Salud Ocupacional. Profesora del Postgrado en Salud Ocupacional e Higiene del Ambiente Laboral. Universidad de Carabobo, Ministerio de Sanidad  
<sup>2</sup> Médico Especialista en Medicina Interna. Especialista en Salud Ocupacional. Profesor de la Universidad de Carabobo.

## Manifestaciones Clínicas

Los signos y síntomas principales en la intoxicación por plomo (Saturnismo) están representados por trastornos de los sistemas nervioso, digestivo, hematopoyético y renal entre otros. El sistema nervioso es particularmente sensible al plomo; las manifestaciones más frecuentes son: cefalea, mareos, astenia, irritabilidad y trastornos del sueño. En formas graves de intoxicación se observa parálisis del nervio radial y encefalopatía, esta última con una alta mortalidad si no se hace el diagnóstico precoz de encefalopatía plúmbica (Quer-Brossa, 1985). La encefalopatía plúmbica cursa con convulsiones, delirio, alucinaciones, edema cerebral y otros síntomas central. En los casos de intoxicación plúmbica en los niños, la encefalopatía es frecuente, con elevada mortalidad o secuelas graves e irreversibles en los sobrevivientes (Chisolm, 1991). La lesión de nervios periféricos se caracteriza por debilidad, predominio de trastornos motores y se debe a una degeneración mielínica segmentaria (APHA, 1991, Chisolm, 1991, Quer-Brossa, 1985).

Las manifestaciones digestivas más frecuentes son los cólicos abdominales (cólico saturnino), estreñimiento, diarrea, náuseas.

De los muchos efectos tóxicos del plomo, el más conocido y estudiado es el del sistema hematopoyético. El plomo produce un síndrome anémico de tipo microcítico hipocrómico por disminución en la vida media del glóbulo rojo y bloqueo enzimático en la síntesis del Hem (Chisolm, 1991).

Patologías como hipertensión arterial, bradicardia, lesiones del miocardio y daño glomerular, son también efectos tóxicos descritos en caso de exposición prolongada al plomo en ambientes laborales. Otros efectos importantes y objeto de investigación muy activa, son los de tipo citogenético, especialmente el de anomalías mitóticas en la médula ósea y de aberraciones cromosómicas en cultivos de leucocitos (Chisolm, 1991).

No se discute que la primera medida profiláctica en los casos de intoxicación laboral al plomo es la **prevención**.

La prevención primaria se lleva a cabo al sustituir el plomo por otras sustancias menos tóxicas, disminuir o eliminar la exposición en los trabajadores, al cambiar procesos y/o tecnologías y en general al

mejorar las condiciones de higiene y seguridad en los centros de trabajo.

Sin embargo, la falta de condiciones adecuadas hace que exista exposición laboral y ambiental y por ende enfermedad, por lo que consideramos necesario revisar la terapéutica empleada en los casos de intoxicación plúmbica.

Debido a que el plomo y otros metales tienen la propiedad de unirse fuertemente a los grupos sulfhidrilos de los componentes proteínicos de las enzimas (metaloenzimas y otros), además de la fuerte tendencia a que se depositen en los tejidos corporales, como lo hace por ejemplo el plomo a nivel óseo donde se deposita en un 90 a 95%; el principal objetivo de la terapéutica en los casos de intoxicación, es la de administrar drogas que aumenten su excreción, a través de la formación con el metal de complejos solubles que serán eliminados fundamentalmente por vía renal (Grazziano, sf).

El concepto inicial atribuido a Seymour Kety (1942) con su observación de la capacidad solvente de los citratos sobre el fosfato de plomo, es mejor definido con el desarrollo del BAL (British Anti-Levisite), al ser utilizado como un antídoto para la intoxicación por Arsénico, al ser observada la afinidad de este semimetal por las sustancias que contienen radicales sulfhidrilos, sintetizándose así compuestos sulfhidrilos de bajo peso molecular tipo monotioles o ditioles. De estos agentes quelantes los fármacos más utilizados desde hace 35 años han sido el EDTA (etilendiamina tetraacetato), el BAL (2-3 dimercapto-1-propanol) y la D-penicilamina, como agente quelante oral (Chisolm, 1991; Deborah, 1988).

