

R. 17.668



33

64

Luis Castilla

T.D
C/90

HIGADO Y PLOMO

ASPECTOS DEL METABOLISMO DEL PLOMO EN DIVERSAS HEPATOPATIAS.

ESTUDIO DE SU POSIBLE INFLUENCIA EN LA PATOGENIA

DE LA HEPATOPATIA ALCOHOLICA

Tesis presentada para optar al

GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

por el licenciado

LUIS CASTILLA HIGUERO



Agradecimientos:

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, y en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de Valme.

Quiero manifestar mi agradecimiento al Profesor Perez Cano, director del Departamento de Medicina, por haber aceptado y apoyado la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. Grilo Reina y al Prof. Muniain Ezcurra, por su labor de dirección.

Al Dr. García Bragado jefe del Servicio de Medicina Interna, y a todos los miembros del mismo, por las facilidades que han brindado y por su espíritu de colaboración.

A mis compañeros de la sección de Digestivo, Pablo Guillén Mariscal, Pedro Guerrero Jimenez, y especialmente a Manuel Castro Fernandez, por haber contribuido a la realización de una parte importante de este trabajo, y por su constante disposición y ayuda.

A los miembros de la sección de Anatomía Patológica, por su valiosa colaboración.

A los miembros del Instituto de Toxicología de Sevilla por su ayuda en la determinación de metales pesados.

A Jose Antonio Guerra, de la sección de Estadística e Informática, por su contribución en el análisis estadístico.

Y finalmente al personal auxiliar y de enfermería, tanto de endoscopia, como de planta, por ese trabajo "extra" y desinteresado.

Quiero expresar especialmente mi agradecimiento a mis compañeros y amigos Javier Venero y Manolo Jimenez por iniciar y mantener un estímulo que ahora culmina con la presentación de esta tesis.

INDICE

INTRODUCCION	1
INTRODUCCION GENERAL	2
METABOLISMO DEL PLOMO	5
A.- FUENTES DE INTOXICACION POR PLOMO	5
1.- EXPOSICION OCUPACIONAL Y ACCIDENTAL	7
2.- FUENTES DE EXPOSICION EN LOS NIÑOS	11
3.-EXPOSICION AMBIENTAL	12
B.-METABOLISMO DEL PLOMO	16
1.- ABSORCION	16
2.- DISTRIBUCION	20
3.- ELIMINACION	24
TOXICIDAD POR PLOMO. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA.	26
A.- SUSCEPTIBILIDAD A LA INTOXICACION POR PLOMO Y FACTORES QUE LA INFLUENCIAN	29
1.- Edad	29
2.- Sexo	29
3.- Factores nutricionales	31
4.- Enfermedades coexistentes:	35
B.- RELACION DOSIS-EFECTO	36
1.- EXPOSICION HABITUAL EN ADULTOS: LIMITES ACEPTADOS	37
2.- EXPOSICION HABITUAL EN NIÑOS: LIMITES ACEPTADOS	39
3.- EXPOSICION DE BAJO NIVEL: POSIBLES EFECTOS SUBCLINICOS	40
4.- RELACION DOSIS-EFECTO EN LA INTOXICACION	

CLINICA	42
C.-EFECTOS TOXICOS DEL PLOMO SOBRE LA CELULA Y LOS SISTEMAS ENZIMATICOS	45
D.- EFECTOS SOBRE LOS DISTINTOS ORGANOS Y SISTEMAS	47
1.- HEMATOPOYETICO	47
2.- SISTEMA CARDIOVASCULAR	50
a.- Efectos sobre el corazón	51
b.- Relación con la hipertensión	52
3.- SISTEMA NERVIOSO	63
4.- REPRODUCCION, CRECIMIENTO Y DESARROLLO. TERATOGENICIDAD	68
5.- RIÑON	71
6.- HUESO	73
7.- MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES	74
HIGADO Y PLOMO	75
A.- HEPATOPATIA EN EL CURSO DE INTOXICACIONES AGUDAS Y CRONICAS POR PLOMO	76
1.- HEPATOPATIA EN EL SATURNISMO AGUDO	76
2.- HEPATOPATIA EN EL SATURNISMO CRONICO	78
B.- HIGADO Y METABOLISMO DEL PLOMO. POTENCIAL HEPATOTOXICO DEL PLOMO. MECANISMOS	80
1.- METABOLISMO	80
2.- EFECTOS DEL PLOMO EN EL HIGADO	84
3.- INTERACCION DEL PLOMO CON OTROS METALES PESADOS Y TOXICOS EN RELACION CON EL HIGADO	87

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	91
MATERIAL Y METODOS	96
MATERIAL	97
PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	97
A.- DATOS DE IDENTIFICACION	98
B.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS	98
C.- DATOS CLINICOS	102
D.- DATOS ANALITICOS	104
E. NIVELES DE PLOMO	104
PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION .	105
MUESTRAS ESTUDIADAS	106
A.-SANGRE	106
B.-TEJIDO HEPATICO	106
C.- MUESTRAS DE AGUA	108
D.-MUESTRAS DE BEBIDAS ALCOHOLICAS	111
M E T O D O	111
A.-RECOGIDA DE MUESTRAS	111
B.-TRANSPORTE DE MUESTRAS	113
C.-CONSERVACION DE MUESTRAS	114
D.-DETERMINACION DEL PLOMO	114
E.-OTRAS DETERMINACIONES ANALITICAS	121
E.-ESTUDIOS ESTADISTICOS	125
RESULTADOS	127
A.GRUPO CONTROL Y GRUPO DE PACIENTES	128
A.A.EXPOSICION DE RESULTADOS EN EL CONJUNTO	

DE LOS PACIENTES, Y GRUPO CONTROL . . .	128
A.A.1.CARACTERISTICAS GENERALES . . .	128
A.A.2.PLOMO EN SANGRE	130
A.A.3.PLOMO EN HIGADO	134
A.A.4.OTROS METALES, COBRE, ZINC, HIERRO, EN EL GRUPO DE PACIENTES	137
A.B.ANALISIS EN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS DE PACIENTES	139
A.B.1.BEBEDORES/NO BEBEDORES	139
A.B.2.HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS/NO ALCOHOLICAS	139
A.B.3.HEPATOPATIA CIRROTICA/NO CIRROTICA	140
A.B.4.ESTADIOS DE CHILD	141
A.B.5.HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN LA BIOPSIA HEPATICA: SIDEROSIS	142
A.B.6.PACIENTES CON PROFESION DE "RIESGO" PARA EL CONTACTO CON PLOMO	143
A.B.7.PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERTENSION ARTERIAL	144
A.C.CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE PLOMO EN SANGRE Y PLOMO EN HIGADO, Y DE ESTAS CON LAS DEMAS VARIABLES	144
A.C.1.CORRELACION PLOMO EN SANGRE/PLOMO EN HIGADO	144

A.C.2.CORRELACION PLOMO EN	
SANGRE/RESTO DE VARIABLES . . .	144
A.C.3.CORRELACION PLOMO EN	
HIGADO/RESTO DE VARIABLES . . .	146
B.GRUPO DE NECROPSIAS	147
C.NIVELES DE PLOMO EN LAS MUESTRAS DE	
AGUAS	147
D.NIVELES DE PLOMO EN BEBIDAS ALCOHOLICAS . . .	150
TABLAS DE RESULTADOS	151
DISCUSION	180
CONCLUSIONES	197
BIBLIOGRAFIA	201

INTRODUCCION

INTRODUCCION GENERAL

El saturnismo constituye aún en nuestros días un problema de salud pública. Este síndrome producido por el acúmulo anormal de plomo en el organismo humano, es conocido desde el segundo milenio antes de Cristo. El dolor abdominal y la anemia ("cólicos y palidez") del envenenamiento por plomo fueron ya descritos por Nikander de Colofón en el 250 a.c. Por otra parte la amplia difusión de este metal ha sido causa de la gran frecuencia de esta intoxicación a lo largo del tiempo. La gota saturnina fué una endemia en la clase alta del Imperio Romano y también en la sociedad inglesa de los siglos XVIII y XIX. En ambos casos la fuente fundamental fueron vinos con alto contenido en plomo, como el Oporto importado por Inglaterra en

el siglo XIX, que contenían hasta 1900 mgrs/L de este metal. (Ball GV, 1969; Ibels LS, 1986).

El cuadro sindrómico clásico del saturnismo se observa cada vez mas raramente. La mejora en las medidas higienicas generales y laborales han limitado la exposición al plomo, especialmente la ocupacional. Es por ello que la mayoría de los casos comunicados en la literatura médica moderna son el resultado de exposición accidental.

La mayoría de las descripciones clásicas de saturnismo, se basan en casos de intoxicación por cantidades altas de plomo. Posteriormente, el avance en los métodos diagnosticos y de investigación, ha permitido medir con fiabilidad los niveles de plomo en sangre y otros tejidos, y poner de manifiesto la existencia de daño y enfermedad en diversos órganos, (especialmente sistema nervioso central y periférico, glándulas endocrinas, sistema hematopoyético, y riñones), en individuos expuestos, con niveles no especialmente altos de plomo en el organismo y con manifestaciones clínicas inespecíficas.

Con estas evidencias, en lo últimos decenios el mayor interés médico en este campo se ha centrado en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la toxicidad por plomo en trabajadores adultos ocupacionalmente expuestos y otros grupos de riesgo, especialmente los niños.

Sin embargo, coincidiendo con la creciente preocupación por la contaminación del medio ambiente y sus sutiles efectos sobre la fisiología de los seres vivos, y con la evidencia de una progresiva presencia del plomo, y otros metales pesados, como contaminante habitual del agua, aire y alimentos, se están investigando e identificando alteraciones funcionales y orgánicas, con frecuencia no manifiestas, o si lo son de manera inespecífica y no reconocida. Estas alteraciones afectan a la esfera neuropsiquiátrica, al desarrollo intelectual en niños, al sinergismo del plomo con otras noxas etc. y plantean una nueva perspectiva con la que enfocar este problema.

Es conocida la afectación hepática en la intoxicación aguda por plomo, pero hasta el momento actual no se considera, al no existir manifestaciones clínicas evidentes, que la exposición moderada ocupacional, y aun menos la derivada de la polución ambiental, ejerzan ningún efecto sobre el hígado. Sin embargo el hígado ejerce un importante papel en el metabolismo de este metal, y hoy son bien conocidas las acciones tóxicas del plomo sobre sistemas enzimáticos, especialmente sulfidril-enzimas, que constituyen la base de importantes vías metabólicas en el hígado. Por ello resulta sorprendente la notable escasez de datos referidos al metabolismo del plomo en seres humanos, particularmente en relación con hepatopatías.

METABOLISMO DEL PLOMO

A.- FUENTES DE INTOXICACION POR PLOMO

El plomo es el metal no ferroso mas ampliamente utilizado. Se encuentra naturalmente en la superficie terrestre en una concentración de 13 mg/Kg. Los análisis de aguas subterráneas han revelado concentraciones entre 1 y 60 $\mu\text{g}/\text{l}$, y los de aguas superficiales, entre 1 y 10 $\mu\text{g}/\text{l}$. En el aire, con mediciones realizadas lejos de zonas civilizadas, la concentración es del orden de 0.0001 a 0.001 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (OMS 1977). Al igual que en la

tierra, agua y aire, el plomo existe de forma natural en los alimentos, oscilando entre los 120-140 ng/g en los de origen vegetal no conservados, y entre los 80 y 130 ng/g en las carnes. Estas cantidades aumentan significativamente cuando se trata de alimentos manipulados industrialmente y sobre todo conservados en recipientes con soldaduras (Catalá R, 1977; Wolnik KA, 1983; Wolnik KA, 1985; Cirugeda C, 1988). La mayoría de los países, incluyendo el nuestro, tienen por ello una legislación que limita este contenido.

La exposición a niveles anormalmente altos de plomo puede ocurrir en numerosas circunstancias, y varía ampliamente en las diferentes partes del mundo, siendo en general mayor en las áreas industrializadas (Skerfving S, 1988). La importancia relativa de las diferentes fuentes de exposición varía según las zonas: el agua, las industrias locales, la cerámica usada para cocinar o consumir los alimentos, la pintura con base de plomo, el parque de automóviles, etc.

En general la exposición del ser humano a concentraciones altas de plomo puede esquematizarse en dos formas:

- 1) Intoxicación por concentraciones altas de plomo en el aire, agua o alimentos, que se producen en zonas limitadas, afectan a individuos o grupos pequeños de población, y cuyo origen puede ser diverso (industrias locales, recipientes para cocinar en cuya composición entra el plomo, etc).

- 2) Exposición a una contaminación ambiental, difusa y

con concentraciones relativamente bajas de plomo (denominada de bajo nivel), y que afecta a grupos amplios de población.

El interés de esta clasificación radica en que divide dos formas distintas de "intoxicación" por plomo, así como dos clases de población afectada. En la primera, de mayor intensidad, se pueden incluir las exposiciones profesionales, accidentales, y en particular las intoxicaciones en la infancia. Afectan a grupos muy concretos de población, o a individuos aislados, y pueden llegar a ser agudas y fatales. La segunda es una exposición continuada, de baja intensidad, de efectos aun no bien conocidos, y que es sufrida por grandes sectores de la población general. Las analizaremos mas detenidamente.

1.- EXPOSICION OCUPACIONAL Y ACCIDENTAL: grupos de riesgo, fuentes.

En la TABLA I se hace una relación básica de industrias y actividades que presentan un mayor riesgo de intoxicación ocupacional por plomo. En general el mayor riesgo se produce en actividades que generan vapor o polvo de plomo, siendo la principal via la inhalación, y en segundo lugar la ingestión oral como consecuencia del depósito de polvo de plomo en agua y alimentos, o en las manos. El problema de la intoxicación ocupacional por plomo ha experimentado una disminución sustancial tanto en su incidencia como en la gravedad de los

TABLA I

INTOXICACION POR PLOMO
PROFESIONES Y SITUACIONES DE RIESGO

- Fabrica de acumuladores electricos
- Trabajadores del latón y bronce
- Fundiciones
- Industrias de cables
- Recuperación de chatarra y desguaces
- Fabrica de pigmentos
- Ciertas industrias del plastico
- Ceramistas
- Vidrieros y pulidores
- Joyeros
- Impresores (lino y electrotipia)
- Soldadores
- Fontaneros
- Pintores
- Trabajadores de gasolineras
- Armeros
- Practicantes de tiro al blanco
- Mecanicos de automoviles
- Narcoadictos

casos, bajo la existencia de una legislación y unas medidas de higiene laboral que han limitado la exposición. Actualmente el riesgo se desplaza a pequeñas empresas sin programas de higiene industrial, o a actividades donde no se reconoce la existencia de circunstancias peligrosas (OMS 1977).

Sin embargo continúan comunicándose casos de intoxicación accidental que en ocasiones revisten categoría de pequeñas epidemias, a veces con graves consecuencias. Se han observado casos de intoxicación por plomo en obreros de demoliciones (siendo la fuente el polvo de pintura a base de plomo) (Campbell BD, 1977), así como por eliminación de pintura vieja en estructuras metálicas usando máquinas abrasivas y aire comprimido (Ibels LS, 1986). Epidemias de saturnismo en poblaciones que consumen aguas contenidas o conducidas por depósitos o cañerías de plomo, donde el agua es blanda y con pH ácido (Gil Llano JR, 1985; Otero A, 1987). Se han comunicado también casos de intoxicación en poblaciones que consumían harina contaminada con polvo de plomo procedente de una vieja muela de molino (Eisenberg A, 1984), o por fabricación casera de vino en vasijas con aleaciones de plomo (Whitehead TP, 1960).

Especial interés por la frecuencia con que continua sucediendo, y por ser aún un endemismo en algunas zonas de nuestro país, son las intoxicaciones relacionadas con el uso de recipientes y utensilios de cerámica para cocinar, almacenar o servir alimentos y bebidas. Estas vasijas de barro, están vidriadas con compuestos de plomo que al exponerse a un medio ácido (vinagres etc.) liberan gran cantidad de este metal (Beritic T, 1961; Harris

RW, 1967; Klein M, 1970; Acra A, 1981; Bird TD, 1982; Martinez J, 1982; Turabian JL, 1983; Grilo A, 1986).

Un caso particular de fuente de plomo lo constituyen los restos de metralla o balas alojadas en el cuerpo, que aunque raro puede ser fatal si no es reconocido. Las balas alojadas en articulaciones o cavidades quísticas causan especialmente esta complicación, sobre todo si se añade una causa de "stress" metabólico (infección, hipertiroidismo) (Linden MA, 1982).

Se ha comprobado que el plomo acumulado en el hueso puede ser movilizado y transferido hacia compartimientos donde es más biodisponible (plasma etc.). Una implicación importante de este hecho es que incluso con niveles bajos de exposición al plomo, al cabo de un período largo de tiempo se produce un gran aumento del contenido de este metal en los huesos, que puede ser liberado en cantidades toxicológicamente significativas durante ciertos estados críticos. Tres condiciones en las que puede ocurrir desmineralización ósea son el embarazo, la lactancia y la osteoporosis. En ciertos casos patológicos puede ocurrir osteoporosis clínica durante el embarazo y la lactancia, con pérdida de hasta el 10% de la masa ósea, y la consiguiente movilización del plomo acumulado. Esta movilización puede tener implicaciones tóxicas, en primer lugar para el feto, y en segundo lugar para los pacientes con osteoporosis. De hecho se ha comunicado en un amplio estudio, en el que se valoraron otras muchas variables, que el nivel de plomo en la sangre era

significativamente mayor en mujeres postmenopausicas, y de estas en las que no habían presentado embarazos previos (Silbergeld EK, 1988) . Igualmente se ha comunicado un casos de toxicidad aguda por plomo en un paciente que estuvo expuesto durante su infancia, y que desarrolló intensa osteoporosis en el curso de una celiacía (Coghlan JG, 1988).

Un grupo especial de riesgo está constituido por los narcoadictos. Se han comunicado numerosos casos de toxicidad por plomo en heroinómanos, comprobándose la existencia de una alta concentración de este metal en la heroína que consumían. El plomo añadido a la droga puede provenir del proceso de extracción, al utilizar gasolina en sustitución de otros disolventes orgánicos más caros, o de añadir sales de plomo (acetato y nitrato que constituyen polvos blanquecinos) para aumentar el peso. (Algora M, 1986; Montefort S, 1987; Parras F, 1987; Molina J, 1987; Alcott JV, 1987; Carton JA, 1988).

2.- FUENTES DE EXPOSICION EN LOS NIÑOS

Junto a los adultos que trabajan en determinadas industrias, exposición ocupacional, los niños constituyen el segundo grupo en importancia en cuanto al riesgo de intoxicación aguda o crónica por plomo, especialmente los niños menores de 5 años. Este hecho constatado en numerosos estudios epidemiológicos, se debe en primer lugar a ciertos hábitos naturales en la infancia como lamer,

masticar o ingerir objetos y substancias extrañas (se ha comprobado una relación entre el nivel de plomo en sangre y el presentar hábito o antecedentes de ingerir tierra, yeso, pintura etc). En segundo lugar a que absorben una tasa mayor del plomo ingerido, y en tercer lugar a una mayor susceptibilidad al daño orgánico por este metal (Pueschel SM, 1972; Charney E, 1980).

Las fuentes principales en los niños intoxicados por plomo son las pinturas a base de este metal, sobre todo en viviendas antiguas (Griggs RC, 1964), y la contaminación del suelo adyacente a la casa, por industrias vecinas, o desgaste y caída de la pintura de las paredes, rejas, etc, (Ter Haar GL, 1974; Rabinowitz MB, 1988). En este sentido, un estudio realizado cerca de una fundición de plomo demostró concentraciones elevadas de este metal en los niños pequeños de la zona, en comparación con concentraciones normales en los adultos. El contenido de plomo en el suelo de esta zona estaba muy aumentado, siendo pues probable que la fuente fuese el mayor contacto con el suelo y la tierra de los pequeños (Landrigan PJ, 1975). Por último existen juguetes y objetos que contienen plomo. (En nuestro país el Real Decreto 842/1985, de 25 de Mayo, BOE de 7 de Junio, limita las condiciones generales en cuanto a contenido en plomo y cadmio en "..objetos susceptibles de ser empleados o masticados por los niños".)

3.-EXPOSICION AMBIENTAL

Está en la actualidad bien probado, que los niveles de plomo

en el medio ambiente están creciendo considerablemente. Este aumento es significativo en zonas ricas e industrializadas, y se está extendiendo a las zonas del planeta mas alejadas de la civilización. Hoy se considera que la contaminación ambiental es la mayor fuente de exposición al plomo, iniciándose el ciclo con los vertidos a la atmósfera y cerrándose al volver al hombre a través del aire, agua y alimentos (Needkeman HL, 1977).

Este aumento del plomo en el ambiente es relativamente reciente. Para poder evaluar la dinámica de la contaminación actual por el plomo, se han realizado estudios que reconstruyen los flujos atmosféricos de este metal desde épocas remotas hasta nuestros días. Así analizando núcleos de hielo a diferentes profundidades en la Antártida, y en glaciares de Groenlandia, se confirma que mas del 99% del plomo que actualmente existe en la tropósfera proviene de actividades humanas. Estos estudios han revelado que a partir de 1750 la concentración de plomo aumentó de manera continua hasta 1940, en que se aceleró, presentando las capas representativas de los últimos decenios, una concentración 400 veces superior al nivel básico natural. (Murozumi M, 1969; Boutron CF, 1986).

La atmósfera es la via principal de transporte y distribución del plomo, como lo han demostrado los estudios sobre sedimentos oceánicos (Veron A, 1987; Patterson C, 1987). Esto es así por la tendencia del plomo a formar compuestos de escasa solubilidad al contactar con el suelo o el agua, y por la capacidad de las substancias orgánicas para establecer uniones firmes con el plomo,

traduciéndose todo ello por una rápida depuración de las aguas cuando atraviesan el suelo.

Al estudiar la forma en que el plomo es transportado por la atmósfera a partir de una determinada fuente se han podido clasificar tres categorías: Una precipitación cercana (primeras decenas de metros), una precipitación distante (primeros kilómetros), y el transporte a grandes distancias de pequeñas partículas por el aire. Básicamente estas formas dependen del tamaño de las partículas, predominando con mucho las dos primeras categorías, de tal manera que la máxima contaminación se produce en las cercanías de la fuente. Se ha estimado que las pequeñas partículas de plomo vertidas a la atmósfera permanecen entre 7 y 15 días en la troposfera inferior, y entre dos y cuatro semanas en la troposfera superior. El plomo de la atmósfera se transfiere al suelo y el agua por sedimentación, y especialmente por el efecto de lavado de la lluvia (Huntzicker JJ, 1975).

La mayor parte del plomo inorgánico descargado a la atmósfera proviene de la combustión de aditivos a base de derivados alquílicos del plomo, que se añaden a la gasolina para elevar el octanaje (poder antidetonante). El 70% del plomo contenido en la gasolina pasa a la atmósfera, y el resto queda en los sistemas de lubricación y escape de los vehículos (OMS 1977). Otras fuentes de contaminación ambiental, aunque de menor importancia cuantitativa, son las fundiciones de cobre, acero e hierro, plantas esmaltadoras de metales, los insecticidas a base de arseniato de

plomo, fertilizantes a base de fosfatos, las incineradoras municipales de basura, y el reciclado de lubricantes usados para fabricar asfalto.

La concentración de plomo en el aire, suelo y vegetales, es máxima en las cercanías de carreteras y autopistas, especialmente en los primeros 30 metros. Dos principales variables que inciden en el nivel de contaminación son la densidad del tráfico y las condiciones meteorológicas (Ho YB, 1979) . En algunas ciudades europeas los niveles medios de plomo en las calles están entre los 8 y los 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, con picos de hasta 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en las horas punta, lo que contrasta con rangos entre 0.02 y 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en las zonas no urbanas. Estos niveles de plomo, tanto en suelo, aire, como vegetales, descienden progresivamente conforme aumenta la distancia a las vías de comunicación (Goldsmith CD 1976).

Ha sido comprobada la existencia de una estrecha correlación estadística entre los niveles de plomo en sangre y la cuantía de la polución ambiental por este metal (Dabeka 1986; Gilli G, 1988), siendo en general los niveles sanguíneos mayores en las poblaciones urbanas que en la rurales. (OMS 1977).

Sin embargo no existen datos que aclaren en que proporción contribuyen el plomo inhalado versus plomo ingerido, al contenido de plomo en el organismo humano, aunque se tiende a considerar que la principal fuente lo constituyen los alimentos. Tampoco está claro en que proporción la contaminación atmosférica por plomo

participa en el contenido total de plomo de los alimentos. Existen estudios dispersos que prueban una larga permanencia (cientos de años) de los metales pesados añadidos al suelo (Giller KE, 1988), así como la incorporación directa del plomo desde la atmósfera al tejido de las plantas, quizás por la formación de enlaces tras el depósito en su superficie (Rains DW, 1971; Tjell JC, 1979). Sin embargo sólo una proporción de este plomo entra en la cadena alimentaria y no necesariamente en una forma biodisponible (Gloag D, 1981).