La mortalidad por encefalopatía plúmbica antes de que se iniciara la terapéutica con agentes quelantes se estimaba en un 66%. Actualmente, con el esquema combinado de EDTA+BAL, la mortalidad no es mayor de 2% (Chisolm, 1991). La rapidez con que se realice el diagnóstico es probablemente también el factor crítico; sin embargo, no queda claro que la terapia quelante disminuya en forma significativa las secuelas en los casos graves de la enfermedad.

Debido a las grandes dificultades para su administración intravenosa y a los efectos adversos observados, se han estudiado otros agentes quelantes como el dietileno-triaminotetra-acético (DTPA), el dibutyl-éster de dietilendiamino-pentoacetato BU2DTPA) y aunque han demostrado superioridad al EDTA en

algunos aspectos farmacocinéticos, no lo han demostrado así en su eficacia para la movilización del metal en humanos, dada su rápida metabolización a formas inactivas en el organismo (Goodman, 1991).

Otro aspecto que debemos señalar es que la acción quelante de estas drogas no es específica en su afinidad por los metales, provocando movilización y depleción de oligoelementos esenciales, como son el calcio, zinc y magnesio. Por tal motivo se ha utilizado la incorporación de estos elementos, con el uso de agentes como el EDTAZn y el EDTACaNa<sub>2</sub>, siendo este último el más usado en los últimos años (Fournier y Thomas, 1984).

El EDTACaNa<sub>2</sub>, a dosis de 1000 mg/m<sup>3</sup>/día reduce en un 47% el nivel de plomo en sangre en los primeros 5 días (Graziano y col., 1988), con una gran excreción del plomo urinario. Existen evidencias clínicas y de laboratorio que el EDTACaNa<sub>2</sub> produce una gran movilización del plomo depositado a nivel óseo, lo cual provoca incremento a nivel sanguíneo, tejidos blandos y orina (Graziano y col., 1988; Deborah, 1987; Bentur y col., 1987; Chisolm, 1991). Cory-Slechta y col. (sf), demostraron que al administrar dosis únicas de EDTACaNa<sub>2</sub> se incrementaba la concentración de Pb a nivel cerebral. La experiencia de Chisolm en 1950 (Graziano y col., 1988) en la que niños con encefalopatía plúmbica aguda y niveles de Pb en sangre mayor a 150 µg/dl, demostró que las manifestaciones en el sistema nervioso central, se agravaron temporalmente después de iniciarse el tratamiento con el EDTACaNa<sub>2</sub>. Esto es importante ya que el tejido cerebral es el órgano crítico en los casos de intoxicación por plomo.

El BAL (dimercapto-propanol), es una molécula pequeña que penetra bien a la célula y que protegería contra el aumento de los niveles de Pb en el compartimiento central. Su administración es por vía intramuscular, en dosis de 4 mg/kg en niños y 2,5 mg/kg en adultos, cada cuatro horas, en combinación con el EDTACaNa<sub>2</sub>. Provoca dolor local, reacciones alérgicas e hipertensión arterial moderada, lo que limita su uso.

La búsqueda de alternativas terapéuticas por vía oral promovió el uso de la D-penicilamina, en especial por períodos prolongados, después de la hospitalización, así mismo cuando los niveles de plomo en sangre eran "moderadamente altos", a dosis de 20 mg/kg/día, después de las comidas cada 8 o 12 horas.

La D-penicilamina no es una droga altamente efectiva y debe ser usada con mucha precaución porque se asocia a una gran variedad de efectos secundarios adversos como son Eritema Multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y Síndrome Hemolítico (Chisolm, 1991; Fournier y col., 1988), además de estar contraindicada en pacientes alérgicos a la penicilina.