Existen otros factores, especialmente el hábito de fumar, y la ingesta en bebidas alcohólicas que influyen significativamente en el nivel de plomo del organismo. (Quinn MJ, 1987; Quinn MJ, 1988).

B.-METABOLISMO DEL PLOMO

1.- ABSORCION

El plomo puede penetrar en el organismo con la ingesta, con la respiración, y en cantidad prácticamente despreciable, en condiciones habituales, por la piel (Florence TM, 1988).

La principal vía de entrada y absorción de plomo es la gastrointestinal, bien a través de los alimentos, bien al deglutir

secreciones de vías respiratorias que "barren" el plomo inhalado y depositado con la respiración.

En el adulto se absorbe por término medio entre el 10 y el 20 % del plomo contenido en los alimentos. Esta cantidad puede llegar a ser del 35 al 50 % en los niños.

Por otra parte el patrón de depósito del plomo inhalado en el tracto respiratorio depende del tamaño de las partículas. Las partículas que presentan un diámetro aerodinámico mayor de 5 μm , se depositan en las vías respiratorias superiores, y de ahí, aclaradas por el sistema mucociliar de las células epiteliales respiratorias pasan hacia la faringe y son deglutidas. Las partículas con un diámetro menor de 1 μm se depositan en los alvéolos. (Skerfving S, 1988).

La tasa de absorción gastrointestinal de plomo no es constante, y en el adulto parece existir una variación interindividual significativa, existiendo factores que la modifican (Blake KCH, 1976). Los factores nutricionales son importantes en este sentido. Los resultados de un estudio mostraron que la concentración de plomo en la sangre de trabajadores ocupacionalmente expuestos, se correlacionaba negativamente con el contenido de fibra hierro y tiamina en la dieta. En un subsiguiente experimento con ratas los mismos autores encontraron, que los niveles de plomo en la sangre y el fémur de animales con una dieta rica en vitaminas, eran menores que en aquellos que seguían la dieta general del

laboratorio . En los primeros se observó un aumento de la excrección de plomo en las heces, sin que variara en la orina (Ito I, 1987). Igualmente en otra experiencia, pudieron observar que la administración de tiamina activaba el transporte y eliminación de plomo a través de la bilis (Ito Y, 1987). Korsrud comprobó una mayor absorción de plomo en ratas cuya dieta presentaba un bajo contenido en fibra, lo que está de acuerdo con los datos epidemiológicos comunicados por Ito y cols. ya expuestos (Korsrud GO, 1988). Así pues existen datos que apoyan el hecho de que la absorción de plomo disminuye con la ingesta de ciertos nutrientes, como tiamina, hierro y fibra, y de que la excrección biliar es estimulada por la tiamina.

Pero son el calcio, sobre todo, y el fósforo, los nutrientes con mayor, y mejor conocido, efecto en la absorción gastrointestinal de plomo. Existe la hipótesis, ampliamente compartida, de que tanto la absorción, como la distribución del plomo por los distintos compartimientos orgánicos, parece regulada por los mismos mecanismos fisiológicos que controlan el calcio y el fósforo. Ya en la década de los cuarenta Lederer y Bing (1940) y Shields y Mitchell (1941) comunicaron que la absorción de plomo aumentaba con contenidos bajos de calcio y fósforo en la dieta. En experimentación animal los datos son concluyentes, comprobándose que una dieta pobre en calcio aumenta en más del 100% la absorción del plomo (Van Barneveld AA, 1985). El modo de la acción de estos metales en la absorción del plomo no está clara, pero posiblemente compitan por los sitios de transporte en la mucosa intestinal,

existiendo datos que sugieren que el hierro puede actuar igual. Como el calcio, muchos otros minerales de la dieta especialmente hierro, zinc, cobre, y magnesio, pueden disminuir la absorción intestinal de plomo, y por el contrario sus respectivos déficits la incrementan (Moore MR, 1979; Ashraf MH, 1985; Sullivan MF, 1987). Resultados de diversos estudios muestran claramente que los sujetos ferropénicos absorben entre dos y tres veces mas plomo que los sujetos normales. (Hamilton DL, 1978; Barton JC, 1978; Flanagan PR, 1979; Watson WS, 1980)

Es posible que la vitamina D influya en la captación de plomo por el organismo. En situaciones donde se encuentra una alta concentración de esta vitamina (latitudes mas meridionales, exposición al sol), existe una mayor absorción. En niños la toxicidad por el plomo aumenta en verano (Baetjer AM, 1959; Rabinowitz MB, 1987). En experimentación animal se ha comprobado que la vitamina D aumenta la toxicidad por el plomo (Goyer RA, 1972).

Por último, como se ha citado, la ingesta de etanol se asocia a un incremento de la tasa de plomo sanguíneo (Quinn MJ, 1987; Quinn MJ, 1988).

La absorción de plomo por el tracto respiratorio depende fundamentalmente de la solubilidad del compuesto de plomo inhalado, del tamaño de las partículas, y del volumen respiratorio por minuto . No se sabe mucho acerca de la forma química en que se encuentra

el plomo en el aire ambiente. Ter Haar y Bayard (1971), estudiaron la composición de partículas de plomo atmosférico mediante un analizador con microsonda de electrones, encontrando que la mayoría del plomo procedente de los tubos de escape, se compone de haluros que se convierten con el tiempo en óxidos, sulfatos y carbonatos. Existe también una proporción de plomo alquílico (orgánico) probablemente por la combustión incompleta de la gasolina.

Datos de diversos estudios sugieren que en las condiciones habituales del medio ambiente se retiene un $30 \pm 10\%$ del plomo inhalado. Las oscilaciones en esta cifra dependen del tamaño de las partículas y de la profundidad y ritmo de la respiración. Por otra parte la velocidad con que se absorbe la fracción de plomo depositado depende fundamentalmente de su forma química, y del tamaño de las partículas, ya que las mayores se depositan en tramos mas superiores de las vías respiratorias y son arrastradas hacia la faringe. Por término medio la absorción del plomo que queda en el pulmón es completa en las primera 24 horas (Chamberlain AC, 1983).

2.- DISTRIBUCION

Independientemente de la ruta de entrada, una vez absorbido, el plomo pasa a la sangre donde se distribuye en dos fracciones, una no difusible fijada a los eritrocitos, y otra difusible, contenida en el plasma. En los eritrocitos el plomo se enlaza principalmente a la hemoglobina, y en menor cuantía a una proteína

eritrocitaria de p.m. 10.000. En la fracción plasmática el plomo está quelado a microligandos difusibles. La naturaleza de estos microligandos es poco conocida, pero probablemente se trate de péptidos o pequeños ácidos orgánicos. El tamaño de estas fracciones es muy desigual, y un 95-99% del plomo sanguíneo se fija a la superficie de los eritrocitos, y el resto, entre el 1-5% queda en el plasma. Sin embargo la proporción de estas dos fracciones no es constante, aumentando la plasmática conforme aumenta el nivel de plumbemia. La concentración del plomo en la fracción plasmática se equilibra rápidamente con el fluido extracelular. (Barltrop D, 1972; De Silva PE, 1981; Bakerman S, 1983; Manton WI, 1984).

Desde el plasma el plomo es distribuido a los diferentes órganos. Los estudios de Rabinowitz con el isótopo 204 del plomo en voluntarios humanos muestran que, con una ingesta constante, el tiempo para que se estabilice el marcador en sangre es de unos 110 días, lo que refleja el tiempo medio de equilibrio entre ésta y los tejidos. Igualmente estableció que tras cesar la ingesta, la concentración de plomo en sangre descendía con una vida media de aproximadamente un mes. De sus experiencias dedujo que la cinética del plomo seguía un modelo de tres compartimientos lineales. Dos de ellos prácticamente idénticos en cuanto a parámetros de cinética, representan el plasma y los tejidos blandos, el tercero, el esqueleto, con un "turnover" muy lento (Rabinowitz MB, 1973; Rabinowitz MB, 1974; Rabinowitz MB, 1976). Otros estudios confirman esta distribución básicamente bicompartimental, entre esqueleto y tejidos blandos incluyendo sangre. Estos presentan un período de

semieliminación de aproximadamente un mes (Skerfving S, 1983), mientras que el plomo en el esqueleto se elimina con una vida media de entre 10 y 20 años. Esta cinética varía con el tipo de hueso, siendo más rápida en las vértebras (hueso trabecular), que en huesos largos (Steenhout A, 1982).

Tanto en estudios sobre necropsias de seres humanos, como en experimentación animal, se observa una diferencia en el contenido de plomo de los distintos tejidos. Las máximas concentraciones se alcanza en los huesos, y entre los tejidos blandos en hígado y riñón, y las mínimas en el músculo esquelético y cardíaco. No se conocen las causa por esta diferente afinidad, aunque se postula, en el caso particular de los tejidos blandos, que la vascularización y la perfusión son los principales factores (Barry PSI, 1970; Brune D, 1980; Villarreal CM, 1987).

El plomo atraviesa la barrera hematoencefálica, y puede ser que el paso al sistema nervioso sea mayor en los niños que en los adultos, si se juzga por los experimentos en animales (Skerfving S, 1988).

La concentración de plomo en la sangre de la madre, y del cordón umbilical, es similar, y ambas se correlacionan significativamente, lo que confirma que el plomo atraviesa la barrera placentaria. Se ha encontrado que en el líquido amniótico la concentración de plomo es unas 1.6 veces mayor, y en las membranas fetales el doble, que en la sangre del cordón umbilical, lo que

sugiere que estas membranas, reabsorbiendolo a través del líquido amniótico, pueden participar en la eliminación de este metal tóxico, del feto (Korpela H, 1986).

El reservorio principal en cuanto a contenido de plomo es el hueso. El esqueleto contiene mas del 90% de la cantidad total del plomo orgánico, principalmente como fosfato de plomo. Análogamente al calcio, existe una fracción de plomo óseo rápidamente intercambiable, y otra de intercambio mas lento, dentro de la cual se distinguen la perteneciente al hueso trabecular, y la perteneciente al hueso cortical, siendo ésta la mas estable. En el hueso la distribución de plomo no es uniforme, y varía según el tipo de hueso, observándose una clara influencia de la edad en esta distribución. Hasta que el crecimiento óseo cesa, hacia el final de la segunda década, el plomo se acumula mas rápidamente en la trabécula, especialmente en los cuerpos vertebrales. Durante esta fase la concentración en este tipo de hueso excede a los predominantemente compactos como la tibia. Cuando cesa el crecimiento acaece justamente lo contrario, el plomo se almacena preferentemente en el hueso compacto, durante el resto de la vida.

El contenido total de plomo del organismo va incrementandose desde el nacimiento, alcanzando en los adultos, no expuestos ocupacionalmente, niveles que oscilan entre los 10 y 200 mgrs. En trabajadores con exposición ocupacional esta cifra puede ser del orden de gramos. (Ahlgren L, 1980; Skerfving S, 1985; Somervaille L, 1985; Wittmers LE, 1988).

La distribución subcelular del plomo es importante por cuanto se correlaciona con las alteraciones estructurales. El plomo tiene afinidad por las membranas celulares, especialmente de las mitocondrias. En contraste con otros metales (hierro, cobre) en los lisosomas se encuentra poco plomo (Barltrop D, 1971; Russo MA, 1988).

3.- ELIMINACION

El plomo se elimina dificultosamente del organismo. Por lo que una exposición continua causa acumulación. La excrección del plomo se realiza principalmente con la orina y con las heces. Las experiencias con el isótopo Pb^{204} , estimaron la siguiente proporción de eliminación: Orina 76%, secreciones gastrointestinales 16%, y otras vías 8% (sudor, uñas, cabellos). Con exposición de bajo nivel la proporción de eliminación entre orina y heces tiende a equilibrarse, aunque siempre es mayor en la primera.

En la orina la excrección es principalmente por filtración glomerular, y aumenta exponencialmente con el plomo sanguíneo. Este hecho probablemente sea la consecuencia del aumento de la fracción plasmática, que como vimos previamente, ocurre con niveles mayores de plumbemia (Manton WI, 1984, Skerfving S, 1985).

El plomo presente en las heces proviene, por una parte del plomo de los alimentos que no ha sido absorbido, y por otra del

eliminado a través de la bilis. Aunque existen muy pocos datos a este respecto y no se conoce bien cual es la tasa de excrección biliar en el hombre.

Tanto las experiencias con animales, como estudios en el hombre, demuestran una cinética de eliminación del plomo muy de acuerdo con un modelo tricompartmental. Después de ser expuestos e independientemente del nivel de exposición, todos los grupos presentan una rápida disminución en la cifra de plomo plasmático. Este período rápido de eliminación dura en la rata unos 5 días, comparados con los aproximadamente 30 días que dura en el hombre. Después de esta fase rápida, existe una siguiente fase de eliminación mucho más lenta, y cuya duración depende estrechamente del nivel de exposición previo. Los grupos a los que se había administrado dosis mayores de plomo, presentaron períodos de eliminación mucho más largos, hasta seis meses en ratas, y años en humanos. Probablemente esto es debido a que el plomo eliminado del plasma es sustituido por plomo procedente de los tejidos, y del metabolismo del hueso. En los grupos expuestos a bajas dosis, esta fase de eliminación lenta es muy corta o no existe. Es posible que en estos grupos sólo insignificantes cantidades de metal fueran almacenadas en los tejidos (Rabinowitz MB, 1976; Grobler SR, 1988).

TOXICIDAD POR PLOMO. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA.

El plomo, en relación con el hombre, siempre ha sido considerado como un metal traza con efectos tóxicos sobre el organismo.

Practicamente cualquier órgano o sistema del cuerpo humano puede afectarse en la intoxicación por el plomo. En general los efectos dependen de la cantidad acumulada, pero existe una considerable variación en la susceptibilidad a su toxicidad, y un

número de factores han sido identificados como sinérgicos o antagónicos. Así existen factores que aumentan la absorción de este metal, y que se han descrito al hablar de su metabolismo; otros dificultan su excrección provocando el consiguiente acumulo, y finalmente otros, aumentan la susceptibilidad a su toxicidad, a veces por mecanismos no bien conocidos.

En la TABLA II se describen las principales alteraciones producidas por la intoxicación por plomo.

Los signos y sintomas mas prominentes de esta intoxicación se manifiestan principalmente en tres órganos y sistemas: el sistema nervioso, el sistema hematopoyético, y el riñón, que son también los mas afectados. Los cuadros son distintos según la gravedad de la intoxicación, variando desde sutiles alteraciones bioquímicas o funcionales (afectando por ejemplo a la cadena metabólica de formación del Heme, o a la conducción nerviosa periférica), a graves cuadros de encefalopatía, coma y muerte.

No son bien conocidos los efectos que pueda tener sobre el ser humano los niveles de exposición ambiental, aunque existen ya datos concluyentes sobre alteraciones en el desarrollo del Sistema Nervioso Central en niños.

En las líneas que siguen analizaremos en primer lugar los factores que influyen la susceptibilidad a la intoxicación por plomo, en segundo lugar las alteraciones que induce en la célula

TABLA II

PRINCIPALES ALTERACIONES CLINICAS PRODUCIDAS EN EL HOMBRE POR LA TOXICIDAD POR PLOMO

DIGESTIVAS

- Anorexia
- Dolor abdominal
- Constipación
- Hepatitis aguda leve

NEUROLOGICAS

- Neurosiquiaticas (irritabilidad, baja atención ..)
- Convulsiones
- Coma
- Neuropatía periférica motora.
- Parálisis de pares craneales

HEMATOLOGICAS

- Anemia microcítica hipocroma
- Anemia hemolítica

RENALES

- Glucosuria
- Aminoaciduria
- Insuficiencia renal

REUMATOLOGICAS

- Artritis (gotosa)

ENDOCRINAS Y SOBRE LA REPRODUCCION

- Esterilidad
- Teratogenicidad
- Mayor frecuencia de abortos

y su metabolismo, y en tercer lugar los mecanismos patogénicos de la toxicidad sobre los distintos órganos y sistemas.

A.- SUSCEPTIBILIDAD A LA INTOXICACION POR PLOMO Y FACTORES QUE LA INFLUENCIAN

Aunque generalmente la frecuencia y la severidad de las manifestaciones por la intoxicación por plomo, aumentan conforme se incrementa el nivel de plomo en el organismo, existe una variación interindividual que debe ser explicada por la existencia de factores coadyuvantes y protectores. En la TABLA III se expone una lista de estos factores.

1.- Edad

La población infantil presenta una mayor susceptibilidad a la intoxicación por plomo, aparte de que la tasa de absorción es mayor que en el adulto, como vimos. La intoxicación aguda por plomo es más común en los niños, particularmente entre los 1 y 6 años. La llamada toxicidad subclínica del plomo se presenta en los niños con niveles de plomo sanguíneo de 400 µg/L, mientras que en el adulto esto no ocurre más que por encima de 600 µg/L. Adultos con exposición ocupacional pueden tolerar cifras de plomo en sangre de 800 ó 1000 µg/L. Estas cifras en el niño se asocian a la existencia de encefalopatía con convulsiones y coma (Mahaffey KR, 1977).

2.- Sexo

En estudios de poblaciones, se ha observado la existencia de

TABLA III

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD DEL PLOMO

-
- Edad: mayor toxicidad en niños
 - Sexo: mayores niveles de plomo en el femenino.
 - Factores nutricionales:
 - . estado de nutrición
 - . calcio y fosforo
 - . hierro
 - . tiamina
 - . proteinas
 - . vitamina D
 - . otros metales: Cd, Zn, Cu
 - Enfermedades coexistentes
 - . Insuficiencia renal
 - . Hemoglobinopatias
-

menores niveles de plomo en el sexo femenino. Esta diferencia se ha atribuido a un menor riesgo de exposición ocupacional, y a una menor incidencia de otros factores coadyuvantes, como el tabaquismo y el alcoholismo. No está claro que el sexo femenino por sí mismo condicione una mayor susceptibilidad a la intoxicación por este metal (Manci EA, 1988).

3.- Factores nutricionales

3.1. Estado de nutrición

Existe poca documentación acerca de la posible interacción entre el estado de nutrición y la toxicidad por plomo. Específicamente, es posible que niveles bajos de plomo, combinados con malnutrición, condicionen un mayor efecto sobre el sistema nervioso. Briner, en un estudio sobre 37 niños en edad preescolar, comprobó una interacción en el efecto del plomo y la malnutrición en las funciones perceptivas y motoras (Briner W, 1988).

3.2. Calcio y Fosforo

Hemos visto, como la absorción de plomo por el tracto digestivo, aumenta o disminuye en relación con los niveles de determinados minerales, entre ellos el calcio y el fosforo. Existen datos que sugieren, que además, el déficit de estos minerales incrementa la retención de plomo por el organismo, al mismo tiempo que potencia su toxicidad. Esto se observa en experiencias con ratas, en las que el grupo con bajo contenido de calcio en la dieta

presenta anemia mas severa, y mayor excrección urinaria de ALA, en respuesta a la misma cantidad de plomo que el grupo control (Six KM, 1970).

3.3.- Hierro

Los niños con intoxicación por plomo presentan con frecuencia anemia ferropénica. Esta asociación, que sugiere una relación entre los dos cuadros, se explica por los siguientes hechos: a) La anemia ferropénica es un condición que se asocia al hábito de pica, que a es un factor de riesgo en la intoxicación por plomo en niños, como ya vimos. b) Está comprobado que los sujetos ferropénicos presentan una tasa de absorción de plomo, significativamente mayor que el resto de la población. Por otra parte la existencia de hierro en la dieta inhibe su absorción (Barton JC, 1978; Sullivan MF, 1987). c) En experimentación animal, el déficit de hierro, sin plomo añadido a la dieta, se acompaña de una mayor concentración de plomo en los tejidos (Goyer RA, 1972).

Los mecanismos por los que el calcio y el hierro aumentan la susceptibilidad al plomo parecen diferentes. En animales con dieta normal, sin plomo añadido, tanto el déficit de calcio como de hierro inducen acumulo de plomo en el hueso. Además el déficit de calcio induce tambien aumento de plomo en los tejidos blandos, mientras que el de hierro no. Idéntico fenómeno ocurre si se añade plomo a la dieta. En el grupo de animales con nutrición deficitaria en calcio, la concentración de plomo en los tejidos blandos es 25-30 veces mayor si se compara, tanto al grupo de animales con dieta

pobre en hierro, como al grupo control (Goyer RA, 1972). Así pues el metabolismo del calcio influye sobre la distribución del plomo en los tejidos blandos, que es donde ejerce precisamente sus efectos patológicos.

3.4. Tiamina

En estudios con animales, la tiamina induce rápida eliminación del plomo de los tejidos, especialmente si se asocia a otros quelantes (Flora SJ, 1986). En este sentido se ha comunicado que la administración de tiamina reduce la incidencia de intoxicación en animales a los que se administra plomo (Bratton GR, 1981). La inyección de antagonistas de la tiamina (oxitiamina) induce acumulo de plomo en sangre, hígado y hueso de ratas expuestas, mientras que disminuye la eliminación por las heces y orina. Por el contrario, dicha eliminación aumenta significativamente al administrar vitamina B₁. Se concluye que la tiamina induce eliminación de plomo de los tejidos, probablemente formando complejos con este metal (Ito Y, 1987).

3.5. Proteínas

Los estudios epidemiológicos, que mostraban una mayor frecuencia de intoxicación por plomo en niños de estratos socioeconómicos bajos, sugerían la posibilidad de que el déficit nutricional, y dentro de éste el déficit proteico, fuese un factor influyente. En animales este efecto se observa con claridad. La adición de plomo a la dieta induce, aparte de otros efectos, una disminución en el crecimiento, y esta acción se potencia con una

dieta hipoproteica. Si se suplementa esta dieta hipoproteica, con el aminoácido metionina, se observa una protección contra los efectos tóxicos del plomo, tanto sobre el crecimiento, como sobre la hematopoyesis (Latta DM, 1986).

3.6. Vitamina D y variación estacional

La intoxicación clínica por plomo es más común en los meses de verano (Baetjer AM, 1959). Estudios en voluntarios humanos, con suplementos de plomo en la dieta, muestran una mayor absorción de este metal durante los meses de verano (Kehoe RA, 1961). Se dan dos explicaciones a este fenómeno: Que esté relacionado con un aumento de la vitamina D, al incrementarse su formación por la mayor irradiación de ultravioletas, o que sea efecto derivado del incremento de temperatura. Existen datos que apoyan las dos hipótesis. Así experimentos en conejos y ratas muestran que tras la administración de plomo, los grupos mantenidos a 37 °C mueren en un promedio de cuatro días, en comparación con los grupos mantenidos a temperatura ambiente y con iguales dosis de plomo, que sobreviven. Por otra parte estudios en animales muestran que la vitamina D induce aumento de la absorción gastrointestinal de plomo, su acumulo, y su toxicidad (Goyer RA, 1972).

3.7. Otros metales

Cadmio:

Existen datos que sugieren un posible sinergismo entre

la toxicidad por plomo y por cadmio, tanto en humanos como en experimentación animal (Goyer RA, 1972).

Zinc:

El zinc ejerce un efecto antagónico sobre la toxicidad del plomo. Estudios realizados sobre los efectos de este metal en el sistema nervioso de trabajadores con exposición ocupacional, han encontrado que el zinc tiene un claro efecto protector. Igualmente estudios de experimentación animal confirman que los efectos adversos del plomo sobre el crecimiento y la hematopoyesis, disminuyen cuando la ingesta de zinc era la adecuada (Klauder DS, 1975; Araki S, 1986; Murata K, 1987).

Cobre:

Existe discrepancia sobre la influencia del cobre sobre la toxicidad por plomo. Existen estudios que muestran, que al igual que el zinc, el cobre antagoniza los efectos de la toxicidad por plomo, principalmente sobre el sistema nervioso central (Klauder DS, 1975; Murata K, 1987). Sin embargo otras observaciones en animales, encuentran que la toxicidad por plomo se exacerba cuando se añade cobre a la dieta (Malhotra KM, 1982).

4.- Enfermedades coexistentes:

Determinadas enfermedades, aumentan la vulnerabilidad hacia la toxicidad por plomo, bien de manera general, o en un determinado sistema. Entre las primeras destacan las enfermedades que de una u otra manera afecten la función renal, disminuyendo la

excrección de plomo y aumentando su toxicidad al favorecer su acumulo. Entre las segundas, las hemoglobinopatias, particularmente la drepanocitosis, y la talasemia, y el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los pacientes con estas hemopatias presentan fácilmente anemia con niveles mucho menores de plomo en sangre (Goyer RA, 1972).

B.- RELACION DOSIS-EFECTO

Como regla general se observa, que niveles mas altos de exposición al plomo se corresponden con niveles mayores de plomo en sangre, y con mayor severidad de los efectos tóxicos. Sin embargo, cuando se desciende del estudio de poblaciones, al nivel individual, se observa que esta relación no es precisa y que existen numerosos factores, como acabamos de ver, que influyen en la absorción, acumulo, y toxicidad del plomo.

Existe tambien una amplia variación individual en la relación que se puede establecer, entre la cantidad de plomo en sangre, y su concentración en los tejidos, como por ejemplo en riñón y cerebro. Los factores que determinan esta partición son desconocidos en su mayor parte, aunque ya vimos la influencia de

los niveles del calcio.

Por todo esto, existe una gran dificultad metodológica en establecer la relación entre determinadas dosis de plomo, y su toxicidad orgánica en humanos, ya que, en sentido estricto, y desde el punto de vista toxicológico, se entiende por dosis la cantidad o concentración de una sustancia química determinada en el sitio del efecto, esto es, en el lugar donde su presencia origina la acción determinada. Se comprende que es difícil aplicar esta definición en investigación clínica, por lo que esta dosis se estima de manera indirecta, efectuando mediciones en tejidos o líquidos orgánicos que, como la sangre, orina, heces, cabellos, son de fácil acceso.

A pesar de sus conocidas insuficiencias la determinación del plomo en la sangre, es la mas frecuentemente utilizada en estudios epidemiológicos, aunque debe tenerse en cuenta que puede ser fuente de graves errores de análisis.

1.- EXPOSICION HABITUAL EN ADULTOS: LIMITES ACEPTADOS

No existe una cifra de plomo en sangre que pueda considerarse "normal". Esta concentración es reflejo del nivel de exposición, y ésta, en la población general, sin que exista una fuente ocupacional o accidental, se considera que en su mayor parte refleja el contenido de plomo de los alimentos y bebidas, existiendo datos que indican que pueden influir el hábito de fumar

y las bebidas alcohólicas. El plomo inhalado con el aire sólo representa entre un 6-20% del plomo captado diariamente por el organismo. (Fell GS, 1984).

Varios estudios realizados en Estados Unidos e Inglaterra, muestran que la dieta media de un adulto contiene aproximadamente entre 150 y 250 μg de plomo por día (Kolbye AC, 1974; Quinn MJ 1987; Quinn MJ, 1988), y la OMS propone que se establezcan las medidas necesarias para que esta cifra se mantenga por debajo de los 400 μg al día.

De los estudios de Kehoe (Kehoe RA, 1961), sobre voluntarios humanos, se deduce que una ingesta de unos 600 $\mu\text{g}/\text{día}$, por el periodo de un año, resulta en un aumento de la eliminación de plomo por la orina, sin que ocurra incremento del plomo sanguíneo. Una ingesta de 1300 μg (1.3 mgrs/día), además del aumento de la eliminación, induce ya, un aumento de la cifra de plomo en sangre. Una ingesta de 2-3 mgrs/día, provoca elevación del plomo en sangre por encima de 800 $\mu\text{g}/\text{L}$, y esta cifra ya se asocia con alteraciones del metabolismo del HEM.

Los estudios epidemiológicos efectuados, han permitido a la Comisión Europea de Salud y Seguridad establecer, que los límites aceptables de plomo en sangre para la población general pueden ser definidos como sigue:

- Menos del 2% de la población con valores mayores de 1.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (352 $\mu\text{g}/\text{L}$).

- Menos del 10% de la población con valores mayores de $1.5 \mu\text{mol/L}$ ($310 \mu\text{g/L}$).
- Menos del 50% de la población con valores mayores de $1 \mu\text{mol/L}$ ($207 \mu\text{g/L}$).

(Fell G, 1984)

El estudio realizado por Mahaffey (Mahaffey KR, 1982), sobre 10.000 habitantes de Estados Unidos, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 74 años, encontró que sólo un 1.9 % de las determinaciones de plomo en sangre, estaban por encima de $1.4 \mu\text{mol/L}$ ($290 \mu\text{g/L}$). Estas cifras son muy similares a las encontradas en países europeos (Fell G, 1984; Quinn MJ, 1988).

2.- EXPOSICION HABITUAL EN NIÑOS: LIMITES ACEPTADOS

En los niños no existen datos similares a los balances metabólicos establecidos por Kehoe en adulto. Los datos existentes provienen de la cuantificación del plomo en heces y sangre de niños, bien "normales", o con alteraciones bioquímicas, o clínicas. Existe una amplia controversia acerca de los límites superiores de plomo en sangre aceptables en la población pediátrica, especialmente desde que es evidente, como veremos mas adelante, que una exposición de bajo nivel puede tener consecuencias sobre el desarrollo y la función del sistema nervioso. En los niños se dan las circunstancias ya comentadas, de una mayor absorción intestinal, y un mayor riesgo de exposición. Así en el citado

estudio de Mahaffey (Mahaffey KR, 1982), un 4% de los niños entre 6 meses y cuatro años, presentaban cifras de plomo en sangre por encima de $1.4 \mu\text{mol/L}$ ($290 \mu\text{g/L}$), mientras que esta cifra se encontraba sólo en el 1.9 % de la población general.

El Centro para Control de Enfermedades en Estados Unidos, ha establecido que el límite superior de plomo tolerable en sangre, en niños, debe ser menor de $250 \mu\text{g/L}$ (Ibels LS, 1986).

3.- EXPOSICION DE BAJO NIVEL: POSIBLES EFECTOS SUBCLINICOS

En general se observa como progresivamente ha ido disminuyendo el nivel de exposición al plomo en el que se demuestra efectos sobre la salud. Como consecuencia, la concentración de plomo en sangre considerada lo suficientemente peligrosa como para necesitar vigilancia médica, en niños, ha disminuido desde los $600 \mu\text{g/L}$ en la década de los 60, hasta los $250 \mu\text{g/L}$ actuales.

Actualmente existen pocas dudas de que una leve exposición al plomo, con niveles sanguíneos de hasta $100-150 \mu\text{g/L}$, y posiblemente menores, se asocian a efectos indeseados sobre el desarrollo, tanto sobre el feto, como en niños. Estos efectos incluyen alteraciones sobre el desarrollo neuropsicológico, reducción de la edad gestacional, disminución del peso al nacer, y posiblemente alteraciones en el crecimiento (Davis JM, 1987).

Niveles levemente mayores, se asocian con alteraciones neuropsiquiatricas, disminución de la inteligencia, y anomalías funcionales en el sistema nerviosos periférico.

Exposiciones que inducen plumbemias por debajo de 600 µg/l, en adultos, se han asociado con hiperactividad, y déficit motores y sensitivos subclínicos, pero detectables en estudios funcionales. Existen estudios que muestran pequeños pero significativos cambios en la velocidad de conducción nerviosa, que desciende, con niveles de plomo en sangre por debajo de 600 µg/L. Este enlentecimiento en la conducción del impulso nervioso es interpretado por algunos autores como una forma subclínica de neuropatía, sin solución de continuidad con la enfermedad clínica desencadenada por niveles mayores (Ehle AL, 1986).

Estudios con test psicométricos, realizados en niños, mostraron disminución del rendimiento en las areas del lenguaje, tiempos de reacción, y en la atención, asociados a un aumento del contenido de plomo en los dientes, en comparación con el grupo de niños que presentaba mejores resultados, y cuyo nivel de plomo dentario era menor. Los niños por otra parte estaban asintomaticos, y con niveles de plomo en sangre "tolerables" (Needleman H, 1979).

En experimentación animal, tambien se han observado efectos significativos de la exposición a bajas dosis de plomo, sobre la conducta. Estudios sobre la actividad espontanea de ratones, a los que se administra bajas dosis de plomo en la dieta, muestran

alteraciones significativas en comparación con el grupo control (Donald JM, 1988).

4.- RELACION DOSIS-EFECTO EN LA INTOXICACION CLINICA

En la TABLA IV se muestran los sucesivos efectos observados sobre el organismo, con niveles crecientes de plomo en sangre. A continuación pasaremos a revisarlos mas detalladamente.

4.1. Sistema hematopoyético

Se observa una relación lineal negativa, entre el logaritmo de la AALD sintetasa de porfobilinógeno, y los valores de plomo en sangre, hasta una concentración media de 600 $\mu\text{g/L}$. Con concentraciones mas elevadas, la actividad de la AALD se estabiliza en un bajísimo nivel. Concentraciones por debajo de 100 $\mu\text{g/L}$ no presentan efectos indeseables.

Existe una relación lineal entre la concentración de ácido delta-aminilevulínico en orina, y la concentración de plomo en sangre. El límite inferior por debajo del cual no se observan efectos es de unos 400 $\mu\text{g/L}$.

TABLA IV

RELACION ENTRE CONCENTRACION SANGUINEA DE PLOMO Y SUS EFECTOS CLINICOS SOBRE EL ORGANISMO

concentracion sanguinea µgr/L	Efectos
< 100	Inhibición de δ-ALA deshidrasa
200-250	Aumento de porfirinas sanguineas (niños)
200-300	Aumento de porfirinas sanguineas (adulto hembra)
250-350	Aumento de porfirinas sanguineas (adulto varón)
300-400	Inhibición de la ATP-asa eritrocitaria
400	Aumento del ALA Y coproporfirinas urinarias
400-500	Neuropatía periférica (adultos)
500	Disminución de hemoglobina (adultos)
500-600	Leve disfunción cerebral (niños)
600-700	Leve disfunción cerebral (adultos)
600-700	Encefalopatía (niños)
> 800	Encefalopatía (adultos)

Tomado de Ibels LS, Pollock CA, . Med Toxicology 1:387-410, 1986

La concentración de plomo sin efecto sobre las porfirinas eritrocitarias libres, y las coproporfirinas en orina, es hasta unos 200-300 µg/L.

Los efectos sobre las membranas de los eritrocitos, y el sistema enzimático Na-K-ATP-asa, empiezan a producirse a partir de concentraciones sanguíneas de plomo superiores a 500-600 µg/L.

Se observa anemia en adultos con plumbemias mayores de 500 µg/L, y en niños de 400 µg/L.

4.2. Sistema nervioso

A partir de valores de aproximadamente 400 µg/L, aumenta la frecuencia con que se detectan alteraciones electrofisiológicas periféricas, y en niños se alteran los test psicométricos.

A partir de los 500 µg/L aumenta en los niños la frecuencia de disfunción encefálica perceptible. En los adultos esto ocurre a partir de los 600-700 µg/L.

La encefalopatía en niños se observa con concentraciones sanguíneas de plomo mayores de 600 µg/L, y en los adultos de 800 µg/L.

4.3. Función renal

Se estima que son necesarias largas exposiciones a concentraciones sanguíneas mayores de 700 µg/L para que se produzca nefropatía. No se ha precisado una concentración mínima sin efecto deseado.

4.4. Parametros bioquímicos sanguíneos

No se ha observado que concentraciones de plomo en sangre con valores medios de aproximadamente 600 µg/L, produzcan alteraciones sobre los siguientes parametros sanguíneos: Calcio, fosforo, glucosa, colesterol, proteínas, albúmina, fosfatasa alcalina, LDH y BUN.

Lo que se acaba de exponer tiene un valor aproximativo y presenta importantes limitaciones. En primer lugar las derivadas de la imprecisión que supone basarse sólo en las concentraciones de plomo en sangre. En segundo lugar en la relativa escasez de datos que existe, sobre todo de estudios prospectivos y con seguimiento a largo plazo.

(OMS 1977; Mahaffey KR, 1977; Fell GS, 1984; Ibels LS, 1986)

C.-EFECTOS TOXICOS DEL PLOMO SOBRE LA CELULA Y LOS SISTEMAS ENZIMATICOS

El plomo tiene una fuerte afinidad por las membranas mitocondriales. Las mitocondrias aisladas a partir de células

renales y hepáticas, de animales intoxicados por plomo, presentan deterioro de la función respiratoria y de la capacidad fosforilativa. Esta alteración de la función se corresponde con una alteración de la estructura, cuando es observada al microscopio electrónico.

Sin embargo, la mayor fracción de plomo se almacena en el núcleo celular, unido a un complejo proteínico en forma de cuerpos de inclusión. Estos cuerpos de inclusión pueden observarse en los hepatocitos, o en las células tubulares del riñón, de sujetos intoxicados por plomo. Se estima que suponen un mecanismo protector, mientras el plomo es transportado, ya que lo mantiene "secuestrado" del citoplasma, donde ejerce sus principales acciones tóxicas. Esta hipótesis se basa indirectamente en los estudios experimentales, en los que se observa que los cuerpos de inclusión aparecen antes de detectarse cualquier otro efecto tóxico del plomo. Constituyen un hallazgo típico en las células renales, por otra parte normales, de sujetos intoxicados con plomo.

Cuando los cambios morfológicos de daño celular van siendo mas aparentes, se observa una distribución mas difusa del plomo por el citoplasma, especialmente en forma de partículas muy electrodensas de unos 2-5 nm de diametro (Goyer RA, 1972; Russo MA, 1988). En la sección siguiente se describirá mas específicamente la acción sobre distintos sistemas metabólicos y enzimáticos orgánicos.

D.- EFECTOS SOBRE LOS DISTINTOS ORGANOS Y SISTEMAS

1.- HEMATOPOYETICO

Uno de los efectos mas importante y mejor conocido del plomo, es la inhibición que ejerce sobre la síntesis del heme.

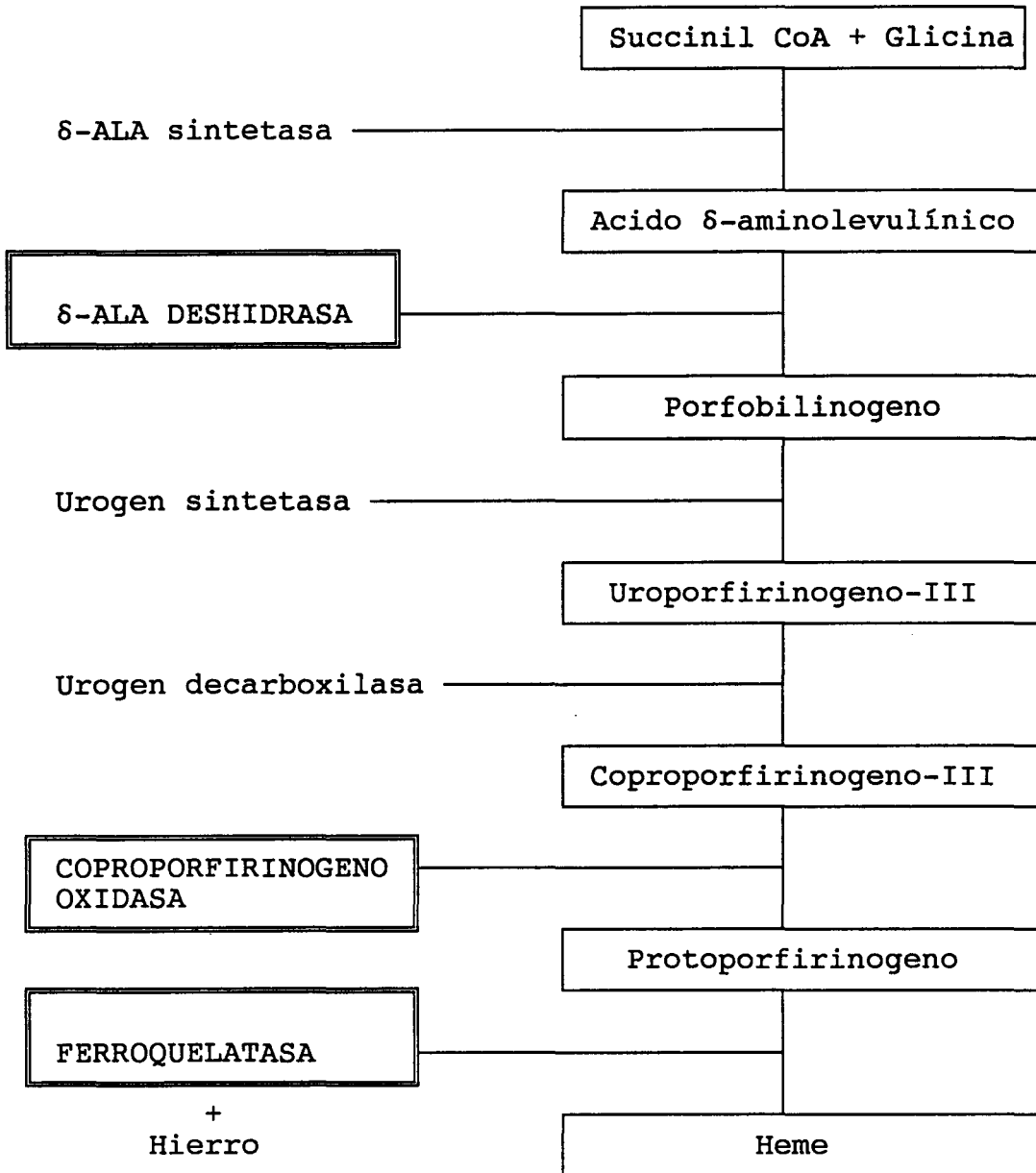
Al menos cinco escalones en la síntesis del heme, a partir de sus precursores glicina y succinil CoA, son afectados por la acción tóxica del plomo (Figura 1). Las tres enzimas mas sensibles a esta acción son la ácido- δ -aminolevulínico deshidrasa, la ferroquelatasa, y en menor grado la coproporfirinógeno oxidasa. El plomo positivamente cargado, tiene una alta afinidad por los grupos sulfidrilos, con carga negativa, de estas enzimas.

La inhibición de la ALA-deshidrasa ocurre con concentraciones de plomo tan bajas como 100-150 $\mu\text{g/L}$, y como consecuencia se elevan los niveles de acido- δ -aminolevulínico en plasma y orina, fenómeno que ocurre cuando las plumbemias son del orden de los 400 $\mu\text{g/L}$. La alteración aislada de esta enzima no parece tener efectos clínicos sobre la formación y función eritrocitarias.

La inhibición de la ferroquelatasa, y el consiguiente bloqueo de la incorporación del hierro a la molécula de heme, induce un aumento de las protoporfirinas eritrocitarias, del hierro tisular y plasmático, y una disminución de la hemoglobina. (Fell GS,

Figura 1

EFFECTOS DEL PLOMO SOBRE EL METABOLISMO DEL HEME



Las enzimas enmarcadas con línea doble (—) son inhibidas por el plomo.

1984; Ibels LS, 1986; Hindmarsch JT, 1986).

La membrana del eritrocito, estructura compleja con dos capas de proteína y lípidos respectivamente, y una matriz estructural subyacente -esqueleto proteico-, es responsable de muchas de sus propiedades, y especialmente de la plasticidad y deformabilidad. En estudios realizados en trabajadores expuestos al plomo, con concentraciones en sangre próximas a los 600 µg/L, se han observado cambios en las características físicas y químicas de esta membrana. Estos cambios resultaban en una disminución de la resistencia osmótica y de la deformabilidad. Para algunos autores este efecto del plomo es debido a una modificación de la membrana lipídica (Karai I, 1982 [a]) y a la interferencia en la actividad de la enzima Na/K ATP-asa (Karai I, 1982 [b]), mientras que para otros se debe mas bien a una alteración del esqueleto proteico (Apostoli P, 1988).

El déficit eritrocitario de la enzima pirimidin-5-nucleotidasa se asocia a la existencia de anemia hemolítica hereditaria, una de cuyas características es un marcado punteado basófilo eritrocitario. Esta enzima es necesaria para la degradación del RNA-ribosómico en los eritrocitos inmaduros. Como resultado de esta degradación el eritrocito dispone de nucleótidos purínicos como fuente de ATP. La pirimidin-5-nucleotidasa es fuertemente inhibida por el plomo, y su determinación es un test biológico útil para la monitorización de la exposición a este metal (Tomokuni K, 1988). De hecho la existencia de un punteado basófilo eritrocitario, es uno de los

marcadores mas precoces y constantes de saturnismo.

La anemia es la manifestación tardia, y consecuencia final, de esta cadena de disturbios metabolicos y enzimáticos, que inciden fundamentalmente en dos campos: alteración en la síntesis del HEME, y alteración en los mecanismos, estructurales y enzimaticos, que mantienen la plasticidad y deformidad eritrocitaria, así como su resistencia a la lisis. Tiene pues esta anemia dos componentes, uno ferropénico, y otro hemolítico.

2.- SISTEMA CARDIOVASCULAR

- Toxicidad cardiaca
- Hipertensión Arterial y toxicidad por plomo

Hace mucho tiempo que se conocen las serias, y en ocasiones letales, alteraciones en la función cardiaca, durante la intoxicación severa por plomo. Los datos disponibles derivados de la experimentación animal, así como de los estudios clínicos, muestran de forma concluyente, como el plomo actua en múltiples sitios dentro del sistema cardiovascular. Así se han observado los siguientes efectos: a) sobre la excitabilidad y contractibilidad del corazón, b) sobre los vasos, alterando la distensibilidad y contractibilidad de la musculatura lisa vascular, c) sobre diversos mecanismos neurohormonales que regulan la tensión arterial, existiendo datos que muestran una relación directa entre los niveles de plomo en sangre y las cifras de tensión arteria, d) y

mas controvertida la acción sobre el metabolismo de los lípidos, que contribuiría a la formación de placas de ateroma. (Kopp SJ, 1988).

a.- Efectos sobre el corazón

Los casos comunicados en las revistas clínicas muestran un amplio espectro de alteraciones cardiacas inducidas por la intoxicación aguda o crónica por plomo. Principalmente se han descrito miocarditis, anomalias electrocardiográficas, y alteraciones en la contractilidad. Estas anomalias suelen ocurrir cuando las concentraciones de plomo en sangre rebasan los 600 µg/L en niños, y los 1000 µg/L en adultos. La terapia con quelación las revierte, generalmente sin secuelas.

La intoxicación por plomo puede cursar con síntomas, signos, y hallazgos histológicos específicos de miocarditis, objetivándose cambios inflamatorios y degenerativos del miocardio. Esta cardiopatía suele ser una de las causas de muerte en la intoxicación aguda por plomo.

Igualmente se han comunicado alteraciones en la actividad eléctrica del corazón, que incluyen, bradicardia sinusal, extrasistoles ventriculares multifocales, inversión de la onda T, diversos grados de bloqueo de la conducción, y arritmias por ritmos ectópicos atriales. Estas alteraciones pueden tener una base en los efectos del plomo sobre el equilibrio simpático-parasimpático, ya

que existen datos que son consistentes con la existencia de un tono vagal aumentado.

Se conocen también anomalías en la respuesta normal al ejercicio en los sujetos expuestos al plomo. Estas anomalías probablemente se deban a alteraciones en la función de los β -receptores sistémicos, con una respuesta truncada del ritmo cardiaco al ejercicio, que además induce un incremento exagerado de la tensión arterial. En estos sujetos se ha demostrado una marcada atenuación de los efectos cronotrópicos positivos del isoprotenerol, dato que confirma lo que se acaba de exponer.

La función contractil del miocardio también se ve afectada en la intoxicación por plomo, como se ha podido observar tanto en la clínica, como en experimentación animal. La severidad del daño depende de la dosis y del tiempo de exposición, apareciendo diversos grados de insuficiencia cardiaca, y disociación electromecánica en los casos extremos. Esquemáticamente, la base fisiopatológica consiste en daño mitocondrial, con inhibición de la respiración, y el consiguiente deterioro del metabolismo energético de la célula cardiaca, habiéndose observado una relación inversa con el nivel de calcio extracelular. Una concentración de calcio inferior a 3.5 mM/L antagoniza este efecto, mientras que por encima de 5 mM lo exacerba.

(Kopp SJ, 1988)

b.- Relación con la hipertensión

Los datos de estudios en humanos, y en animales de experimentación, han aportado la evidencia de una asociación entre exposición al plomo e hipertensión arterial.

a) estudios en humanos

Existen varios estudios epidemiológicos sobre amplias muestras de la población general, donde entre otros factores, se analizan las cifras de tensión arterial y los niveles sanguíneos de plomo. La mayoría de estos estudios encuentran una correlación positiva entre estos dos parametros.

Los trabajos sobre esta asociación, en humanos, se estratifican en clínicos, generalmente observaciones sobre pacientes o grupos de pacientes con intoxicación de diverso grado de severidad, epidemiológicos sobre grupos específicos de población, con un nivel alto de exposición profesional u ocupacional, y por último epidemiológicos sobre la población general.

Es conocido, por las observaciones clínicas que se vienen publicando desde hace mas de un siglo, que la intoxicación por plomo se asocia con hipertensión y nefroesclerosis. Observaciones recientes han confirmado la alta incidencia de hipertensión entre los trabajadores con exposición ocupacional a este metal. Aún más, existen trabajos donde se observa que grupos de pacientes con hipertensión e insuficiencia renal de causa desconocida, presentan

un contenido corporal de plomo mas alto que el grupo control, y que este aumento es previo, y no secundario, a la mala función renal (Batuman VB, 1983).

La máxima controversia en este campo ha sido originada por los estudios realizados en la población general. Existe la posibilidad, según muestran datos epidemiológicos recientes, de que el plomo, en concentraciones sanguíneas frecuentemente encontradas hoy en la población general, pueda inducir elevación de las cifras de tensión arterial. Esta posible asociación entre plomo e hipertensión está sujeta a un intenso debate, sobre todo por la trascendencia que ello podría suponer, dada la importante y amplia repercusión que supondría sobre la sanidad pública, ya que cambios relativamente pequeños en la distribución y nivel de las cifras de tensión arterial, inducen grandes efectos sobre la morbilidad y mortalidad en la población general (Tyroler HA, 1988).