Una alternativa relativamente nueva y por lo demás interesante es ácido 2-3 Dimercapto succínico (DMSA). El DMSA, soluble en agua, es una sustancia química análoga al BAL, pero de menor toxicidad. Fue por primera vez sintetizada en 1954 por Friedhein y DaSilva (Graziano y col., 1985), su molécula fue incorporada a la estructura del Mel W, droga arsenical usada en el tratamiento de la Schistosomiasis (Chisolm, 1991; Fournier y col., 1988; Graziano y col., 1988; Graziano y col., 1985). Propuesta por Wang y col. como droga quelante en la intoxicación por metales pesados en 1965 (Graziano y col., 1985), realizándose estudios clínicos en la República Popular China, Unión Soviética y Japón (Chisolm, 1991; Fournier y col., 1988; Graziano y col., 1988; Graziano y col., 1985). Con la publicación en USA en 1975 del uso potencial del DMSA como agente quelante en la intoxicación mercurial (Friedhein y Corvi), se inician los estudios en animales que confirman es un agente quelante oral relativamente poco tóxico para el uso en intoxicación por Pb, mercurio (Hg) y Arsénico (As) (Graziano y col., 1978).

El ácido 2-3 dimercapto-succínico (DMSA) es un efectivo agente quelante oral con relativa selectividad y eficacia, esta selectividad reduce el riesgo de depleción de oligoelementos, que si esta asociado con los agentes quelantes antes descritos (Chisolm, 1991).

Los estudios de Graziano y col., Fournier y col., Benton y col., Chisolm, A. Cory-Slechta y col., han demostrado los beneficios del uso del DMSA en el tratamiento de la intoxicación por plomo ya que este agente quelante reduce en un 78% el nivel de plomo en sangre a dosis de 30 mg/kg/día por 5 días., en comparación a un 47% en el caso del EDTACaNa<sub>2</sub>. Es el primer agente quelante indicado para el tratamiento de la intoxicación en niños con niveles de plomo en sangre de 45 µg/dl. Los mejores resultados se han observado en casos de incrementos moderados y pequeños de plomo en el organismo (Graziano, 1988).

Uno de los aspectos más importantes a considerar con este agente quelante, es que no provoca

movilización del plomo hacia el tejido cerebral, por el contrario, se observa una reducción significativa de los niveles en este tejido en cortos períodos de tiempo (Chisolm, 1991; Graziano; Singh, 1989).

A pesar de todos los beneficios hasta el momento descritos, no tiene indicación de uso profiláctico y debe identificarse la fuente de exposición y removerse al trabajador durante el período de tratamiento.

Debido al comienzo insidioso y a las manifestaciones sub-clínicas o inespecíficas en la intoxicación por plomo, a menudo se estima la carga corporal del metal en los individuos expuestos en forma crónica utilizando la "Prueba o Test de Movilización", siendo el EDTA el agente quelante más utilizado (Emerson, 1963).

Esta prueba no se realiza en pacientes sintomáticos, en aquellos cuya concentración de plomo sanguíneo sea mayor a 150 µg/dl (Goodman y Gilman, 1991). La movilización y redistribución del plomo producida por el EDTACaNa<sub>2</sub>, implica que se examine la necesidad y uso de esta prueba (Deborah, 1987). Sin embargo, un estudio realizado en el Instituto de Tecnología de Israel, demostró que el ac. 2-3 dimercapto succinico (DMSA), puede ser utilizado para realizar dicha prueba, sin que se observaran efectos adversos (Bentur, 1987).

## Conclusiones

El beneficio de un tratamiento oral, sencillo y eficaz, en los casos de intoxicación laboral por plomo (o por cualquier otro tóxico), no puede ser sustituto a las alternativas de adecuadas condiciones de Higiene y Seguridad en el Ambiente de Trabajo.

El uso de drogas "Preventivas", en individuos expuestos ocupacionalmente, es una medida peligrosa que contribuye a agravar el riesgo de efectos irreparables sobre la salud de los trabajadores por intoxicación plúmbica crónica.

Los agentes quelantes no deben ser administrados sin la previa remoción de la exposición y por otro lado deben ser usados con precaución ya que pueden causar efectos adversos e irreversibles como es daño renal.

Consideramos, que la terapia con agentes quelantes debe limitarse a los casos de:

- Encefalopatía plúmbica.
- Cólico plúmbico.
- Manifestaciones sistémicas por exposición crónica y niveles elevados de plomo en sangre.

En caso de niveles elevados de plomo en sangre y pacientes asintomáticos la remoción de la exposición es lo más indicado. ■

## Bibliografía

American Public Health Asociation (APHA): Prevention Occupational Disease and Injury. Washinton D.C. 1991.

Balestra, D.: "Adult Chronic Lead Intoxication. A Clinical Review. *Arch. Intern. Med.*; 151; Sept. 1991.

Bentur, Y., Brook, E.: "2,3- Dimerceptosuccinic Acid in the Diagnosis and Treatment of lead". *Puisoning Clinical Toxicology*, 25 (1002): 39-51; 1987.

Chilsom, J.: Evaluation of the Potential Role of Chelation Therapy in Tratment of low to moderate had exposunes. *Environmental Health Perspectives*. 89: 67-74; 1991.

CIAS: **Manual de Fundamentos de Higiene Industrial**. Primera Edición en Español. 1981.

Daelemans, R., Debroe, M.: "EDTA Lead-Mobilization Test and Bone Lead Concentration in Ocult Lead Intoxication". *Kidney International*. 30; 4; 1986.

Deborah, A. Cory-Slechta.: "Mobilization an Redistribution of Lead Over the Course of Calcium Disodium Ethylenediamine Tetraacetate Chelation Therapy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 243; 3; 1987.

Flora, S.: "Beneficial Effects of Zinc Supplementation During Chelation Treatment of Lead Intoxication in Rats". *Toxicology*; 64; 1990

Foomier, L., Thomos, G.: "2,3- Dimerceptosuccinic Acid Treatment of Heavy Metal Poisoning in Humans". *Medical Toxicology*. 3: 499-504; 1988.

Goodman and Gilman: **Las Bases Farmacológicas de la Terapeútica VIII\*** Edic. 1991.

Grazziano, J., Lolocono, N.: "Dose - response Study of and 2-3, dimerceptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. *Pediatric* .Oct, 1988.

Grazziano, J., Sinis, E.: "2,3 - Dimerceptosuccinic acid as an autidote for lead intoxication". *Clin Pharmcal ther* . 37; 4; April 1985.

Grazziano, J., Cuccia D., Friedhein E.: "Potencial Usefulness of 2,3-Dimerceptosuccinic Acid for the Treatment of Arsenic Poisoning". *JournalPharmacolExperimentalTherapeutics*. 207: 1051-1055; 1978.

Grazziano J.: "Role of 2,3- Dimerceptosuccinic Acid in the Treatment of Heavy Metal Poisoning". *Medical Toxicology*; 1; 3; 1986.

Grazziano, J. et al.: "2,3 Dimerceptosuccinic Acid (DMSA). A highly effective oral antidote for childhood lead intoxication. *PediatricResearch* 20; 4; 1986.

Landrigan, P.: "Toxicity of Lead at Low Dose". *British Journal of Industrial Medicine*. 1989.

Quer-Brossa: **Toxicología Industrial**. Capitulo 7. 1985.

Singh P., Jones M.: "Mobilization of lead by Esers of meso 2,3-dimerceptosuccinic acid". *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 27; 4; 1989.

U.S. Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry: **Lead Toxicity**. June, 1990.