En Estados Unidos, los datos derivados del "National Health and Nutrition Examination Survey II" (NHANES II), sobre 20.325 personas encuestadas entre 12 y 74 años de edad, de las cuales 9.932 tenían determinación de plomo en sangre, muestran una relación significativa entre la plumbemia y las cifras de tensión arterial. Esta relación se mantiene independientemente del enfoque estadístico del problema. En una primera aproximación se compararon los niveles de plomo en tres grupos, que resultaban de dividir a la población en normotensos (diastólica < 90 mmHg), hipertensos (diastólica > 90 mmHg), e hipertensos sistólicos (diastólica < 90,

sistólica > 160, mmHg). Se observaba una diferencia significativa entre los hipertensos y los otros dos grupos. En una segunda aproximación estadística, una regresión simple entre el plomo y las cifras de tensión arterial, mostraba una correlación significativa (Harlan WR, 1985; Pirkle JL, 1985; Schwartz J, 1988; Harlan WR, 1988).

La aplicación de modelos de regresión múltiple, mostraba que el plomo sanguíneo seguía teniendo una relación significativa con las cifras de tensión arterial, aún después de realizar ajustes para la edad, índice de masa corporal, raza, estado de nutrición, y otras variables que han demostrado su influencia sobre estas cifras, en numerosos estudios epidemiológicos. El zinc por el contrario, ejerce una acción antagonista, lo que era de esperar dados los efectos metabólicos competitivos de estos dos metales (Harlan WR, 1988).

Se ha calculado que el efecto de la concentración de plomo sanguíneo, para una variación de la plumbemia entre 140 y 300 µg/L, puede ser estimado en 7 mmHg, sobre la tensión arterial sistólica, y en 3 mmHg, sobre la diastólica, (Harlan WR, 1988).

Los datos de otro estudio realizado en Canadá sobre 2.193 sujetos, entre 25 y 52 años de edad, indican también una correlación positiva entre plomo y presión sanguínea. El rango de la variación relacionada con el plomo se estableció en sólo 3 mmHg para la diastólica. Sin embargo se encontró que el grupo que

presentaba niveles sanguíneos de plomo por encima de 100 µg/L, tenía un riesgo 37% mayor de tener una diastólica superior a 90 mmHg (Neri LC, 1988).

De los diversos estudios epidemiológicos realizados se deduce, que en la población general de los países industrializados, el peso excesivo, la edad, y la raza negra, son los predictores más importantes de riesgo de hipertensión en adultos (está siendo difícil de demostrar el efecto del sodio de la dieta, aunque los estudios interpoblacionales e interculturales, lo sugieren). Tras ellos, el plomo ha demostrado ser el siguiente predictor más importante en el hombre (Schwartz J, 1988; Harlan WR, 1988).

b) estudios en animales de experimentación

La información obtenida de numerosos estudios experimentales, muestra como en la mayoría se observa el desarrollo de hipertensión asociado a la administración de plomo en la dieta. El conjunto de las experiencias disponibles podría resumirse de la siguiente manera:

- 1.- En muchos de ellas, los animales desarrollan nefropatía e hipertensión, quedando con frecuencia sin resolver la pregunta de cual precede a cual. A lo largo de los últimos años parece haberse acumulado evidencia de que a dosis altas se produce primero nefrotoxicidad, mientras que a bajas dosis la hipertensión sólo se acompaña de leves alteraciones en la histología renal.

2.- Existen ya numerosos estudios de los que puede deducirse, que a dosis bajas, el plomo tiene un claro efecto hipertensor.

3.- A dosis muy altas, el plomo no se asocia tan consistentemente con el desarrollo de hipertensión, e incluso existen estudios, aunque aislados, en los que este metal actúa como hipotensor en animales hipertensos.

(Victery W, 1982; Wiecek A, 1986; Victery W, 1988)

c.- Mecanismos patogénicos

Se ha comprobado tanto en experimentación animal, como en estudios en humanos, que el plomo induce alteraciones en diversos sistemas reguladores de la tensión arterial. Esto incluye sistemas hormonales y neurológicos, cambios en la reactividad de la musculatura lisa vascular, cambios en los sistemas de transporte de cationes en la membrana celular, alteraciones sobre la contractilidad cardíaca, y posiblemente efectos sobre las células endoteliales vasculares (Victery W, 1988).

1- Efectos sobre el sistema renina-angiotensina:

En ratas, la administración oral de dosis bajas de plomo

durante varias semanas, induciendo concentraciones sanguíneas entre 300 y 400 $\mu\text{g/L}$, incrementa aproximadamente un 50% la renina plasmática basal, y en similar cuantía la concentración renal de renina. Este último dato constituye una evidencia, aunque indirecta, de que la causa del aumento de la renina es un aumento de la secreción renal de esta hormona. Esta conclusión se confirma al demostrarse que el aclaramiento metabólico de renina no se afecta por la administración crónica de plomo (Vander AJ, 1988).

La exposición al plomo, ya desde el desarrollo intrauterino del animal (aporte de plomo a las madres), muestra resultados diferentes sobre las cifras de tensión arterial, y el sistema de la renina, dependiendo de las dosis empleadas, y del tiempo de la exposición:

- A dosis bajas existen resultados diferentes según el tiempo de exposición: a) Si se determina la renina a las pocas semanas del nacimiento, se observa un significativo aumento de la renina plasmática (Vander AJ, 1988). b) Sin embargo, si se continúa administrando el plomo hasta la edad adulta, en lugar de una elevación de la renina, se observa una reducción significativa de la misma (Victory W, 1982).

- La exposición de estos animales a una dosis apropiada, y pequeña, de plomo en la dieta, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta, induce una hipertensión no secundaria a daño renal, como lo evidencia una cifra normal de creatinina plasmática, y la ausencia de cambios histológicos

renales. Como se acaba de exponer, estas condiciones no inducen aumento sino descenso de la renina plasmática, configurando un modelo de hipertensión con bajo nivel de renina (similar al observado en un 30% de la población de hipertensos humanos), y sugiriendo que el mecanismo patogénico sea una expansión de volumen (Victory W, 1982).

La revisión de los siete estudios publicados, en los que se examina la relación entre intoxicación por plomo y renina plasmática, en humanos, muestra resultados muy variables. Cuatro de ellos encuentran una cifra baja de renina plasmática. En dos no se observa una tendencia uniforme de la renina en el grupo de los sujetos estudiados, encontrando cifras altas, normales, o bajas. Por último, un séptimo, realizado sobre 33 pacientes, muestra cifras elevadas. En este último los pacientes presentaban una exposición ocupacional al plomo leve o moderada, lo que lo distingue de los seis primeros, cuyos pacientes habían presentado una exposición severa (Vander AJ, 1988).

Las conclusiones generales que emergen de los estudios tanto en el hombre, como en animales, es que los efectos de la administración crónica de plomo, sobre la renina, varían desde la inhibición a la estimulación, dependiendo de la dosis, y el tiempo de exposición. Se ha querido explicar globalmente esta variabilidad con la siguiente hipótesis: La exposición a cantidades moderadas de plomo induce en los primeros periodos una elevación de la renina plasmática por aumento de secreción. La exposición mas crónica, o

mas severa induce descenso de estas cifras. El mecanismo final por el que el plomo influye en esta secreción de renina, podría encontrar su explicación en los nuevos conocimientos que existen, sobre los mecanismos celulares que controlan la secreción de esta hormona, y sobre la influencia que ejerce el plomo sobre el metabolismo del calcio. Existen evidencias de que la secreción de renina varía inversamente a la concentración de calcio en el citosol de las células secretoras (células granulares del aparato yuxtaglomerular) (Vander AJ, 1988).

2.- Efectos sobre el transporte transmembrana de sodio:

El plomo, como otros metales pesados (vanadio, mercurio, cadmio, uranio), es un potente inhibidor de la enzima de membrana transportadora de Na, K, y activada por ATP, Na-K-ATPasa. Esta enzima, clasificada como una sulfidril-enzima (en parte por su inhibición por mercuriales), tiene como función primaria el transporte de sodio y potasio a través de la membrana celular, y actúa sobre una serie de funciones que incluyen, homeostasia de sales y agua, transporte de no electrolitos, y la secreción de K y H⁺ por el túbulo renal. Su actividad, regulada por una amplia variedad de estímulos, principalmente hormonales (mineral y glucocorticoides, hormona tiroidea, insulina, catecolaminas, hormona natriurética), sufre una inhibición reversible por el plomo, que es prevenida por la administración de EDTA, y que parece obedecer a una inhibición competitiva entre el plomo y su sustrato, el ATP. La inhibición de esta bomba de sodio por el plomo en la

musculatura lisa vascular, puede conducir a concentraciones aumentadas de calcio intracelular, y por tanto a una mayor respuesta constrictora a las hormonas vasopresoras (Kramer HJ, 1986; Weiler E, 1988).

Moreau et al. (1988) estudiaron, en 129 personas, el funcionamiento de cinco sistemas de transporte de cationes en los eritrocitos, encontrando una relación inversa y significativa entre la actividad del sistema de cotransporte de sodio-potasio, y las cifras de tensión arterial y de de plomo en sangre.

3.- Efectos sobre la reactividad vascular y metabolismo celular del calcio:

Existen evidencias de que la hipertensión inducida por el plomo tiene uno de sus principales componentes patogénicos en la alteración de la reactividad vascular, relacionada principalmente con cambios en el metabolismo celular de calcio. Es probable, según los datos disponibles, que esta anomalía asiente sobre una acción específica del plomo sobre la rama protein-quinasa-C del sistema mensajero del calcio.

Ratas sometidas a dietas con plomo, muestran una respuesta aumentada a la norepinefrina y a la angiotensina II, al compararlas con el grupo control (Chai S, 1988). Para diferenciar lo que es respuesta cardiaca y respuesta vascular se han utilizado sistemas aislados. Así tiras espirales de arterias, obtenidas de

ratas tratadas con plomo, generan una fuerza mayor en respuesta a la metoxamina y norepinefrina, que las obtenidas del grupo control (Webb RC, 1981). Concluyen que el plomo altera el estado de contractibilidad de la musculatura lisa vascular, aumentandolo, pudiendo disminuir por tanto el calibre vascular lo que contribuye a elevar las cifras de tensión arterial.

Ya que el estado contráctil de la musculatura lisa vascular varía con la concentración de plomo en el citoplasma de sus células, se ha estudiado la influencia del plomo en este sentido utilizando sistemas aislados. Se ha observado que la respuesta contráctil facilitada por el plomo, se ve atenuada cuando se mantienen las preparaciones de musculatura lisa arterial en soluciones libres de calcio. Por otra parte se ha comprobado que el efecto inhibitor sobre la contractibilidad, de los bloqueantes de los canales del calcio, es menos potente en las preparaciones tratadas con plomo. Estos resultados se han interpretado de la siguiente manera: El calcio es importante para el efecto vascular del plomo, como lo sugiere la primera experiencia, y es probable que este metal eleve el "pool" intracelular del mismo, como lo sugiere la segunda experiencia (Webb RC, 1981; Tomera JF, 1986). Evidencias que apoyan esto último la constituyen los estudios utilizando Ca radioactivo, que muestran como se acumula más en el tejido arterial de ratas tratadas con plomo (Piccini F, 1977).

La respuesta de la musculatura lisa vascular al plomo, se ve modificada por los activadores y los inhibidores de la protein-

quinasa-C. Esta encima, perteneciente al sistema mensajero del calcio, interviene en la fosforilización de las proteínas estructurales y reguladoras que intervienen en la contracción. En los sistemas experimentales con tiras aisladas de arterias, el plomo y el calcio han demostrado ser activadores de esta encima. Aisladamente el plomo ejerce un efecto mas potente, y conjuntamente ambos tienen un efecto sinérgico. Esta respuesta contráctil se ve atenuada por el pretratamiento del sistema con inhibidores selectivos de la protein-quinasa-C. Se concluye que la activación de esta encima puede ser otro de los factores que contribuya a la hiperreactividad vascular y a la hipertensión inducida por el plomo.

3.- SISTEMA NERVIOSO

La encefalopatía aguda, y otras manifestaciones clínicas típicas de la intoxicación severa por plomo se observan raramente en la actualidad.

En los pocos casos comunicados en las últimas décadas, la afectación del sistema nervioso central ocurre principalmente en niños, siendo las convulsiones el síntoma mas frecuente, seguido por la confusión, disfunciones motoras focales, cefalea, papiledema y neuritis óptica. Son comunes, la elevación de la presión en el líquido cefaloraquídeo, así como de las proteínas y las células (principalmente linfocitos).

Por el contrario, la intoxicación severa por plomo en el adulto, suele afectar al sistema nervioso periférico. Clínicamente se caracteriza por debilidad o parálisis que característicamente ocurren sin cambios sensoriales. Su distribución es típica, pues usualmente se afectan las extremidades superiores, y predominantemente los extensores de los dedos de la mano.

En el estudio histológico se pueden observar -en un amplio espectro de intensidad según la severidad de la intoxicación- los siguientes datos: Infiltración perivascular de monocitos y polimorfonucleares, áreas de desmielinización, y prácticamente todos los estadios de degeneración neuronal y axonal (Ibels LS, 1986).

En el sistema nervioso periférico los datos mas típicos son la degeneración de las células del asta anterior, y degeneración walleriana de las raíces anteriores. Se observa también degeneración axonal periférica.

Es de destacar que en los animales intoxicados con plomo puede observarse, dependiendo de la especie, bien desmielinización o bien degeneración axonal, como lesión predominante. Esto tiene evidentes implicaciones en el campo de la experimentación. (Ehle AL, 1986)

Actualmente la atención se centra en las manifestaciones subclínicas inducidas por la exposición leve al plomo. Se han comunicado una alta prevalencia de síntomas inespecíficos tales

como fatiga, irritabilidad, insomnio, cefalea, y astenia, en subpoblaciones con niveles relativamente bajos (alrededor de 600 $\mu\text{g/L}$) de plomo en sangre. Por otra parte cuando se utilizan métodos diagnosticos con mayor poder discriminativo se observan alteraciones tales como pérdidas de capacidades neuromusculares, cognoscitivas, sensoriales, coordinación motora-visual, fuerza muscular, e incluso índices precoces de depresión, con cifras de plomo en sangre aún mas bajas, de alrededor de 400 $\mu\text{g/L}$ (Cullen MR, 1983; Yokoyama K, 1988) e incluso de 300 $\mu\text{g/L}$ en un estudio prospectivo (Skerfving S, 1988).

Los mecanismos patogénicos generales de la neuropatía por plomo, podrían dividirse, para esquematizar, en dos campos: La existencia de daño neurológico, generalmente inducido por intoxicación severa, y la inducción de alteraciones en la fisiología, generalmente por interferencia sobre receptores y transmisores nerviosos. Sobre los primeros, los datos clínicos, neurofisiológicos e histopatológicos son consistentes con la conclusión de que en el hombre esta enfermedad es primariamente neuronal, con degeneración axonal y escasa desmielinización. Sobre los segundos, se sabe que el plomo afecta a la conducción nerviosa alterando el funcionamiento de los receptores y transmisores nerviosos. Por último los mecanismos celulares de la neurotoxicidad por plomo en el hombre son mal conocidos, siendo la mayoría de los datos existentes derivados de estudios en animales o en cultivos celulares, y presentando dificultad de extrapolación (Tiffany-Castiglioni E, 1988).

Es hoy conocido que el plomo, al igual que otros metales pesados, inhibe la transmisión sináptica en el sistema nervioso periférico y que los efectos son reversibles con la administración de calcio (Cullen MR, 1983).

En animales el plomo induce alteraciones significativas en la función de los neurotransmisores cerebrales. La exposición a dosis moderadas de plomo induce un significativo aumento de la histamina y serotonina cerebral, con descenso simultaneo del acido gamma-aminobutírico (GABA), en el *C. batrachus* (Katti SR, 1986).

En estudios con ratas se demuestra un descenso en la actividad espontanea de las células cerebelosas de Purkinje, inducido por exposición crónica al plomo. Estos efectos son similares a los causados por el aumento de la transmisión noradrenérgica en esta región del cerebro. Dado que se ha demostrado una hiperinervación inducida por el plomo, en el plexo autonómico del iris, y dado que la frecuencia de descarga espontanea de la neurona de Purkinje está bajo regulación inhibitoria tónica noradrenérgica, se ha postulado que el plomo puede inducir un aumento de la liberación de norepinefrina en el cortex cerebelar (Oskarsson A, 1986).

El tratamiento crónico con dosis bajas plomo induce diversas alteraciones neurológicas y del comportamiento en ratas, especialmente hiperactividad y temblor. Existen datos que indican que el estado funcional de varios sistemas de transmisión

(colinérgico, catecolaminérgico, noradrenérgico, GABA-érgico y peptidérgico) se afectan por ésta exposición crónica, y que las alteraciones en la transmisión dopaminérgica tienen un papel clave en estas anomalías. Los estudios bioquímicos realizados confirman una alteración de la transmisión dopaminérgica, tanto a nivel presináptico como postsináptico (Silbergeld EK, 1978; Moresco RM, 1988).

El plomo induce alteraciones en la retina. En trabajadores con leve exposición a este metal, pueden detectarse precozmente alteraciones en los electroretinogramas. Adicionalmente, estudios realizados in vitro, demuestran un déficit selectivo en la función de los bastones. En ratas sometidas a tratamiento con bajas dosis de plomo se observa un daño difuso de la retina evidenciado por la acumulación de glucógeno en las mitocondrias, y los electroretinogramas muestran igualmente una alteración selectiva de la función de los bastones. Las conocidas alteraciones que el plomo induce en la homeostasis del calcio, pueden ser una explicación a este fenómeno (aunque no se conoce porqué esta alteración se limita a los bastones), pero además se demuestran otras dos alteraciones bioquímicas que pueden ser también causas, y no necesariamente excluyentes: a) En estos animales se comprueba una elevación del GMP-c en los bastones de la retina. Esta elevación es probablemente secundaria a la inhibición por el plomo de la GMP-c-fosfodiesterasa (cambios similares ocurren en los electroretinogramas de animales y hombres tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa). La elevación del GMP-c induce apertura de

los canales de sodio, y la consiguiente despolarización de la membrana del baston. b) En el grupo de animales tratados con plomo se objetiva una disminución en los niveles de rodopsina de un 30-35% en comparación con el grupo control (Fox DA, 1988(a); Fox DA, 1988 (b)).

4.- REPRODUCCION, CRECIMIENTO Y DESARROLLO. TERATOGENICIDAD.

El plomo atraviesa la barrera placentaria y es causa de deformaciones fetales y abortos espontaneos. El potencial tóxico del plomo sobre el feto se conoce desde hace tiempo. Los inspectores de las fábricas británicas, a principio de siglo, ya notaron la extraordinaria frecuencia de muerte fetal y neonatal en hijos de madres que trabajaban en la industria cerámica.

En Boston, Needleman recogió en el momento del parto 4354 muestras sanguíneas consecutivas del cordón umbilical, y correlacionó los niveles de plomo con diversos parámetros del recién nacido (peso, existencia de malformaciones mayores y menores..), registrando tambien datos de la madre tales como raza, status, consumo de alcohol, tabaco y drogas etc. Encontró que el plomo se correlacionaba significativamente con el riesgo de malformaciones menores independientemente de la existencia de ortros factores de riesgo (Needleman, 1984).

Existen cada vez mas evidencias de que el plomo actua como

mutágeno. In vitro se ha observado que afecta a la fidelidad de reproducción y síntesis de DNA, fenómeno que también se ha podido observar in vivo (Choie D, 1979). En experiencias in vitro se ha comprobado un leve aumento de la frecuencia de cromosomas dicéntricos en linfocitos cultivados con presencia de plomo en el medio (Beck B, 1974). En ratones el plomo induce aberraciones cromosómicas (Deknudt GH, 1979), y en estudios con ratas se ha comprobado que el plomo actúa de manera similar a otros teratógenos como la mitomicina C, la ciclofosfamida, la etilnitrosurea etc. alterando el intercambio cromatínico, y la frecuencia de replicación celular, de una manera significativa, en las células fetales (Sharma RK, 1985). Por último en células humanas el plomo inhibe la síntesis de DNA, RNA, y proteínas (Skreb Y, 1975).

En el desarrollo postnatal de los mamíferos, el plomo causa incrementos de la tasa de mortalidad y enlentecimiento en el crecimiento. No está claro si esto es debido a la acción tóxica directa del plomo, o por el contrario es un reflejo de desequilibrios hormonales inducidos por el mismo (Zakrzewska M, 1988). Sin embargo el riesgo prenatal es particularmente alto para el Sistema Nervioso Central del embrión, siendo éste el más sensible a las acciones tóxicas del plomo, incluso a niveles muy bajos (Kostial K, 1974). Son numerosos los trabajos en donde se demuestra una correlación significativa entre los niveles de plomo del organismo del neonato y del niño, y la existencia de alteraciones en el desarrollo neuro-psicológico, que incluyen reducción de la inteligencia, hiperactividad, dificultad para el aprendizaje,

retardo en el habla, y problemas de coordinación motora (Needleman HL, 1979; Bryce-Smith D, 1987; Shucard JL 1988). En experimentación animal se observa como los cambios neurológicos inducidos por el plomo son persistentes e irreversibles si la exposición ocurre durante fases precoces del desarrollo cerebral (Winneke G, 1988).

En experimentación animal la adición de plomo a la dieta tiene claros efectos en el desarrollo, siendo típicos una menor talla, con retardo del crecimiento y del desarrollo (Latta DM, 1986; Perez-Coll CS, 1988; Gochfeld M, 1988). En estudios en niños se comprueba que los grupos con niveles sanguíneos mayores de plomo, tienen un peso y talla menor, hallazgo que ha sido discutido, y atribuido a la coincidencia de otros factores (nivel socioeconómico bajo, malnutrición etc). En un estudio diseñado para dilucidar este problema, se comprobó el mismo fenómeno, independientemente del estado de nutrición de los niños (Mooty J, 1975).

Varios autores han comunicado los efectos adversos del plomo en el sistema reproductor masculino. Se han descrito astenospermia, hipospermia, teratospermia y déficits en el epitelio germinal (Lacranjan I, 1975). Para algunos autores estos efectos provienen de una toxicidad directa del plomo sobre la producción y transporte de esperma (Assennato G, 1987). Sin embargo existen estudios donde se comprueba una disfunción del eje hipotalamo-hipofisario-gonadal en trabajadores expuestos a este metal. Los datos existentes sugieren que se afectan tanto la síntesis de testosterona en los testículos, como la de LH en la hipófisis. Así en un estudio

reciente se observó que trabajadores con exposición reciente y leve al plomo presentaban un aumento de los niveles plasmáticos de LH (en comparación con controles), siendo normales los de testosterona y testosterona libre. Con una exposición mas prolongada se observaba un fracaso en la producción de testosterona, con descenso en las cifras de testosterona libre plasmática, y sin que aumentara como sería de esperar la de LH. Los autores interpretan que en un primer estadio se afecta la producción de testosterona en el testículo, que por un mecanismo "feed-back" induce aumento de la liberación de LH, lo que a su vez consigue mantener la producción de la primera en rangos normales. Con una exposición mas prolongada se afecta tambien la producción de LH por la hipófisis (Rodamilans M, 1988). In vitro se ha observado una interferencia del plomo sobre la producción de esteroides en el testículo, tanto por acción directa sobre la función de las enzimas que intervienen en su síntesis, como por interacción sobre los receptores hormonales de LH (Wiebe JD, 1983).

5.- RIÑÓN

La nefropatía crónica por plomo es bien conocida, aunque es una causa rara de morbilidad y mortalidad. Aún así suele pasar desapercibida ya que no suele considerarse en el diagnostico diferencial de la enfermedad renal crónica. Los estudios epidemiológicos realizados entre los trabajadores expuestos al plomo muestran claramente una mayor frecuencia de muertes por

enfermedad renal crónica, típicamente nefritis crónica con riñones pequeños (Cullen MR, 1983). Ya se ha comentado el estudio de Batuman y col. (1981), en donde se encuentran niveles mas altos de plomo en el grupo específico de pacientes con hipertension arterial esencial e insuficiencia renal crónica, con datos que sugieren que el acumulo de plomo es primario y no secundario a la nefropatía.

Numerosos estudios clínicos y de experimentación animal han ayudado a conocer el orden y la patogénesis de las manifestaciones de toxicidad renal por plomo. En una fase precoz se producen efectos tubulares reversibles, con los típicos cuerpos de inclusión intranucleares en las células del túbulo proximal. Estos cuerpos contienen plomo y estan compuestos de un complejo plomo-proteína. La aparición de estos cuerpos se acompaña de aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. En una siguiente fase se desarrollan cambios mas severos en el epitelio tubular renal, observandose hiperplasia y degeneración quística. Por último aparece fibrosis intersticial con atrofia de las células tubulares, y desaparición de los glomerulos. Estos últimos cambios son irreversibles y se acompañan de azoemia e hiperuricemia. Es posible que el hiperparatiroidismo secundario que aparece en la fase de insuficiencia renal libere plomo de los huesos, contribuyendo a agravar las lesiones (Craswell PW, 1987).

En la nefropatía plúmbica la gota usualmente sigue a la enfermedad renal, aunque existe cierto grado de discusión a este respecto, sobre todo por clínicos que tienen experiencia de la

aparición primero del episodio de gota, y años mas tarde de la insuficiencia renal. Se aduce que es posible la existencia de una nefropatía subclínica que durante años haya sido responsable de una disminución en el aclaramiento del ácido úrico, aunque no existen muchos datos a este respecto (Labeeuw, 1987). En un reciente estudio diseñado para detectar alteraciones en la función renal de 38 trabajadores expuestos al plomo, y asintomáticos, se observó que el aclaramiento de creatinina era normal en todos ellos. Sin embargo uno de ellos era hiperuricémico, tres presentaban una excrección aumentada de β -2-microglobulinas, y un quinto tenía alterada la capacidad de acidificación urinaria. En la mitad de estos trabajadores (52 %) la capacidad máxima de concentración urinaria fue anormal. Por último el nivel de plomo se correlacionó inversamente con el fósforo plasmático (Greenberg A, 1986). No está claro si esta hipotética disminución del aclaramiento de ácido úrico está basada en un aumento de la reabsorción tubular, o en una disminución de su excrección. Tampoco está claro el posible papel inhibidor del plomo sobre la guanina-aminohidrolasa, enzima del metabolismo de las purinas (Cullen MR, 1983).

6.- HUESO

El hueso no ha sido considerado generalmente un sitio donde el plomo ejerza su acción tóxica. Sin embargo existen datos de que la exposición a este metal reduce la actividad de formación de hueso en perros con niveles saanguíneos entre 500 y 800 μ grs/L, y

en conejos (Silbergeld EK, 1988). Además algunos efectos bien conocidos del plomo intervienen en la patofisiología de la osteoporosis: el plomo disminuye la absorción del calcio de la dieta, interfiere en la liberación de TSH (Huseman CA, 1987), e inhibe la 1-hidroxilación de la vitamina D (Rosen JF, 1980).

7.- MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Es posible que el plomo interfiere con los receptores nerviosos espláncnicos alterando la motilidad intestinal e induciendo el estreñimiento y el dolor cólico tan típicos de la intoxicación severa por plomo. Se han descrito casos bien documentados de megacolon tóxico en el curso de intoxicación aguda por plomo, y que remitieron con quelación (Cullen R, 1983). Se ha comprobado, que aparte de la intoxicación aguda, el dolor abdominal cólico es un síntoma muy frecuente en personas expuestas crónicamente al plomo y con concentraciones sanguíneas variables, muchas de ellas en rangos bajos (400-800 $\mu\text{gr/L}$) (Beritié T, 1971).

HIGADO Y PLOMO

El plomo en relación con el hígado presenta dos aspectos fundamentales: En primer lugar el hígado es un órgano importante, junto con el riñón, en el metabolismo y eliminación de este metal. Presumiblemente el déficit de función hepática debe alterar este metabolismo, aunque sobre este aspecto existen muy pocos datos en la literatura. En segundo lugar existen datos que definen al plomo como un tóxico para el hígado. Este aspecto es mas conocido en los

casos de intoxicación aguda por este metal, y mas discutido en los casos de intoxicación crónica. Por último se desconocen casi completamente cuales son los efectos de este metal sobre el metabolismo, estructura o función hepática a los niveles que se describen en la población general.

Salvo en casos aislados de pacientes con saturnismo agudo y afectación hepática, no existen, en nuestro conocimiento, datos de niveles de plomo en hígado, en seres humanos vivos. El conocimiento de estos niveles proviene de estudios en necropsias, y oscilan entre 0.8 y 1.4 $\mu\text{g}/\text{gr}$ en los niños, y 0.4 y 7.5 $\mu\text{g}/\text{gr}$ en los adultos, de tejido seco (menos de 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ de tejido húmedo) (Barry PSI, 1970; Barry PSI, 1975).

A.- HEPATOPATIA EN EL CURSO DE INTOXICACIONES AGUDAS Y CRONICAS POR PLOMO

1.- HEPATOPATIA EN EL SATURNISMO AGUDO

En las seeries publicadas de pacientes con saturnismo agudo se puede observar la existencia de alteraciones hepáticas, inmersas en un cuadro general mucho mas severo de afectación multiorgánica, donde predominan la encefalopatía y la insuficiencia renal. Sin embargo Beathie y cols.(1981) describen seis casos de daño hepático agudo por intoxicación severa y aguda por plomo, desencadenada por la inyección intravenosa de una solución

preparada con píldoras de opio y acetato de plomo. Uno de los casos falleció en insuficiencia hepática por necrosis masiva del hígado. En estos pacientes los niveles de plomo en sangre oscilaron entre 1035 y 2608 $\mu\text{g/L}$, y en un paciente el nivel hepático medido tras la autopsia fue de 7.85 $\mu\text{mol/Kg}$ (1.62 $\mu\text{g/g}$) de tejido húmedo¹ (Beathie AD, 1981).

En nuestro país Carton y cols. comunican 10 casos de hepatitis tóxica por plomo entre 85 casos de saturnismo agudo por un brote "epidémico" debido a una contaminación accidental de harina por este metal. Todos los casos se presentaron en el grupo de pacientes con un cuadro mas severo de intoxicación, en el contexto de un cuadro clínico típico de saturnismo agudo con insuficiencia renal, encefalopatía, síntomas gastrointestinales y anemia hemolítica. Asimismo los niveles de plumbemia estaban también entre los mas altos, oscilando entre 800 y 1700 $\mu\text{g/L}$.

Las manifestaciones de hepatopatía se limitaron a alteración de la bioquímica hepática, con elevación moderada (x 4-5) de las transaminasas, y normalidad o leve aumento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. Estos autores encuentran una relación exponencial entre la plumbemia, la bilirrubina indirecta, la SGOT y SGPT, bilirrubina total y GGTP, por este orden. LE estudio histológico de las biopsias practicadas mostró áreas de

¹. Unos 7 $\mu\text{g/gr}$ de tejido seco.
(para convertir concentraciones de tejido seco en tejido húmedo se multiplica por 0.234)

necrosis centrilobulillar, leve esteatosis y siderosis, y ligera infiltración de neutrófilos en los sinusoides. Ninguno de los pacientes biopsiados tenía antecedentes de etilismo.

Las manifestaciones de hepatopatía revirtieron rápidamente en una o dos semanas tras la separación del tóxico, incluso antes del tratamiento quelante. Así pues el cuadro de hepatitis plúmbica, en estos casos, resultó leve y rápidamente reversible, sin manifestaciones clínicas evidentes, y con alteraciones moderadas de labioquímica y de la biopsia hepática. (Cartón JA, 1985).

En un caso de hepatopatía en el curso de un saturnismo agudo, comunicado por Algan M, y cols., los hallazgos histológicos consistieron también en esteatosis, siderosis y un infiltrado inflamatorio sinusoidal. El paciente presentó ictericia con una bilirrubina de 4.1 mgr% y leve aumento de las transaminasas (Algan M, 1983).

2.- HEPATOPATIA EN EL SATURNISMO CRONICO

Existen datos contradictorios en cuanto a la afectación hepática en el curso del saturnismo crónico.

Banciu y cols. estudiaron 350 pacientes con saturnismo crónico y observaron 38 pacientes (10.4 %) con algún dato de

afectación hepática, una vez excluidos los que presentaban antecedentes o datos de hepatopatía viral o etílica. Ninguno de los pacientes presentaba síntomas o signos de hepatopatía, siendo la única expresión de ésta una alteración de las enzimas hepáticas, que en un 86% de los casos consistió en una elevación moderada de las transaminasas. De nuevo los casos con afectación hepática estaban entre los que presentaban datos mas acentuados de impregnación por plomo, con una plumbemia media de 1060 $\mu\text{g/L}$, frente a la de 400-600 $\mu\text{gr/l}$ del resto de los pacientes.

Se realizó biopsia hepática a 20 de estos 38 pacientes, y el examen histológico reveló lesiones inespecíficas, que consistieron en un 45% de los casos en necrosis unicelulares e incluso zonales, y en el resto signos de degeneración hepatocitaria con balonización y granulación del citoplasma. En un 11% de los casos se encontró un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y fibrosis, que correspondieron a los casos mas severos,. Estos autores remarcan que no observaron lesiones biliares o sugestivas de colestasis (Banciu T, 1967).

Morel JJ y cols. comunican once casos de saturnismo crónico con datos de hepatopatía, vistos en un servicio de Medicina Interna. Tres de ellos tenían antecedentes de etilismo. Las manifestaciones hepáticas en los restantes fueron ictericia leve en un paciente y en los demás leve alteración de las tansaminasas. La biopsia hepática de estos pacientes, sin etilismo, no mostró datos ni al microscopio óptico ni al electrónicos (Morel JJ,

1974).

B.- HIGADO Y METABOLISMO DEL PLOMO. POTENCIAL HEPATOTOXICO DEL PLOMO. MECANISMOS.

1.- METABOLISMO

El hígado puede influir en el metabolismo de los metales pesados y particularmente del plomo, por varios mecanismos: 1º Regulando la concentración periférica de estos metales actuando como órgano de depósito. Los estudios comparativos de concentraciones plúmbicas en tejidos humanos, en circunstancias normales, han puesto de manifiesto que las mayores concentraciones se dan en el hígado (Barry PSI, 1970). 2º Su papel esencial en la homeostasis de proteínas hacen que indirectamente inflencie el transporte y distribución de estos metales, mayoritariamente ligados a proteínas. 3º Mediante su concentración en la bilis es, junto con el riñón, el órgano encargado de su excrección (Ritland S, 1987).

En base a lo anteriormente expuesto las enfermedades hepáticas pueden afectar el metabolismo de estos oligoelementos, de los que cada vez es mejor conocido su importante papel en las funciones de la célula hepática como componentes de metaloproteínas y metalofermentos. El estudio de las alteraciones de estos oligoelementos en el curso de hepatopatías puede ayudar, y de

hecho ha ayudado, a comprender datos patogénicos de afecciones hepáticas (Arias Vallejo E, 1987).

La mayoría de los datos disponibles que se refieren al metabolismo hepático del plomo y a su potencial hepatotóxico provienen de estudios en animales, y no son muy abundantes.

La adición de diversas cantidades de plomo a la dieta de animales de experimentación induce una respuesta lineal en las concentraciones hepáticas de este metal (Korsrud GO, 1988). La mayoría de los estudios realizados están de acuerdo en que el plomo captado por el hepatocito se deposita fundamentalmente en las mitocondrias. Sin embargo los porcentajes varían según la técnica de laboratorio empleada. Con técnicas histoquímicas la proporción de plomo que se queda en el citosol es del 8%, siendo de un 35-45 % con técnicas de fraccionamiento celular (Castellino N, 1969; Brun A, 1973). Datos más recientes sugieren que esta última cifra obedece a un artefacto de técnica, inducida por la rápida redistribución del plomo tras el fraccionamiento celular y la centrifugación ulterior (Mittelstaedt RA, 1984). Pounds y cols. diseñaron un modelo cinético del plomo en el hepatocito, tras desarrollar un modelo experimental de "intoxicación" in vitro, con hepatocitos de rata. Como se observa en la Figura 2 la mayoría del plomo se acumula en la mitocondria, que a su vez es el compartimento con mayor inercia a su movilización (Pounds JG, 1982).

Se calcula que con la bilis se excreta aproximadamente el 50% del plomo eliminado por el organismo en circunstancias normales. No obstante existen muy pocos datos al respecto y se desconocen con exactitud los mecanismos íntimos (Manton WI, 1984, Skerfving S, 1985). Esta eliminación biliar de plomo se ha comprobado en hígados aislados y perfundidos de ratas, y se ha observado que es influida negativamente por el déficit de tiamina (Ito Y, 1987).

De estudios realizados en ratas se deduce que el hígado debe poseer un potente mecanismo de eliminación de plomo, ya que con dosis repetidas y mantenidas de intoxicación por este metal, la concentración del mismo en tejido hepático se estabiliza al cabo de tres días (Wigfield DC, 1986). Igualmente por estudios en

Figura 2

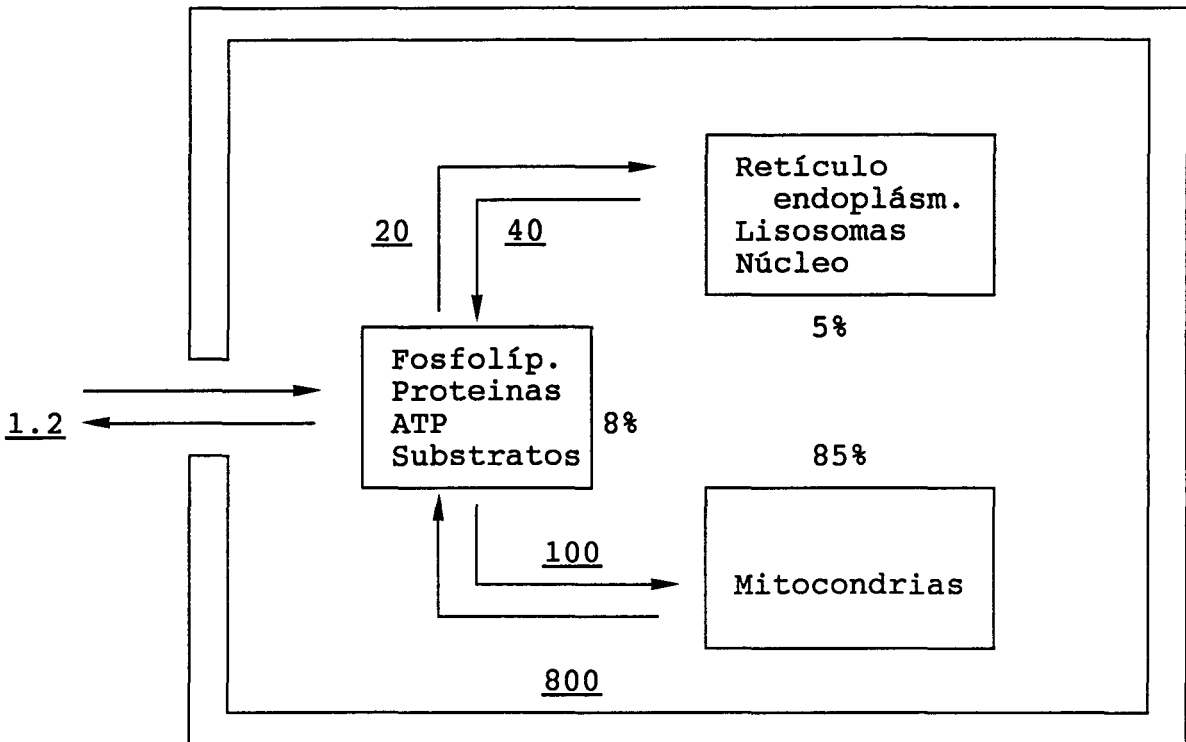


Fig. 2 Modelo cinético del metabolismo del plomo en el hepatocito. Los números subrallados, al lado de la línea de puntos, indican el tiempo medio de saturación y desaturación de cada compartimento en minutos. Se indican los tantos por ciento del total del plomo subcelular contenido en cada compartimento. (Tomado de Pounds et al. 1982)

ratas se comprobò que tras una sola dosis oral de plomo el hígado era el órgano que más rápidamente aclaraba este metal, volviendo a su concentración normal al cabo de tres días, lo que contrastaba con el riñón que necesitaba 14 días (Korsrud GO, 1988). En un estudio con ratones, se encontró que tras inyectar una sola dosis de plomo, el hígado había eliminado el 90% al cabo de una semana, y el 96% a las dos semanas, comprobándose con técnicas autoradiográficas que la mayoría del que restaba se localizaba en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos (Sorensen EM, 1988).

2.- EFECTOS DEL PLOMO EN EL HIGADO

El plomo es sobre todo un tóxico mitocondrial. Su afinidad por los grupos SH activos, induce inactivación de las enzimas sulfidrílicas, desacoplando la fosforilización oxidativa y la respiración intracelular (Granick JL, 1978). En segundo lugar el plomo inhibe el sistema microsomial oxidativo del citocromo P-450 (Alvares AP, 1976). Se comporta igualmente como un potente antagonista de los iones de calcio, lo que en la mitocondria induce bloqueo de los mecanismos de intercambio energético fosforilativo. Por último el plomo bloquea el paso de hierro a la mitocondria y su incorporación al heme, lo que se traduce en un aumento de la ferritina en las células reticulohistiocitarias y en el propio hepatocito (Mahaffey KR, 1980)

El estudio al microscopio electrónico de tejido hepático

de rata a las que se había administrado oralmente 600 µg/día de plomo, mostraba lesiones localizadas en la región periportal. Las células mas afectadas fueron las endoteliales y las células de Kupffer, que mostraban la existencia de gran número de pequeñas partículas (2-5 nm) de alta densidad electrónica (probablemente plomo) en el citoplasma. Estas células presentaban alteraciones que oscilaban desde mínimos cambios degenerativos hasta necrosis. Respecto a las células parenquimatosas, en los hepatocitos que no mostraban alteraciones las partículas descritas fueron menos numerosas y contenidas principalmente en vesículas o en el interior de partículas de grasa. Sin embargo en los hepatocitos donde se objetivaba serio daño estructural existían gran número de estas partículas electrodensas, difusamente distribuidas por el citoplasma. Estos hepatocitos dañados se agrupaban en la región periportal, y siempre relacionados con la existencia de daño en las células de Kupffer adyacentes.

Es probable que esta afectación principalmente periportal se deba a que la sangre portal tenga aquí las mayores concentraciones del plomo ingerido oralmente. Las células endoteliales y de Kupffer pueden actuar protegiendo a las células parenquimatosas adyacentes secuestrando la mayor cantidad de plomo posible. Cuando son lesionadas, los hepatocitos quedan mas expuestos y quizás intenten protegerse de un posible daño confinando las partículas (posible plomo) en vesículas (Russo MA, 1988).

El glutathion, que juega un importante papel en la detoxificación no oxidativa de numerosos farmacos y compuestos químicos, quizás intervenga también en los mecanismos de defensa celular contra el plomo. Esto parece deducirse indirectamente de estudios en los que la administración de plomo en la dieta induce disminución del glutathion hepático libre (Korsrud GO, 1988).

En otro experimento, en cobayas, se indujeron diversos grados de intoxicación por plomo: aguda, subaguda y crónica. Se observó que el denominador común era una afectación mitocondrial y de las células sinusoidales. Sin embargo en la intoxicación aguda las lesiones eran más difusas, afectaban también a los hepatocitos, y subcelularmente se afectaban todas las organelas, sobre todo las mitocondrias que al microscopio electrónico estaban tumefactas y con destrucción de las crestas. En la intoxicación subaguda las lesiones se limitaban más a las células del sinusoides (endoteliales y de Kupffer). En la intoxicación crónica el aspecto de las células era prácticamente normal al microscopio óptico, pero al electrónico se observaban alteraciones en las mitocondrias, así como formaciones electrodensas granulares en el citoplasma. En algunas preparaciones se podían observar protofibrillas de colágeno (Banciu T, 1968).

La administración a ratas de dosis bajas de plomo vía oral, durante seis semanas, indujo un incremento del colágeno total hepático, que presentaba también cambios en la proporción de sus distintas fracciones, con un aumento del colágeno insoluble, y

disminución de la fracción soluble. El mecanismo por el que se produce este fenómeno es desconocido, siendo posible que sea secundario al daño hepatocitario. Por otro lado se ha comprobado que otros metales influyen en el metabolismo del colágeno (cobre, hierro), o ejercen acción tóxica sobre él así como sobre la elastina (cadmio) (Kucharz EJ, 1986).

Según muestran estudios en animales, el plomo induce hiperplasia hepatocitaria, y consiguiente hepatomegalia. El aumento del tamaño hepático en ratas, tras dosis únicas o repetidas (20 veces menores - 1 mgr/Kg de peso-) intravenosas, es de hasta el 71 %. Esta hiperplasia se considera una respuesta adaptativa, como lo demuestra el aumento de síntesis de DNA, y de las mitosis en ausencia de necrosis celular (Columbano A, 1983; Ledda-Columbano GM, 1983).

3.- INTERACCION DEL PLOMO CON OTROS METALES PESADOS Y TOXICOS EN RELACION CON EL HIGADO.

Es un hecho bien establecido que el plomo incrementa enormemente (10.000 a 30.000 veces) la letalidad de endotoxinas bacterianas (Selye H, 1966; Bertok L, 1968; Jones RB, 1977). La mayoría de las experiencias realizadas empleaban dosis que tenían como resultado el desarrollo de shock en el animal de experimentación. Kuttner y cols. estudiaron en ratas los efectos de pequeñas y diferentes dosis de endotoxina de E.Coli, junto a pequeñas dosis de plomo, sobre la función y metabolismo del

hepatocito. El hecho mas importante es que observaron profundos cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono, con dosis de toxina extremadamente pequeñas, si se acompañaban simultaneamente de la administración del plomo. Si esta administración se realiaba 45 minutos después el efecto sinérgico desaparecía. Aunque el mecanismo por el que se produce este sinergismo no es conocido, existe la hipótesis de que el plomo bloquee el sistema reticuloendotelial sinusoidal, impidiendo la captación de toxinas, y facilitando su acción sobre las células parenquimatosas (Kuttner RE, 1984).

Un capítulo de gran interés y poco conocido hasta el momento lo constituyen el metabolismo, efectos, e interacciones de diversos oligoelementos, especialmente calcio, hierro, cobre, zinc, selenio, y plomo, en relación con el hígado. El hígado es un órgano central en el metabolismo de estos elementos, y las enfermedades hepáticas pueden alterar su homeostasis (del Rio Vazquez A, 1979; Aasett J, 1986; Ortuño JA, 1986; Zarski JP, 1987). La patogenia y la significación clínica de la mayoría de estas alteraciones permanecen en su mayoría en el plano de la hipótesis, aunque es muy probable que contribuyan de alguna forma en la producción de alguna de las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con hepatopatía crónica. Así se ha comunicado un mayor déficit de zinc en los pacientes cirróticos que presentan encefalopatía hepática (del Rio Vazquez, 1979), y un estudio doble ciego mostró una mejoría de esta complicación tra una suplementación oral con zinc (Reding P, 1984).

Además del zinc, se han comprobado niveles bajos de otros metales, especialmente selenio, en pacientes con hepatopatía alcohólica (Aaseth J, 1986; Kärkkäinen P, 1988).

Tanto el selenio como el zinc tienen probablemente profundos efectos en la protección contra la lipoperoxidación. La enzima selenio-dependiente glutathion peroxidasa, y la cobre/zinc-dependiente superóxido dismutasa, protegen contra la acción de las lipoperoxidasas y otras especies tóxicas de oxígeno, producidas por ejemplo por el metabolismo del etanol, o la fagocitosis (Aaseth J, 1986; Arias-Vallejo E, 1987; Ritland S, 1987).

Existen evidencias de una relación entre el metabolismo del plomo, y el de los citados metales, como se ha discutido en páginas anteriores. La administración a ratas de plomo, a niveles correspondientes a una exposición de bajo nivel en humanos, induce hiperzincuria e hipercalciuria, así como disminución del zinc plasmático y de su concentración en determinados tejidos como los testes, hueso y cerebro. La eliminación urinaria de estos metales adopta unos patrones que sugieren un efecto competitivo del zinc y del plomo en una vía reabsortiva común en el túbulo renal (Victory W, 1987). Miller y cols. encontraron, que la administración de pequeñas dosis de plomo a ratas desde su nacimiento, inducía una disminución significativa de zinc en cerebro, hígado, riñón y fémur (Miller GD, 1984).

Una de las acciones mas conocidas del plomo es la inhibición de las enzimas zinc-dependientes, como la δ -acido-aminolevulínico sintetasa, clave en la síntesis del hem, y por tanto para el sistema microsomial hepático. Sin embargo no existen datos en cuanto a la relación plomo, metales pesados y hepatopatía, por lo que en este campo nos movemos en el terreno de la hipótesis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda o crónica por plomo, saturnismo, son bien conocidas. Sin embargo existe una evidencia cada vez mayor de que el aumento de la concentración de plomo en el organismo humano, por debajo de la necesaria para producir estas manifestaciones, se asocia a alteraciones de indudable importancia en salud pública, como son la hipertensión, desarrollo intelectual en los niños, o alteraciones subclínicas de la función renal.

Este problema queda incluido en un creciente interés por las posibles relaciones entre la exposición ambiental, cada vez mayor, a determinados metales pesados, y diversos problemas de salud. Una manifestación de este interés es una reciente directiva de la

Comunidad Europea a sus estados miembros, para que promuevan estudios sobre la relación entre el plomo y dichos problemas de salud.

La toxicidad aguda del plomo sobre el hígado está bien probada. Por el contrario la afectación hepática no suele describirse en los casos de exposición crónica. En estas circunstancias, las alteraciones hematológicas y renales dominan el cuadro, y la afectación hepática es más discutida.

No obstante a lo largo de la introducción se ha expuesto como el hígado es un órgano central en el metabolismo del plomo, por lo que fácilmente surge la hipótesis de su posible afectación en exposiciones crónicas a dicho metal. Pero es que además, el metabolismo del plomo presenta evidentes influencias sobre el de otros metales, y particularmente sobre algunos que como el selenio, y zinc juegan un papel significativo en la función de las células hepáticas, y de otros como el hierro y el cobre, que además de su función fisiológica, son factores patogénicos bien caracterizados en enfermedades hepáticas hereditarias, y probablemente adquiridas, cuando se encuentran en exceso.

Una de las principales funciones del hígado, es su capacidad detoxicante. En este sentido, el plomo, al interferir con las funciones mitocondriales, y bloquear diversos sistemas enzimáticos (alcohol-deshidrogenasa, superóxido-dismutasa, sistema P-450, etc), puede potenciar los efectos tóxicos de otras sustancias. Por esta

razón se puede postular que el plomo, incluso a concentraciones no consideradas habitualmente como tóxicas, sería capaz de favorecer la aparición de enfermedad hepática, en determinadas circunstancias, y especialmente con el consumo de alcohol, ya que ambos tóxicos comparten vías comunes de agresión celular.

Sim embargo existen pocos estudios realizados en humanos sobre una hipotética relación entre hepatopatía y plomo. Los aislados estudios existentes se refieren a la afectación hepática en el curso de intoxicación aguda, o en circunstancias de exposición crónica profesional (Bortoli A, 1986).

En nuestro conocimiento no existe ningún estudio donde se determine concentración de plomo en tejido hepático obtenido de biopsia, en grupos de pacientes con diversos tipos de hepatopatías. Tampoco conocemos estudios seriados y prospectivos donde se analicen aspectos del metabolismo del plomo en relación con la función hepática, en pacientes con hepatopatías crónicas. Los escasos datos existentes en este sentido provienen de series de necropsias con las evidentes limitaciones que esto supone, aparte de que existen indicios de que las concentraciones de metales pesados en tejido hepático obtenido de necropsias no reflejan los verdaderos valores, según se desprende de estudios realizados sobre otros metales (Iyengar GV, 1981). Sin embargo en cuanto al plomo no existen datos en este sentido.

Por todo lo anterior hemos diseñado este estudio cuyos objetivos han querido ser los siguientes:

En primer lugar conocer aspectos del metabolismo del plomo en pacientes con diversos tipos de hepatopatía crónica, tales como:

- a) La concentración hepática de este metal en los principales tipos de hepatopatias, analizando tejido hepático obtenido de biopsias.
- b) Las concentraciones sanguíneas de este metal y su relación con el depósito tisular hepático.
- c) La influencia que pudiese tener las alteraciones de la función hepática en dichas concentraciones, analizando también la influencia de otros parámetros como la función renal, y el estado de nutrición.
- d) La posible influencia de la concentración sanguínea de plomo sobre las de zinc, cobre e hierro, en estos pacientes.

En segundo lugar hemos querido comprobar si los datos obtenidos del estudio de necropsias se pueden superponer a los obtenidos con el análisis de la concentración de plomo en biopsias.

Finalmente hemos querido evaluar posibles indicios de que el plomo pudiese actuar como coadyuvante en el desarrollo de hepatopatía alcohólica.

MATERIAL Y METODOS

M A T E R I A L Y M E T O D O S

El estudio se realizó de forma prospectiva en el Hospital de Valme de Sevilla, y en el Centro de Toxicología de esta ciudad (donde se realizaron las determinaciones de metales pesados), desde enero de 1987 hasta julio de 1989, con la aprobación de la Comisión de Estudios Clínicos de dicho Hospital, y con la financiación de una Beca F.I.S.S. de 3 años de duración, nº 1565/87, 1062/88, y 923/89.

MATERIAL

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

En el diseño del estudio elaboramos un protocolo en el que se recogieron los siguientes datos:

A.- DATOS DE IDENTIFICACION: Se anotaron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de residencia, y tiempo que llevaban en ésta.

B.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS:

B.1. Datos sobre consumo de bebidas alcohólicas:

B.1.1. Clasificación bebedores/no bebedores: es interrogó sobre si consumían o no algún tipo de bebida alcohólica de manera habitual. En caso de al menos una ingesta al día se clasificaron dentro del apartado de "bebedores". Los pacientes que no referían tomar bebidas alcohólicas, o los que lo hacían de una manera ocasional (menos de una vez al día) se clasificaron como "no bebedores".

B.1.2. Duración, en años, de la ingesta de bebidas alcohólicas.

B.1.3 Tipo de bebida alcohólica: Se anotó el tipo de bebida, y la cantidad diaria consumida.

B.1.4. Cantidad de alcohol diaria: Se anotaron los gramos de alcohol ingeridos diariamente (GRS.ALCOHOL). Para su calculo se multiplicó la concentración en alcohol (CA) en volúmenes/100 de la(s) bebida(s) consumida(s) (Tabla V), por la cantidad consumida de esa bebida (CANTIDAD), y por 0.8 (peso específico del etanol):

$$\text{GRS.ALCOHOL} = \frac{\text{CA} \times \text{CANTIDAD} \times 0.8}{100}$$

En caso de variación en los últimos años, se tuvo en cuenta para este cálculo la cantidad consumida en los últimos seis meses.

B.1.5. Gramos de alcohol/día en el último mes: Si en los últimos meses el hábito había cambiado se especificó desde cuando, y en que cantidad, haciendo especial hincapié en la cantidad media de alcohol consumida en el mes último.

B.1.6. Dias sin ingesta de alcohol: Se anotó el número de dias que el paciente llevaba sin ingerir alcohol antes de ser incluido en el estudio.

B.2. Datos de exposición previa al plomo o de factores que pudiesen influir en el contenido de plomo en sangre y tejidos:

B.2.1. Datos sobre tabaquismo

TABLA V

CONCENTRACION DE ALCOHOL EN LAS DISTINTAS BEBIDAS
ALCOHOLICAS (VOLUMENES/100)*

- Cerveza de barril	4 vol %
- Cerveza embotellada	5 vol %
- Vinos tintos y blancos	12 vol %
- Licores: coñac	40 vol %
ginebra	
whisky	
anises	

* = promedio de las concentraciones declaradas en las marcas comerciales mas frecuentes en nuestro medio.

B.2.1.1. Clasificación fumadores/no fumadores:

Se interrogó sobre el hábito actual de fumar o no. En caso afirmativo se clasificaron como fumadores. En caso negativo se clasificaron como no fumadores, a excepción de los individuos que hubiesen abandonado este hábito menos de un mes antes de su inclusión en el estudio.

B.2.1.2. Años de tabaquismo: Se anotó en años la duración del hábito de fumar.

B.2.1.3. Número de cigarrillos consumidos diariamente.

B.2.2. Datos sobre exposición profesional al plomo:

Se preguntó sobre la profesión del paciente, interrogando específicamente (sobre todo si no referían una profesión fija) sobre aquellas actividades que potencialmente implican un contacto con ambientes de mayor contaminación con plomo, como empleados de gasolineras, mecánicos de coche, pintores, soldadores etc (Tabla X). En caso afirmativo se anotó en el apartado de "posible exposición previa al plomo".

B.2.3. Datos sobre posible exposición al plomo, a través de la alimentación: Se interrogó sobre aquellas manipulaciones a la hora de cocinar o almacenar alimentos, que pudiesen originar contaminación por plomo, especialmente utilizar vasijas

de barro vidriado, y conservar alimentos en recipientes de cerámica, sobre todo salazones con vinagre (aceitunas etc).

B.2.4. Datos sobre toxicomanía o abuso a otras drogas, especialmente via parenteral.

C.- DATOS CLINICOS:

C.1. Diagnóstico: Basándose en datos clínicos y anatomopatológicos los pacientes fueron clasificados en los grupos reseñados en la Tabla VI. Para el grupo de hepatopatías alcohólicas se utilizó la clasificación de Baptista A y cols, 1981. Los casos reseñados como normales corresponden a pacientes con histología hepática normal, especificandose sus diagnósticos clínicos finales.

C.2. Histología: Se anotaron la existencia de esteatosis, siderosis, infiltrado inflamatorio, y datos de hepatitis alcohólica. La siderosis se valoró en grados según clasificación de Sheuer PJ (1962).

C.3. Estado de Nutrición: En la valoración del estado de nutrición se midieron peso, talla, pliegue cutáneo, y perímetro del brazo. El perímetro del brazo se midió en el miembro superior izdo., si el paciente era diestro, o en el derecho en caso contrario. El sitio del brazo en que se midió dicho perímetro en cada paciente, resultaba de dividir por dos la distancia que existía entre las prominencias del olécranon en el codo, y del

acrómion en el hombro. El pliegue cutáneo se midió a idéntico nivel, en la parte posterior del brazo. Para la medición del pliegue cutáneo se utilizó un lipocalibrador de Harpenden.

C.4. Antecedente de Hipertensión Arterial: Se registraron como hipertensos aquellos pacientes que previamente habían sido diagnosticados de esta enfermedad.

C.5. Cifras de Tensión Arterial: Las cifras de tensión arterial consideradas fueron las más frecuentes (moda) de las tomadas durante la estancia hospitalaria del paciente.

C.6. Grado de Función Hepática en pacientes con Cirrosis Hepática: Los pacientes con cirrosis fueron clasificados según el grado de función hepática, utilizandose la clasificación de Child (Child CG, 1964).

Clasificación de Child			
Grupo	A	B	C
Bilirrubinemia (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina sérica (g/dl)	>3.5	3-3.5	<3
Ascitis	No	Control Fácil	Control Difícil
Encefalopatía	No	Grado I-II	III-IV
Estado de nutrición	Bueno	Aceptable	Malo

D.- DATOS ANALITICOS:

Las determinaciones analíticas generales efectuadas se recogen en la Tabla VII.

E. NIVELES DE PLOMO:

Se determinaron concentraciones de plomo en sangre de controles y pacientes, en tejido hepático de pacientes, en tejido hepático, cerebral, renal y pulmonar procedente de necropsias, en muestras de agua, y en muestras de bebidas alcoholicas.

PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

En el diseño del estudio se especificó como fecha de finalización, el haber obtenido los datos especificados en el protocolo en 100 pacientes consecutivos.

Desde enero de 1987 todos los pacientes a los que se les realizó biopsia hepática con fines diagnósticas, independientemente de su patología, se consideraron candidatos para su inclusión en el estudio. La fecha de inclusión fué la de la biopsia.

El único motivo de exclusión fue el no disponer de tejido hepático para determinar su contenido en plomo.

Los 100 pacientes estudiados pertenecían al área sanitaria del Hospital de Valme. Su edad media era de 53 ± 15 años con un rango entre 16 y 78. De ellos 74 fueron varones (edad media

52 ± 15, límites 16-78) y 26 mujeres (edad media 56 ± 14, límites 29-76). En la Tabla VI se especificaron los diagnósticos de estos pacientes.

MUESTRAS ESTUDIADAS:

Estudiamos la concentración de plomo en sangre, tejido hepático, agua y bebidas alcohólicas.

A.-SANGRE

A.1. Controles: Se estudio la concentración de plomo en sangre, en una muestra de la población general constituida por 100 personas sanas escogidas al azar. La edad media fue de 50 ± 16, con límites entre 18 y 75, 50 fueron varones y 50 hembras.

A.2. Pacientes: Se estudió la concentración de plomo en sangre en los 100 pacientes incluidos en el protocolo. Adicionalmente se estudiaron también las concentraciones sanguíneas de cobre y zinc.

B.-TEJIDO HEPATICO

B.1. Pacientes: Se estudió la concentración de plomo en el tejido hepático de las 100 biopsias correspondientes a los pacientes incluidos en el protocolo.

TABLA VI

DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS Y CLINICO DE LOS 100 PACIENTES
PERTENECIENTES AL PROTOCOLO DE BIOPSIAS

C I R R O S I S 45

CIRROSIS ALCOHOLICA: 27

CIRROSIS NO ALCOHOLICA: 18

CIRROSIS POR VIRUS B 6

CIRROSIS POSTNECROTICA (HBsAg -) 3

CIRROSIS CRIPTOGENETICA 7

CIRROSIS HEMOCROMATOSIS 2

H E P A T O P A T I A N O C I R R O T I C A 37

ALCOHOLICA 16

ESTEATO-FIBROSIS 13

HEPATITIS ALCOHOLICA 3

NO ALCOHOLICA 21

HEPATITIS CRONICA ACTIVA HBsAg + 1

HEPATITIS CRONICA ACTIVA HBsAg - 1

HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE,
LOBULILLAR, REACTIVA, (HBsAg -) 10

GRANULOMATOSIS 2

sarcoidosis (1)

f.o.d (1)

TABLA VI (cont.)

COLESTASIS CRONICA		2
colangitis esclerosante (1)		
idiopatica (1)		
ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA		5
<u>TUMORAL</u>10
METASTASIS ADENOCARCINOMA		4
LINFOMAS		5
Enf. de Hodgking	2	
Linfoma no Hodgkiniano	3	
LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA		1
<u>TEJIDO HEPATICO NORMAL</u>		8
adenocarcinoma de sigma*		1
Enf. de Hodgking*		1
policitemia*		1
brucelosis cronica*		1
sin diagnostico final		4

Se subrayan los principales grupos diagnosticos tenidos en cuenta para los estudios estadísticos.

* Se especifican los diagnosticos clinicos, cuando no coinciden con los histológicos.

B.2. Necropsias: Se estudiaron las concentraciones de plomo en tejido hepático procedente de 57 necropsias de 8 niños (3 varones y 5 hembras) y 49 adultos (33 varones y 16 hembras). La edad media de los adultos fue de 53 años (límites 28-90). Las necropsias de los niños pertenecían a fallecimientos en los primeros días de vida. En la Tabla VII se exponen los diagnósticos principales, así como el número de los que presentaban antecedentes de tabaquismo y de etilismo. Las autopsias se realizaron dentro de las 12 horas siguientes al éxitus, entre enero de 1987 y julio de 1989, en la Sección de Anatomía Patológica del Hospital de Valme. Adicionalmente se determinaron las concentraciones de plomo en cerebro (salvo prohibición explícita para explorar cráneo), riñón, y pulmón. También se determinaron concentraciones de cobre y zinc, en estos órganos.

C.- MUESTRAS DE AGUA

C.1. Pacientes: Se estudió el contenido de plomo en 54 muestras de agua recogidas en los domicilios de los pacientes. Adicionalmente se determinaron también concentraciones de cobre y zinc.

C.2. Población general: Se estudió la concentración de plomo en 75 muestras de agua, recogidas de manera aleatoria en domicilios de poblaciones del área sanitaria.

TABLA VII

CARACTERISTICAS PRINCIPALES EN EL GRUPO
DE LAS NECROPSIAS

	Adultos	Niños	Total
SEXO			
- Varones	33	3	36
- Hembras	16	5	21
	49	8	57
EDAD MEDIA			
	69 ± 13 años	1.4 ± 1 días	
TABAQUISMO			
- Fumadores	20	-	
- No fumadores	29	-	
ETILISMO			
- Sí	32	-	
- No	17	-	
HEPATOPATIA CRONICA			
- Cirrosis Hep.	11*	0	11
- Otras	17	0	17
HIGADO NORMAL	21	8	29

* = Todas de origen alcohólico

D.-MUESTRAS DE BEBIDAS ALCOHOLICAS

Se de terminó la concentración de plomo en 141 muestras de bebidas alcohólicas. La recogida de las muestras serealizó adquiriendo directamente las bebidas en los bares y establecimientos mas frecuentados de las distintas poblaciones.

M E T O D O

A.-RECOGIDA DE MUESTRAS

A.1. Tejido hepático de biopsias: Se realizaron laparoscopias con biopsia hepática, o biopsias hepáticas a ciegas, siguiendo la técnica habitual, y con especial cuidado para evitar posible contaminación con polvo o metales. Para la obtención de la biopsia se utilizaron siempre agujas de "Tru-Cut" desechables, (Tru-Cut 146a 15-2 cms, 20 mm espécimen, Travenol Laboratories Inc.).

Una vez realizada la biopsia se inspeccionaba el tamaño de la muestra obtenida, valorándose si había material suficiente para poder separar un pequeño trozo sin que se mermase el rendimiento diagnóstico de la muestra. Si se estimaba que era posible, se

cortaba un pequeño trozo, aproximadamente el 25-30 % de la longitud del cilindro de biopsia, sobre la misma aguja de Tru-Cut, con una hoja de bisturí desechable de acero al carbón esterilizada con rayos- Γ ("Lance Blades", nº 11, Sheffield England). Una vez cortado, con la punta de la misma hoja de bisturí, se recogía el material y se depositaba en un tubo identificado con el número de protocolo del paciente donde, para su almacén y transporte.

Si se estimaba que debido al tamaño de la biopsia obtenida, su división para analizar en una parte el contenido en plomo, le restaba posibilidades diagnósticas, se enviaba íntegramente, por razones éticas, a la Sección de Anatomía Patológica.

A.2. Tejidos de necropsias: Los tejidos se obtuvieron durante la realización de necropsias clínicas. Los instrumentos de disección utilizados eran de acero inoxidable no desechable y tras su limpieza fueron enjuagados en agua bidestilada desmineralizada (Milli Q) y posteriormente esterilizados. Las muestras de hígado se recogieron del lóbulo derecho, zona medial subcapsular, cortando un pequeño cubo de aproximadamente 1-2 grs.

A.3. Sangre: Tras limpiar y desinfectar previamente la piel con alcohol bidestilado se extraían 10 cc de sangre para la determinación del plomo, utilizándose siempre el mismo tipo de jeringas de polietileno y agujas de polietileno y acero inoxidable, desechables (Jeringas B-R Discardit II de Becton Dickinson, Agujas Luer de Becton Dickinson). La sangre se obtuvo inmediatamente

después de realizar la biopsia hepática y se mantuvo anticoagulada en un tubo de polietileno conteniendo EDTA-Calcico.

A.4. Agua: Se pidió a los familiares, o al propio paciente, que trajesen una muestra del agua que normalmente se consumía en su domicilio, y del grifo mas usado para obtenerla. Para ello se les proporcionó un bote de polietileno cerrado y protegido herméticamente con celofán. Se les instruyó para que recogiesen el agua en la primera hora de la mañana, cuando aún no se hubiese utilizado el grifo. Antes de recoger la muestra debían dejar correr el agua en un volumen aproximadamente equivalente a un vaso (unos 200 cc). Se insistió en que el bote se mantuviese abierto el mínimo tiempo posible. Estas muestras se identificaron con el número de protocolo del paciente.

De manera similar se recogió el agua en el domicilio de los controles.

B.-TRANSPORTE DE MUESTRAS:

Tanto para el almacenaje y transporte de la sangre, como de los tejidos de biopsia y necropsia, del agua, y de las bebidas alcohólicas (salvo las que venían en su recipiente original) se utilizaron tubos y botes de polietileno exentos de metales pesados. Para ello se mantuvieron previamente durante 24 horas en una

solución de ácido nítrico al 1 %, siendo enjuagados posteriormente con agua bidestilada desmineralizada. Tras esto se cerraron herméticamente y se enviaron a esterilizar. Hasta el momento de su uso estaban protegidos adicionalmente con una funda hermética de celofán.

A los tubos para el transporte de sangre se les añadió EDTA-Calcico, como anticoagulante. Para ello se utilizaron pipetas de polietileno que habían seguido el proceso descrito para los botes.

C.-CONSERVACION DE MUESTRAS

Las muestras de agua y bebidas alcohólicas se conservaron a temperatura ambiente.

Las muestras de sangre y biopsia hepática se conservaron a 4 °C, hasta su análisis, al día siguiente de su obtención.

Las muestras de material de necropsia se conservaron congeladas a -40 °C, hasta el momento de su análisis.

D.-DETERMINACION DEL PLOMO

Todas las determinaciones de plomo (así como las de cobre y zinc), fueron realizadas en el Instituto Nacional de Toxicología de Sevilla.

Las concentraciones de plomo en vinos, agua, sangre

tejido hepático y otros tejidos, se determinaron mediante técnica de Espectrofotometria de Absorción Atómica Electrotérmica.

D.1. Estándares y soluciones empleadas:

- Solución madre de plomo: Se preparó por disolución de la sal nitrato de plomo (Merck) en ácido nítrico al 1% (v/v) para obtener 1000 mg/l.
- Estándares de trabajo: A partir de la solución madre de plomo por diluciones en serie con agua ultrapura Milli-Q (Millipore)
- Modificadores de matriz: Se utilizó fosfato amónico dihidrógeno (Merck) previamente purificado con Pirrolidín ditiocarbamatoamónico/cloroformo.
- Tritón X-100 (Sigma): La solución de trabajo fué preparada por dilución con agua ultrapura Milli-Q en proporción 1^{0/00} (p/v)
- Estándares de referencia:
 - . Hígado bovino NBS (National Boureau Standar - 1577a USA) con valores certificados para metales pesados.
 - . Soluciones estandar de sangre suministradas por el Servicio Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo

en su Programa de Control de Calidad Interlaboratorio

- Reactivos:

- . Acido Nítrico: Calidad AristarR (BDH)
- . Agua Ultrapura Milli-Q (Millipore)
- . Fosfato Amónico Dihidrógeno (Merck)
- . Pirrolidín ditiocarbamato amónico (Merck)
- . Cloroformo calidad suprapur (Merck)
- . Tritón X-100 (Sigma)

D.2. Estudios para descartar contaminación

Para descartar una posible contaminación por plomo en las muestras, a partir de los materiales utilizados para su obtención, se realizaron determinaciones de plomo en 5 unidades, escogidas al azar a lo largo del estudio, de cada uno de los utensilios utilizados (aguja de biopsia, bisturí, jeringas y agujas). Para ello se dejaron durante 24 horas en una solución de ácido nítrico al 1 %, (v/v) comprobándose que no desprendían plomo. El material de laboratorio fué igualmente dejado durante 24 horas en solución de ácido nítrico al 1% (v/v) y posteriormente fué enjuagado con agua ultrapura, y secado a 105 °C en estufa protegida.

D.3. Preparación de muestras

D.3.1.Sangre: Las muestras de sangre fueron diluidas 10 veces (1/10) con Tritón X al 1^{0/0} (p/v) antes de las determinaciones.

D.3.2.Hígado y otros tejidos: Las muestras de tejido se secaron durante una noche a 105 °C. Dado el pequeño tamaño de las muestras (unos 15 mgrs de media) se procedió a su total disolución colocándolos en viales que contenían 1 ml de ácido nítrico, donde permanecían una noche. Posteriormente se diluyeron con agua ultrapura hasta 2 ml.

D.3.3.Bebidas alcohólicas: Los vinos más ricos en hidratos de carbono fueron digeridos según el método de Ough (Ough CS, 1982). El resto fueron diluidos a 1:3 con agua ultrapura.

Cuando las muestras requerían digestión, los patrones se sometieron al mismo tratamiento, en los demás casos se prepararon con un contenido alcohólico y de hidratos de carbono similar a las muestras (Slavin W, 1965; Strunk DH, 1967; Frey SW, 1969).

D.3.4.Agua: Las muestras de agua se determinaron directamente.

D.4.Análisis

Las determinaciones se realizaron mediante técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica Electrotérmica. Se empleó

un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1100-B equipado con Horno de Grafito HGA-500, inyector automático AS-50 y lámpara de deuterio como corrector de fondo. El programa del horno de grafito se describe en la TABLA VIII, así como los parámetros instrumentales.

El método utilizado fué el de modificación de matriz con fosfato amónico dihidrógeno inyectando 0.2 mg en cada determinación. Las determinaciones se hicieron por duplicado.

Los resultados de las muestras se obtuvieron:

- Sangre: Interpolando en curvas de cuatro puntos

TABLA VIII

DETERMINACION DE PLOMO.

PROGRAMA HGA Y PARAMETROS INSTRUMENTALES

PARAMETROS INSTRUMENTALES

Longitud de onda: 283.3 NM

Fuente: L.C.H.

Tubo de grafito: Pirolítico

Modificador de matriz: 500 µg $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$

Volumen de muestra: 10 µl

Volumen alternativo: 10 µl

Corrector de fondo: Deuterio

TABLA VIII (cont)

DETERMINACION DE PLOMO.

PROGRAMA HGA Y PARAMETROS INSTRUMENTALES

PROGRAMA HGA

Paso	1	2	3	4	5	6	7
Temperatura(°C)	90	130	900	900	1800	2650	20
Rampa (S)	1	15	20	1	1	1	1
Isoterma (S)	15	15	30	4	3	5	9
Lectura					x		
Flujo de gas				0	0		

obtenidas con los estandares de sangre ya referidos.

- Hígado y otros tejidos: Comparando con el estandar de referencia de hígado bovino de la NBS preparado con digestión húmeda con ácidos minerales fuertes en reactores a presión y posterior dilución en volumen conocido.

- Bebidas alcohólicas: Interpolando en curvas de cuatro puntos obtenidas con patrones tratados de igual forma que las muestras.

- Aguas: Interpolando en curvas de cuatro puntos obtenidas con patrones acuosos.

Además, en cada caso, se ha utilizado el método de adiciones para comparar los resultados en cuanto a precisión y exactitud.

D.5. Controles de calidad

Dada la necesidad actual de conseguir determinaciones exactas y homogéneas con otros laboratorios nacionales e internacionales, el Instituto Nacional de Toxicología de Sevilla está incluido en un programa nacional y de la CEE, de control de calidad interlaboratorio. Asimismo y con respecto a controles intralaboratorio se dispones de materiales de referencia con valores certificados para metales.

Los estándares de referencia para la sangre fueron suministrados por el Programa de Control de Calidad del Plomo del Servicio Nacional de Toxicología y Seguridad del Trabajo, en el cual participan otros 35 laboratorios. Para las biopsias hepáticas se utilizó como estandar de referencia, hígado bovino (NBS - National Boureau Standar- 1577 a USA) con cantidades certificadas de su contenido en metales pesados.

En la TABLA IX se exponen los resultados de estos controles de calidad.

E.-OTRAS DETERMINACIONES ANALITICAS

Una vez obtenido un fragmento de biopsia hepática para el análisis de plomo, se consideró al paciente incluido en el protocolo, realizándose en los días siguientes las determinaciones analíticas que se exponen en la TABLA X.

Las técnicas empleadas en estas determinaciones se exponen a continuación:

- Bioquímica general: Las determinaciones que siguen fueron realizadas de manera automatizada en un aparato "Hitachi 717":

Urea

TABLA IX
 DETERMINACION DEL PLOMO. CONTROLES DE
 CALIDAD CON MUESTRAS ESTANDAR

SANGRE

MUESTRA (*)	ADICIONES ESTANDAR	CALIBRACION ACUOSA	VALOR REFERENCIA
M-104	25.7 ± 2.3	24.9 ± 4.1	25.6 ± 4.1
M-105	63.9 ± 2.0	62.7 ± 2.6	63.4 ± 8.5
M-106	43.4 ± 1.9	43.0 ± 3.0	43.5 ± 5.9
J-151	26.0 ± 1.8	26.0 ± 3.1	26.2 ± 5.0
J-152	45.9 ± 2.1	45.5 ± 3.5	45.8 ± 6.8
J-153	59.0 ± 2.0	58.7 ± 2.5	59.1 ± 6.2
N-163	31.7 ± 1.8	31.3 ± 4.1	31.8 ± 4.4
N-164	33.8 ± 1.9	35.4 ± 3.0	35.6 ± 3.9
N-165	66.3 ± 1.5	66.0 ± 2.1	66.3 ± 7.6

* plomo en sangre en µg/l
 se realizaron 5 determinaciones por muestra.
 el valor de referencia corresponde al valor diana obtenido
 por 35 laboratorios.

.....

HIGADO

PATRON (NBS) (*) REFERENCIA	ADICIONES ESTANDAR	CALIBRACION ACUOSA	VALOR
1577 a	0.133 ± 0.05	0.137 ± 0.06	0.135 ± 0.05

* Plomo en Hígado en µg/g de tejido seco
 Se realizaron 50 determinaciones.

TABLA X

DETERMINACIONES ANALITICAS GENERALES
REALIZADAS A LOS PACIENTES

Sideremia

Hematies, Hcto, Hb, Leucoc, VCM,

Plaquetas, Tiempo de Protrombina.

Urea, Creatinina, Ac. Urico, Calcio, Fosforo

Bilirrubina total, Bili. Directa, B. Indirec.

GOT, GPT, FA, GGT, Colinesterasa,

Proteinas tot., Albumina, Proteinograma.

IgG, IgA, IgM,

HBsAg.

Alfafetoproteina, Ceruloplasmina

Creatinina
Acido Urico
Fosforo
Calcio
Bilirrubina, total, directa, indirecta
GOT
GPT
Fosfatasa Alcalina
Gamma-Glutamil-Transpeptidasa
Colinesterasa

- Proteínograma: Se realizó por electroforesis según técnica habitual.

- Inmunoglobulinas: Se cuantificaron IgG, IgA, e IgM, por nefelometria, en un nefelómetro Behring.

- Alfa-feto-proteína: Se realizó mediante técnica Delfia, con aparato de la casa LKB-Wallac (IFMA)

- Sideremia: Se determinó automáticamente por FPIA ("Fluorescent Polarization Immunoassay"), en un aparato "TDX Analyzer" de Abbot.

- Hemograma: Se realizó automáticamente en un analizador "Coulter-S-plus".

- Tiempo de Protrombina: Se determinó automáticamente en un "Coagulómetro" modelo MLA-Electra 700

- Ceruloplasmina: Se realizó por nefelometría en un nefelómetro Behring.

- HBsAg: Su determinación se hizo por Enzimoimmunoanálisis con "kit" de los laboratorios Abott.

E.-ESTUDIOS ESTADISTICOS

E.1. Para las diferencias entre grupos se utilizaron los siguientes test estadísticos, para muestras no paramétricas:

- Test de Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes, con datos numéricos no apareados.

- Test de Kruskal-Wallis para análisis de la varianza.

E.2. Coeficientes de correlación simple, correlaciones múltiples, y correlaciones múltiples escalonadas, para relaciones entre variables numéricas.

Estos estudios estadísticos se realizaron en la sección

de informática y estadística del Hospital de Valme, utilizando paquetes informáticos estadísticos SPSS y Statgraf.

RESULTADOS

E X P O S I C I O N D E R E S U L T A D O S

A. GRUPO CONTROL Y GRUPO DE PACIENTES

A.A. EXPOSICION DE RESULTADOS EN EL CONJUNTO DE LOS PACIENTES, Y GRUPO CONTROL

A.A.1. CARACTERISTICAS GENERALES

En la TABLA XI se exponen el número de individuos, edad y sexo, tanto del grupo control, como del grupo de pacientes, con sus correspondientes subgrupos de bebedores/no bebedores y fumadores/no fumadores según los criterios ya expuestos. Como se observa de los 65 "bebedores", 60 eran varones, y 5 hembras. Entre los 48 fumadores todos eran varones. A destacar (Figuras 3 y 4) que de los 48 fumadores solamente 4 no pertenecían al grupo de bebedores, y

Figura 3
DATOS SOBRE TABAQUISMO Y ETILISMO
EN EL GRUPO GENERAL DE PACIENTES

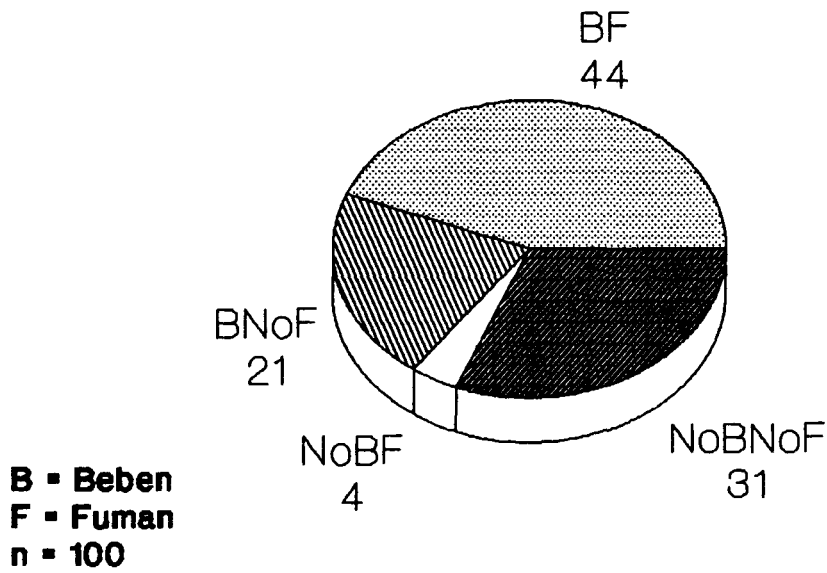
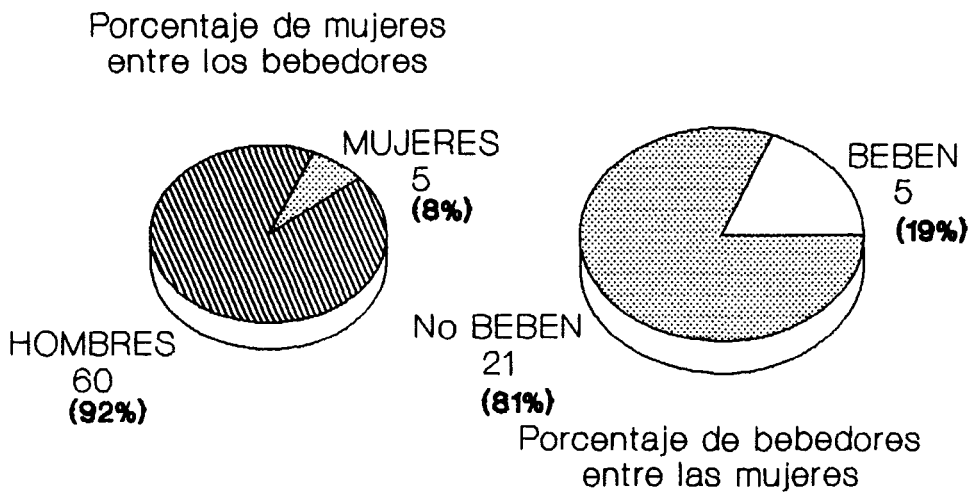


Figura 4
TABAQUISMO Y ETILISMO EN
PACIENTES DE SEXO FEMENINO



Bebedores n = 65
Mujeres n = 26

que de las 26 mujeres, 21 no fumaban ni bebían.

La TABLA XII muestra las características generales (número de pacientes, edad y sexo) de los subgrupos diagnósticos en el grupo de los pacientes.

A.A.2.PLOMO EN SANGRE

A.A.2.1.Controles

En la TABLA XIII se exponen los niveles de plomo en el grupo control, y en el grupo de pacientes y sus correspondientes subgrupos. La plumbemia media en los 100 individuos del grupo control fue de $175 \pm 87 \mu\text{g/l}$, con límites entre 80 y $290 \mu\text{g/l}$. En los varones fue de $181 \pm 72 \mu\text{g/l}$, y en las hembras de $170 \pm 73 \mu\text{g/l}$.

A.A.2.2.Pacientes

Como observamos en la misma tabla, en el grupo de pacientes, considerado en conjunto, la plumbemia fue de $208 \pm 97 \mu\text{g/l}$, con límites entre 44 y $580 \mu\text{g/l}$. Sin embargo este dato fue diferente en ambos sexos: en los varones la plumbemia fue de $222 \pm 90 \mu\text{g/l}$, y en las hembras de $169 \pm 107 \mu\text{g/l}$.

Entre los pacientes, el grupo de los bebedores habituales

tenía una plumbemia media de $229 \pm 89 \mu\text{g/l}$, y el de los no bebedores de $168 \pm 99 \mu\text{g/l}$. En los fumadores el nivel sanguíneo de plomo fué muy parecido al de los bebedores con $229 \pm 96 \mu\text{g/l}$, siendo de $188 \pm 94 \mu\text{g/l}$ en los no fumadores (Figura 5).

En la TABLA XV se exponen los niveles de plomo en sangre, en los distintos grupos diagnósticos. Como se puede observar varían significativamente en los dos principales grupos, cirrosis hepática y hepatopatía crónica no cirrótica, según el subgrupo etiológico siendo mas altos en la etiología alcohólica (Figura 6). Como se observa en la TABLA XX la plumbemia en el conjunto de hepatopatías alcohólicas fue de $231 \pm 68 \mu\text{g/l}$, frente a $193 \pm 112 \mu\text{g/l}$ de las hepatopatías no alcohólicas (incluidos los 10 pacientes con hígado tumoral)

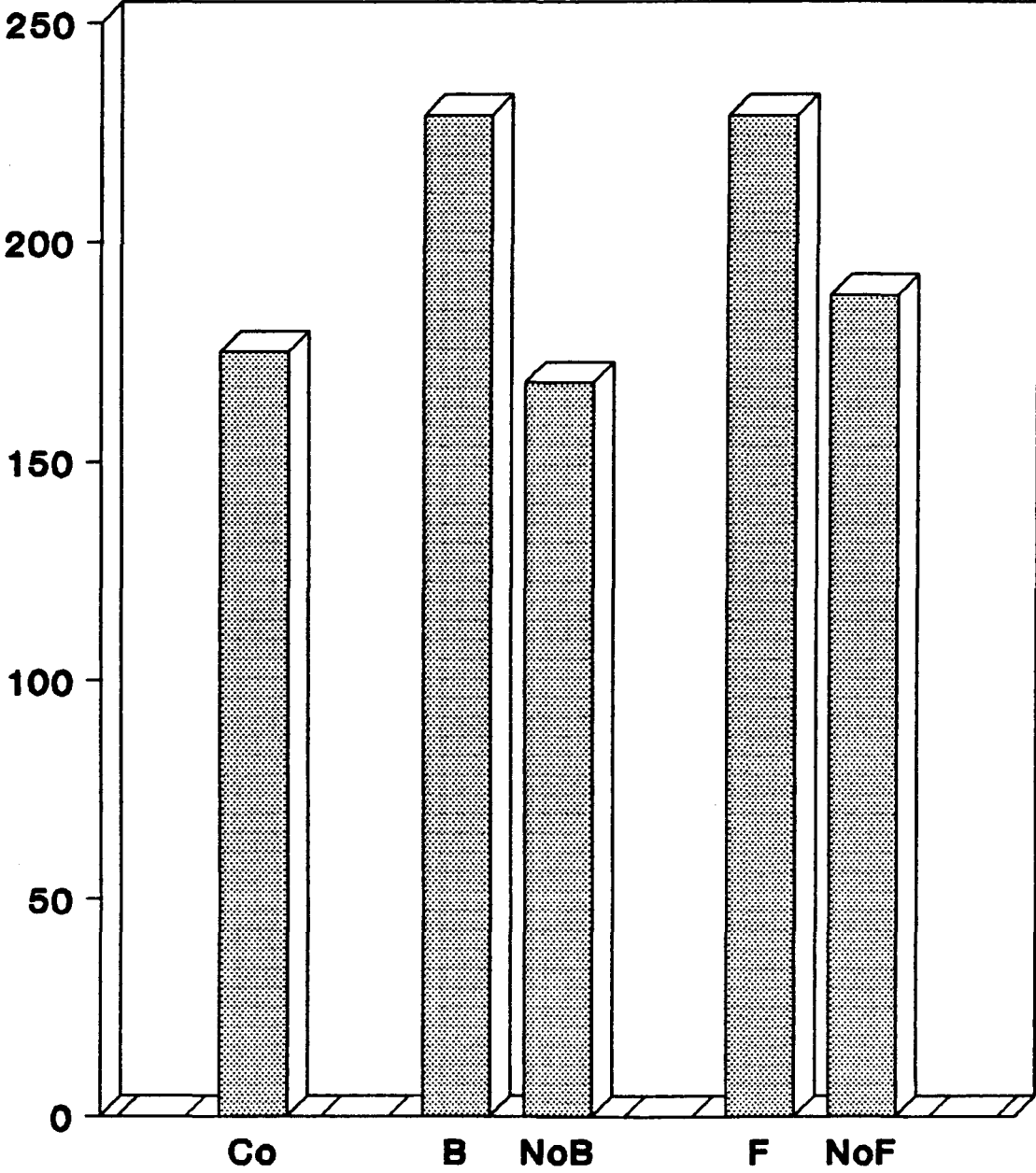
A.A.2.3.Comparación controles/pacientes

Existía una diferencia estadísticamente significativa (TABLA XVII) entre la plumbemia en el grupo de pacientes y en el grupo control ($p < 0.01$). Esta diferencia se hacía mas significativa al comparar el grupo de pacientes varones, con el grupo de controles varones ($p < 0.001$), y desaparecía al comparar los grupos de hembras. Como se observa en esta tabla y la siguiente (TABLA XVIII) al comparar los distintos subgrupos de pacientes con el grupo control, mostraban una diferencia significativa el grupo de bebedores ($p < 0.0005$), las cirrosis alcohólicas ($p < 0.01$) las hepatopatías alcohólicas no cirrótica ($p < 0.001$), y los fumadores

Figura 5
PLOMO EN SANGRE

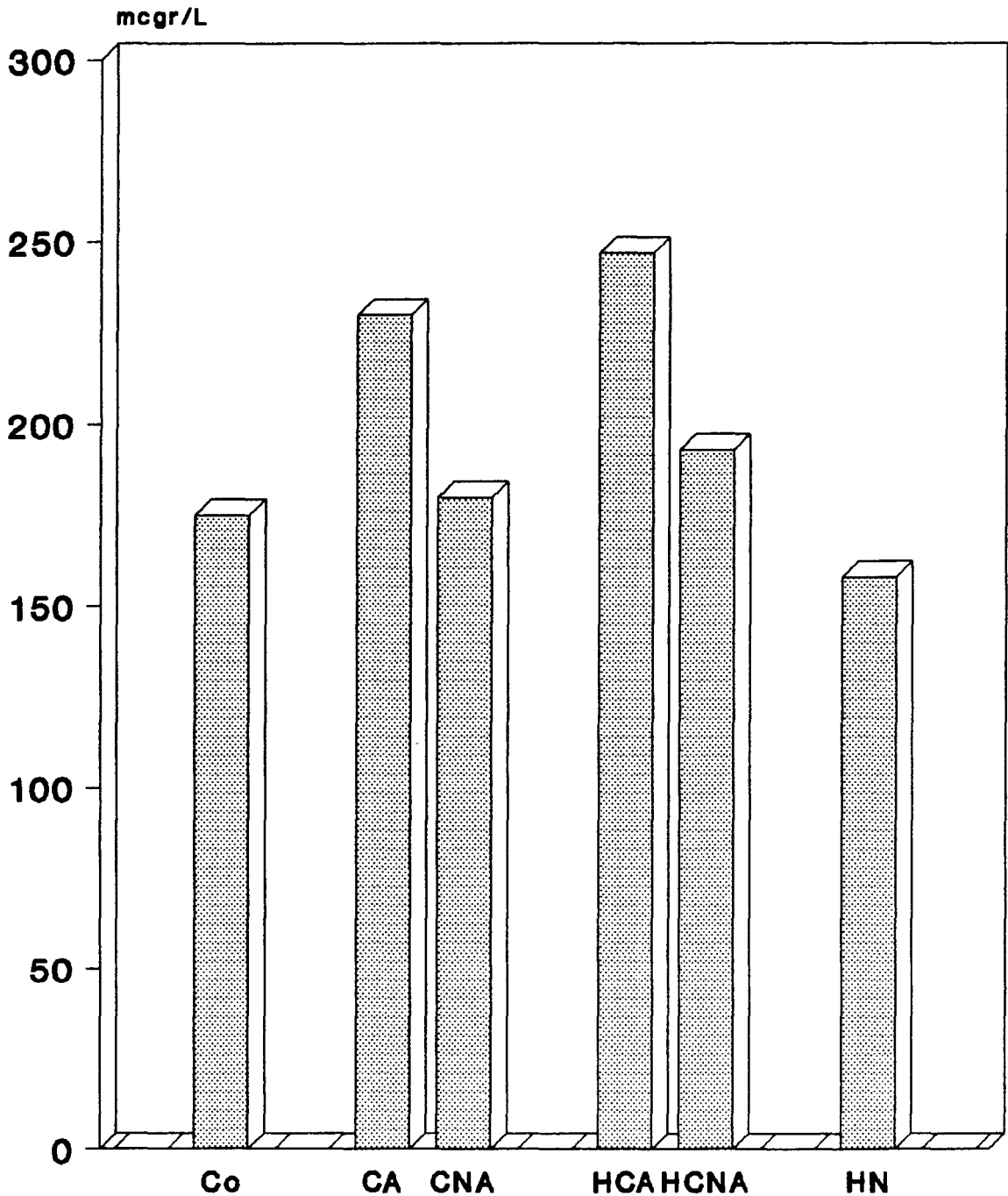
GRUPO CONTROL, GRUPOS DE PACIENTES SEGUN HABITO DE BEBER O FUMAR

mcgr/L



C - Controles; B - Bebedores
F - Fumadores

Figura 6
PLOMO EN SANGRE
GRUPO CONTROL, GRUPOS DIAGNOSTICOS: CIRROSIS, HEPATOPATIAS
CRONICAS NO CIRROTICAS, HIGADO NORMAL



Co = Controles; CA = Cirrosis Alcohólica; CNA = Cirrosis No Alcohólica; HCA = Hepatopatía Crónica No Cirrótica Alcohólica; HCNA = Hepatopatía Crónica No Cirrótica No Alcohólica; HN = Hígado Normal

(p 0.001), mientras que no se observaba diferencia en los demás grupos.

A.A.3.PLOMO EN HIGADO

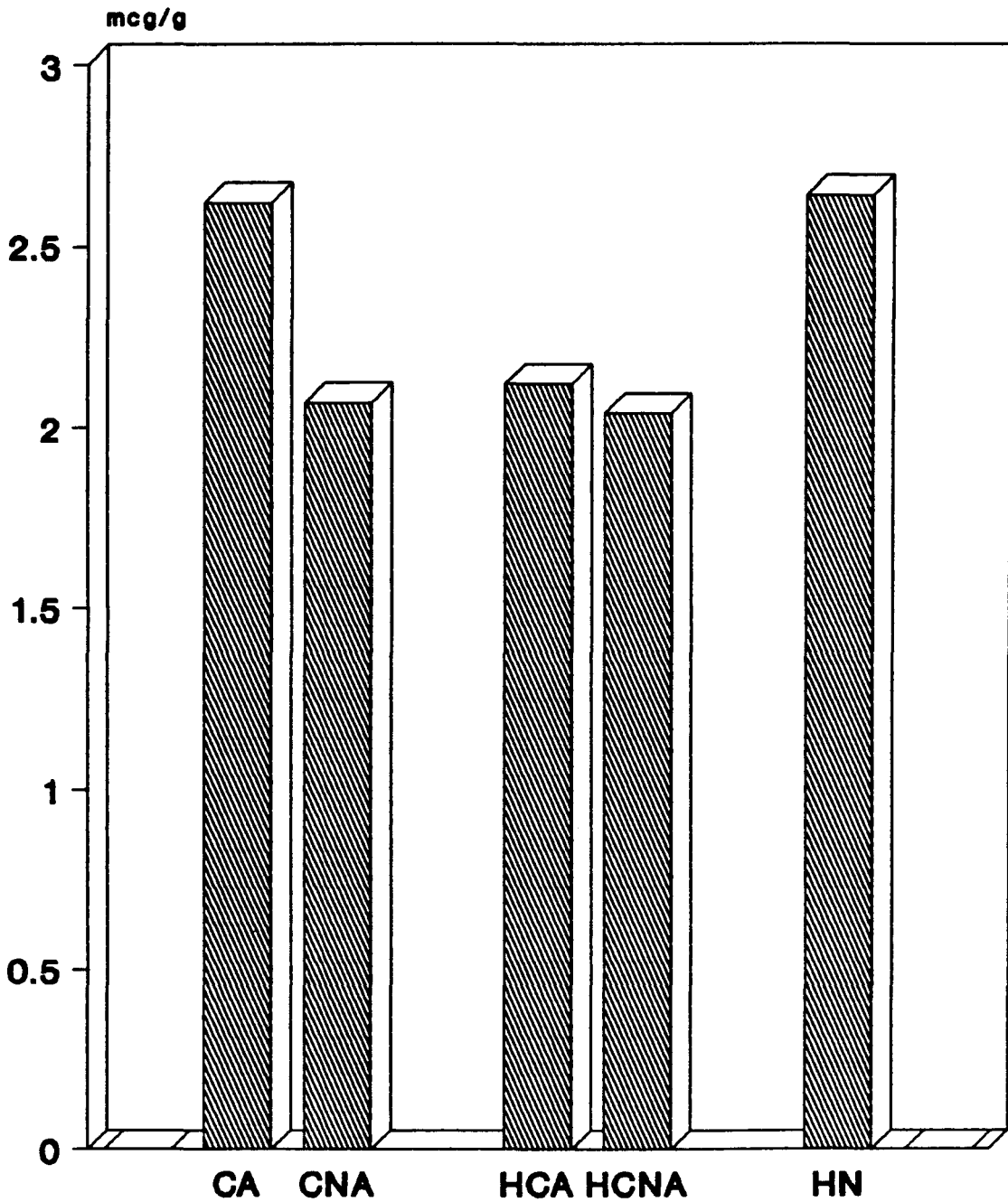
A.A.3.1.Pacientes

En las TABLAS XIII y XV se exponen las concentraciones de plomo en tejido hepático, en el grupo de pacientes y sus diferentes subgrupos.

En los 100 pacientes considerados en conjunto, el nivel medio de plomo en hígado fue de $2.33 \pm 1.42 \mu\text{g/g}$ de tejido seco (ts.), con límites entre 0.35 y 6.23 $\mu\text{g/g}$ ts..

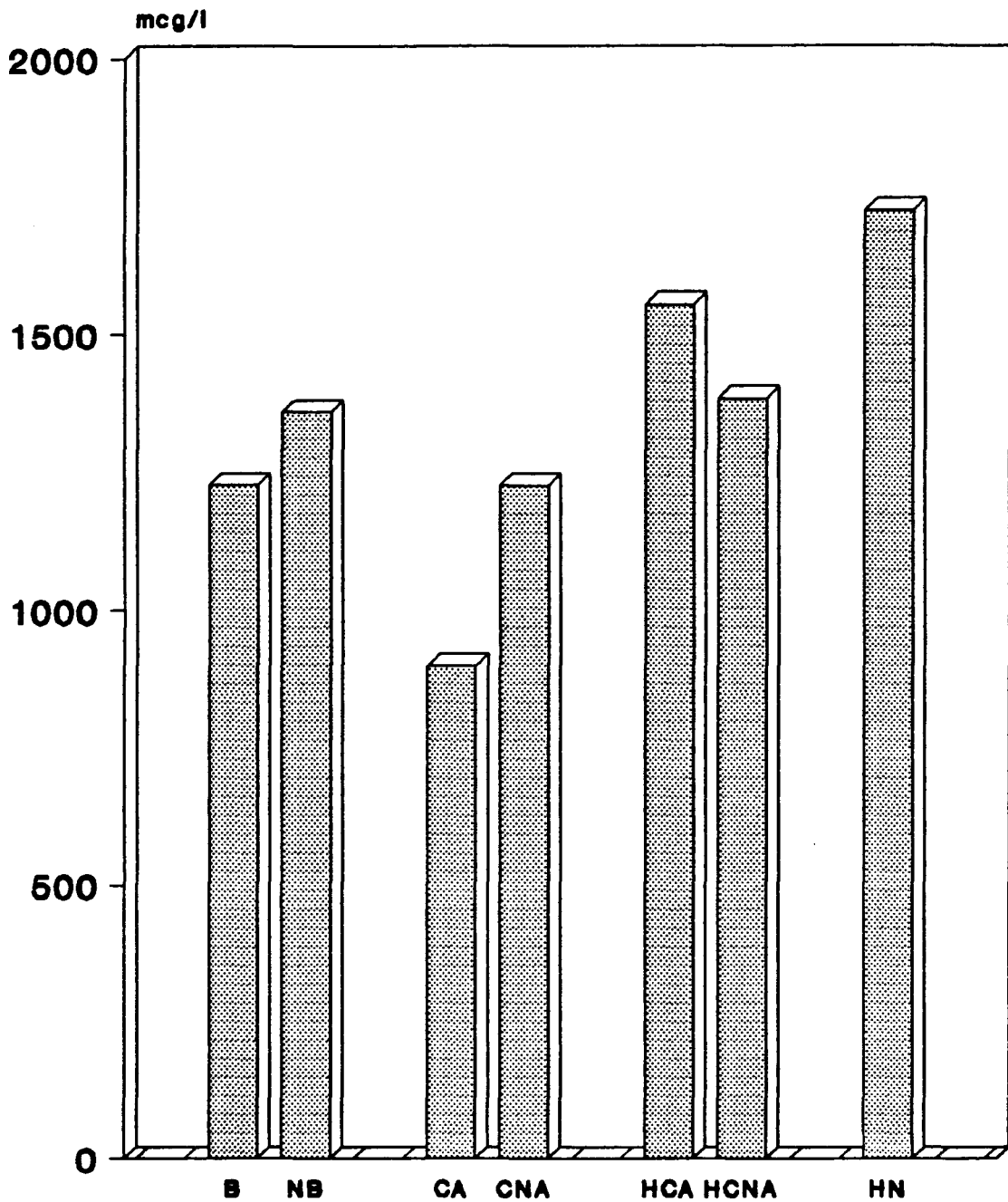
La concentración hepática de plomo fué mayor en las hepatopatías de origen alcohólico si se comparaban con las correspondientes de etiología no alcohólica (cirrosis: alcohólica $2.62 \pm 1.48 \mu\text{g/g}$ ts., no alcohólica $2.07 \pm 1.14 \mu\text{g/g}$ ts.; hepatopatía crónica no cirrótica: alcohólica $2.12 \pm 1.43 \mu\text{g/g}$ ts., no alcohólica $2.04 \pm 1.46 \mu\text{g/g}$ ts.). En el grupo de 8 pacientes con histología hepática normal la concentración de plomo en hígado fue de $2.64 \pm 1.63 \mu\text{g/g}$ ts.(Figura 7). Los niveles de plomo en hígado fueron muy similares en el grupo de bebedores y en el de no bebedores, contrastando con lo que ocurría con el plomo en sangre (Figura 8).

Figura 7
PLOMO EN HIGADO
GRUPOS DIAGNOSTICOS: CIRROSIS, HEPATOPATIAS CRONICAS NO CIRROTICAS, HIGADO NORMAL



CA - Cirrosis Alcohólica; CNA - Cirrosis No Alcohólica
HCA - Hepatopatía Crónica No Cirrótica Alcohólica
HCNA - Hepatopatía Crónica No Cirrótica No Alcohólica
HN - Hígado Normal

Figura 8
ZINC EN SANGRE
EN DIFERENTES GRUPOS SEGUN HABITO ETILICO, Y DIAGNOSTICOS



B - Bebedores; NB - No Bebedores; CA - Cirrosis Alcohólica
CNA - Cirrosis No Alcohólica; HCA - Hepatopatía Crónica No
Cirrótica Alcohólica; HCNA - Hepatopatía Crónica No Cirrótica
No Alcohólica; HN - Hígado Normal

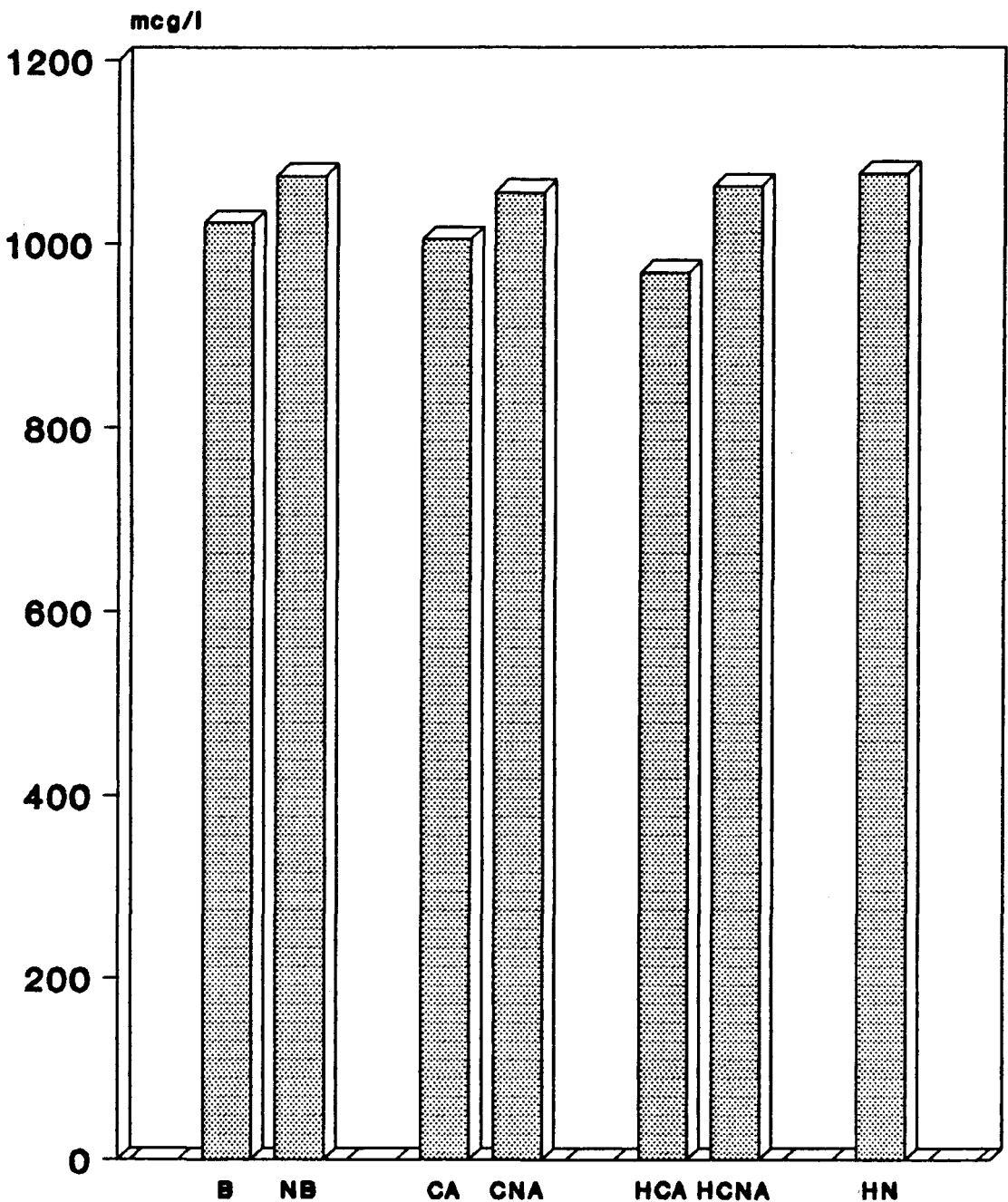
A.A.4. OTROS METALES, COBRE, ZINC, HIERRO, EN EL GRUPO DE
PACIENTES.

En las TABLAS XIV Y XVI se exponen las concentraciones de cobre, zinc e hierro en sangre, en el grupo de pacientes y sus diferentes subgrupos. La concentración media de zinc en sangre, en el grupo general de pacientes, fue de $1278 \pm 797 \mu\text{g/l}$. En los 8 pacientes con hígado normal el zinc sanguíneo fué de $1725 \pm 959 \mu\text{g/l}$. Se observaron cifras menores en las cirrosis hepáticas, y particularmente la alcohólica, cuya concentración plasmática de zinc fué de $899 \pm 414 \mu\text{g/l}$. El grupo de bebedores presentó concentraciones algo mas bajos ($1227 \pm 832 \mu\text{g/l}$) que los no bebedores ($1359 \pm 741 \mu\text{g/l}$).

Los niveles sanguíneos de cobre oscilaron poco, como se observa en las TABLAS XIV y XVI y Figura 9. En el grupo general de los pacientes la cupremia fué de $1042 \pm 236 \mu\text{g/l}$. En los bebedores la concentración fué menor que en los no bebedores, con $1023 \pm 222 \mu\text{g/l}$ en los primeros, y $1074 \pm 258 \mu\text{g/l}$ en los segundos. Las cifras mas bajas se dieron en las hepatopatías de origen alcohólico, siendo en la cirrosis de este origen de $1005 \pm 250 \mu\text{g/l}$, y en las hepatopatías alcohólicas crónicas no cirróticas de $969 \pm 200 \mu\text{g/l}$).

La cifra de hierro en el conjunto de los pacientes fué de $106 \pm 54 \mu\text{g/dl}$. No se observaron variaciones significativas en los diferentes subgrupos, aunque las sideremias tendían a ser levemente

Figura 9
COBRE EN SANGRE
EN DIFERENTES GRUPOS SEGUN HABITO ETILICO, Y DIAGNOSTICOS



B - Bebedores; NB - No Bebedores; CA - Cirrosis Alcohólica
CNA - Cirrosis No Alcohólica; HCA - Hepatopatía Crónica No
Cirrótica Alcohólica; HCNA - Hepatopatía Crónica No Cirrótica
No Alcohólica; HN - Hígado Normal

mayores en las hepatopatías cirróticas que en las no cirróticas, y en las alcohólicas con respecto a las no alcohólicas (TABLAS XX a XXIII ambas inclusive).

A N A L I S I S D E L O S R E S U L T A D O S

A.B.ANALISIS EN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS DE PACIENTES

A.B.1.BEBEDORES/NO BEBEDORES

En la TABLA XIX se exponen las diferencias entre el grupo de pacientes bebedores, y los no bebedores. Como se observa la diferencia en las respectivas plumbemias fué muy significativa con p de 0.0007. Por el contrario la concentración de plomo en hígado fué muy similar en ambos grupos y no mostró diferencia significativa. En sentido inverso al plomo, la concentración de zinc en sangre fué menor en el grupo de bebedores, con p significativa de 0.03. El cobre fué también levemente menor en el grupo de bebedores, aunque sin mostrar diferencia estadísticamente significativa.

A.B.2.HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS/NO ALCOHOLICAS

En la TABLA XX se compara el grupo de hepatopatías alcohólicas, consideradas en conjunto, y las no alcohólicas, incluyendo en

éstas los 10 pacientes con hígado tumoral. La concentración de plomo en sangre fué mayor en las hepatopatías alcohólicas con una diferencia significativa ($p = 0.0003$). El plomo en hígado también fue mayor en el grupo de hepatopatías alcohólicas, aunque sin significación estadística ($p = 0.1$). El zinc y el cobre mostraron menores concentraciones sanguíneas en las hepatopatías alcohólicas, con p significativa en el caso del zinc (0.01) y no significativa (aunque de 0.09) en el cobre.

En las TABLAS XXI(a y b) se especifican las diferencias en los niveles de metales entre las cirrosis hepáticas, alcohólicas y no alcohólicas, y las hepatopatías crónicas no cirróticas, alcohólicas y no alcohólicas. Los resultados expuestos para las hepatopatías alcohólicas consideradas en conjunto, se confirman para sus dos subgrupos principales: La plumbemia en las cirrosis alcohólicas era significativamente mayor que en las de otro origen ($p = 0.008$). La concentración de plomo en hígado aunque también es mayor, no presenta una diferencia estadísticamente significativa. De manera similar, en las hepatopatías crónicas no cirróticas, las de origen alcohólico presentaban una plumbemia significativamente mayor que las no alcohólicas ($p = 0.05$), no existiendo sin embargo diferencias en las concentraciones hepáticas de plomo. En la misma tabla se pueden observar los resultados para otros metales, así como el número de bebedores y media de ingesta de etanol (en grs. por día).

A.B.3. HEPATOPATIA CIRROTICA/NO CIRROTICA

El conjunto de las cirrosis hepáticas independientemente de su etiología (n = 45), no presentaron diferencias de significación estadística con el grupo de hepatopatías no cirróticas (n = 47) en cuanto a las concentraciones de plomo en hígado ($2.40 \pm 1.37 \mu\text{g/g}$ ts. en las cirrosis, frente a $2.27 \pm 1.47 \mu\text{g/g}$ ts. en las no cirróticas), de plomo en sangre ($210 \pm 92 \mu\text{g/l}$ frente a $205 \pm 101 \mu\text{g/l}$), y de cupremia ($1025 \pm 257 \mu\text{g/l}$ y $1056 \pm 219 \mu\text{g/l}$ respectivamente), aunque sí hubo diferencia significativa en cuanto a los niveles de zinc en sangre ($1038 \pm 719 \mu\text{g/l}$ en los cirróticos, y $1473 \pm 811 \mu\text{g/l}$, en las hepatopatías no cirróticas, p 0.0005).

Al comparar dentro del grupo de las hepatopatías alcohólicas, las cirróticas con las no cirróticas (TABLA XXII), no se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros que estamos analizando, salvo en las concentraciones sanguíneas de zinc, que fueron menores en los pacientes con cirrosis hepática, con p significativa de 0.04.

Resultados muy similares se observaron al comparar, dentro del grupo de hepatopatías no alcohólicas las cirrosis y las hepatopatías no cirróticas (TABLA XXIII). No existieron diferencias significativas en las concentraciones de plomo en hígado y sangre, así como en la cupremia y sideremia. Como en las hepatopatías alcohólicas, el grupo de cirróticos presentó cifras mas bajas de zinc en sangre, con p de 0.06 que no llega a ser significativa.

A.B.4. ESTADIOS DE CHILD

En la TABLA XXXI se exponen los niveles de estos metales en las cirrosis hepáticas clasificadas por estadios de Child. Como se puede observar no hubo diferencias, salvo una tendencia a niveles menores de zinc en sangre en los estadios B y C, con p no significativa.

A.B.5.HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN LA BIOPSIA HEPATICA:

SIDEROSIS

Tras formar grupos según las siguientes características en la histología hepática: infiltrado inflamatorio prominente, esteatosis, hepatitis alcohólica, y siderosis, no se encontraron particulares diferencias en cuanto a la concentración de plomo en hígado y sangre, salvo en los pacientes que presentaban siderosis en el tejido hepático. En las TABLAS XXIV, XXV y XXVI se recogen las características de este grupo de pacientes. Como se observa (TABLA XXIV) la plumbemia media en este grupo fue de $276 \pm 87 \mu\text{g/l}$, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los pacientes sin siderosis hepática. Estos pacientes tenían además una menor concentración plasmática de zinc, con diferencia significativa con el resto ($p < 0.01$). En la TABLA XXV se comparan los niveles de plomo en hígado, plomo en sangre e ingesta media de etanol en grs/día, entre este grupo, y el grupo de hepatopatías alcohólicas, consideradas en conjunto y en sus dos subgrupos principales: cirrosis alcohólica, y hepatopatía crónica alcohólica no cirrótica. La plumbemia fue mayor en el grupo con siderosis

hepática, con p que se acercaban a la significación estadística, 0.06, 0.09 y 0.08, respectivamente. Por el contrario no hubo diferencias en las concentraciones de plomo en hígado. El grupo de siderosis consumía, por termino medio, menos alcohol que los otros, aunque sin diferencia significativa. En la TABLA XXVI se exponen algunas características de cada uno de los pacientes que forman el grupo que estamos comentando. Todos eran varones, y todos consumían bebidas alcohólicas salvo uno. En cuanto a los diagnósticos, salvo dos pacientes con hemocromatosis (cuya plumbemia se acerca mas bien a la del grupo control), y un paciente con cirrosis hepática no alcohólica, el resto presentaban hepatopatías alcohólicas.

A.B.6. PACIENTES CON PROFESION DE "RIESGO" PARA EL CONTACTO CON PLOMO

En la TABLA XXIX se exponen las características generales de los ocho pacientes cuya profesión podía implicar un mayor contacto con plomo. Todos ellos, excepto uno, tenían hepatopatías alcohólicas, seis en estadio no cirrótico, y dos cirrosis. En la TABLA XXVII se puede observar que la concentración de plomo en sangre que presentan es de $304 \pm 68 \mu\text{g/l}$, la más alta de los subgrupos hasta ahora estudiados, siendo estadísticamente significativa en comparación con el resto, p de 0.0009. No hubo diferencias en cuanto al nivel de plomo en hígado. El cobre en sangre de estos pacientes fué mas bajo que en el resto, con p significativa de 0.02. Al comparar este grupo con el resto de pacientes con hepatopatía alcohólica, se puede observar (TABLA

XXVIII) como el plomo en sangre es mas alto, con p significativa de 0.004, con una ingesta media de etanol mas baja.

A.B.7.PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERTENSION ARTERIAL

Existían doce pacientes con antecedentes de hipertensión arterial. Este grupo tenía una media de plomo en sangre más alto que el resto (TABLA XXX), aunque sin significación estadística.

Tampoco hubo diferencias estadísticas en la concentración sanguínea de los demás metales, aunque el cobre tenía una media mas baja , y el zinc una media mas alta, en el grupo de hipertensos.

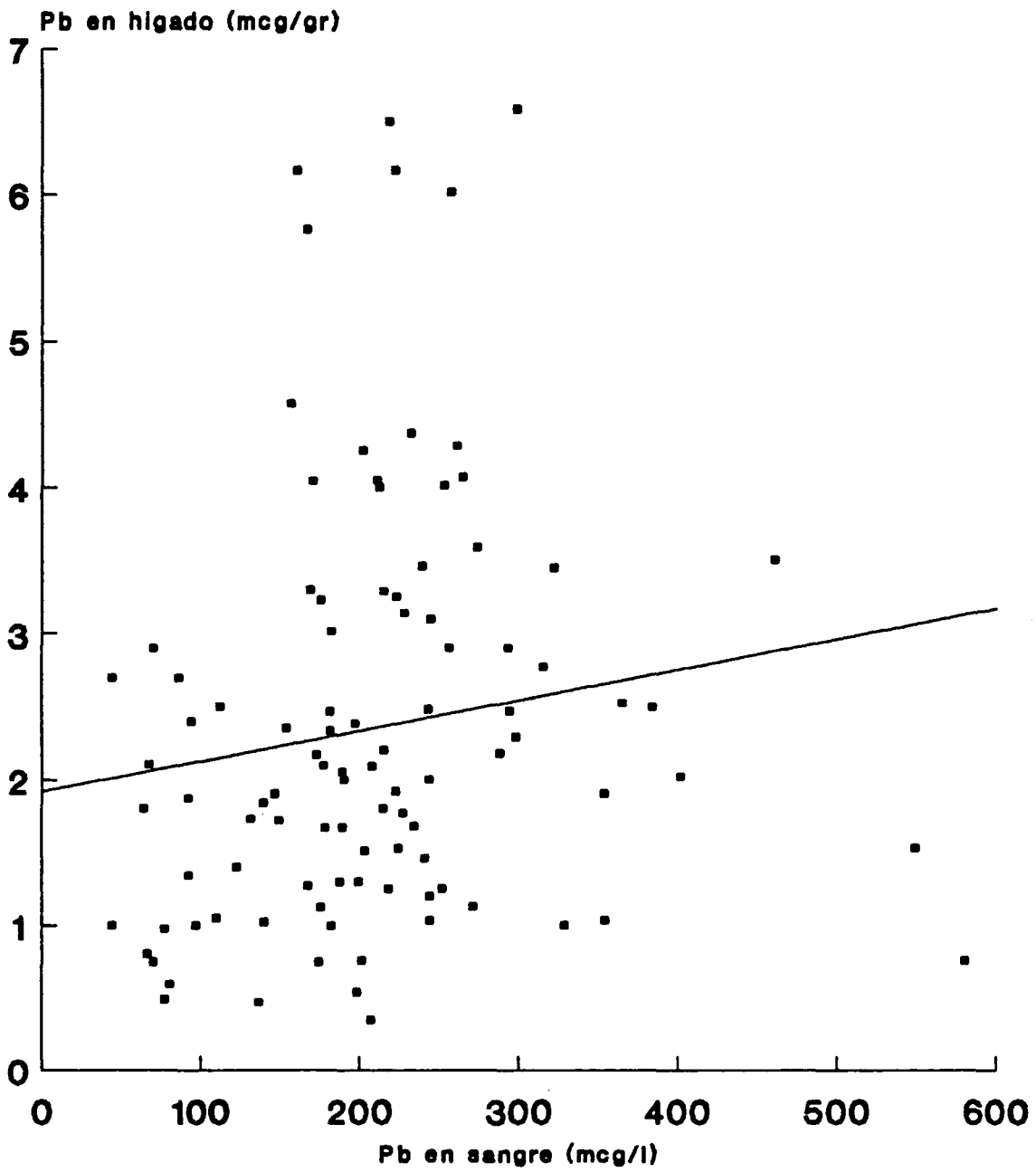
A.C.CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE PLOMO EN SANGRE Y PLOMO EN HIGADO, Y DE ESTAS CON LAS DEMAS VARIABLES ESTUDIADAS

A.C.1.CORRELACION PLOMO EN SANGRE/PLOMO EN HIGADO

No existió correlación entre la concentración de plomo en sangre y la concentración en tejido hepático, siendo $r = 0.14$ y $p = 0.1$. En la Figura 10 se muestra la línea de regresión entre estas dos variables.

A.C.2.CORRELACION PLOMO EN SANGRE/RESTO DE VARIABLES

FIGURA 10
Regresion de Plomo en sangre en Plomo
en Hígado



En la TABLA XXXII se muestran los coeficientes de correlacion entre la concentración de plomo en sangre y las variables mas significativas, bien porque presenten los coeficientes mas altos, bien por su interés fisiopatológico, como es el caso de la urea, el calcio etc. Fueron el fósforo, la GOT, el consumo de etanol en grs/día, los iones Na y K, y la bilirrubina indirecta y total, por este orden, los que presentaron "r" mas altas y "p" significativa, aunque como se puede observar ningún coeficiente fué mayor de 0.7. El nivel sanguíneo de plomo no se correlacionó tampoco con el estado de nutrición, índice corporal, cifras de tensión sistólica y diastólica, ni en general con las variablesbiológicas estudiadas y expuestas en material y métodos.

Tras realizar una regresión múltiple escalonada las dos variables en el modelo final fueron la ingesta de etanol en grs/día y la GOT, pero entre las dos sólo presentaban "r" de 0.13.

A.C.3.CORRELACION PLOMO EN HIGADO/RESTO DE VARIABLES

En la TABLA XXXIII se expone el mismo análisis con la concentración hepática de plomo. Los coeficientes de correlación mas altos fueron en este caso con el cobre plasmático y la bilirrubina directa, que como se observa no superan 0.3. Tampoco hubo correlación con el resto de las variables estudiadas.

En el modelo final tras la regresión múltiple escalonada,

quedaron la ingesta de etanol en grs/día, y el cobre plasmático, con una "r" final de 0.16.



B. GRUPO DE NECROPSIAS

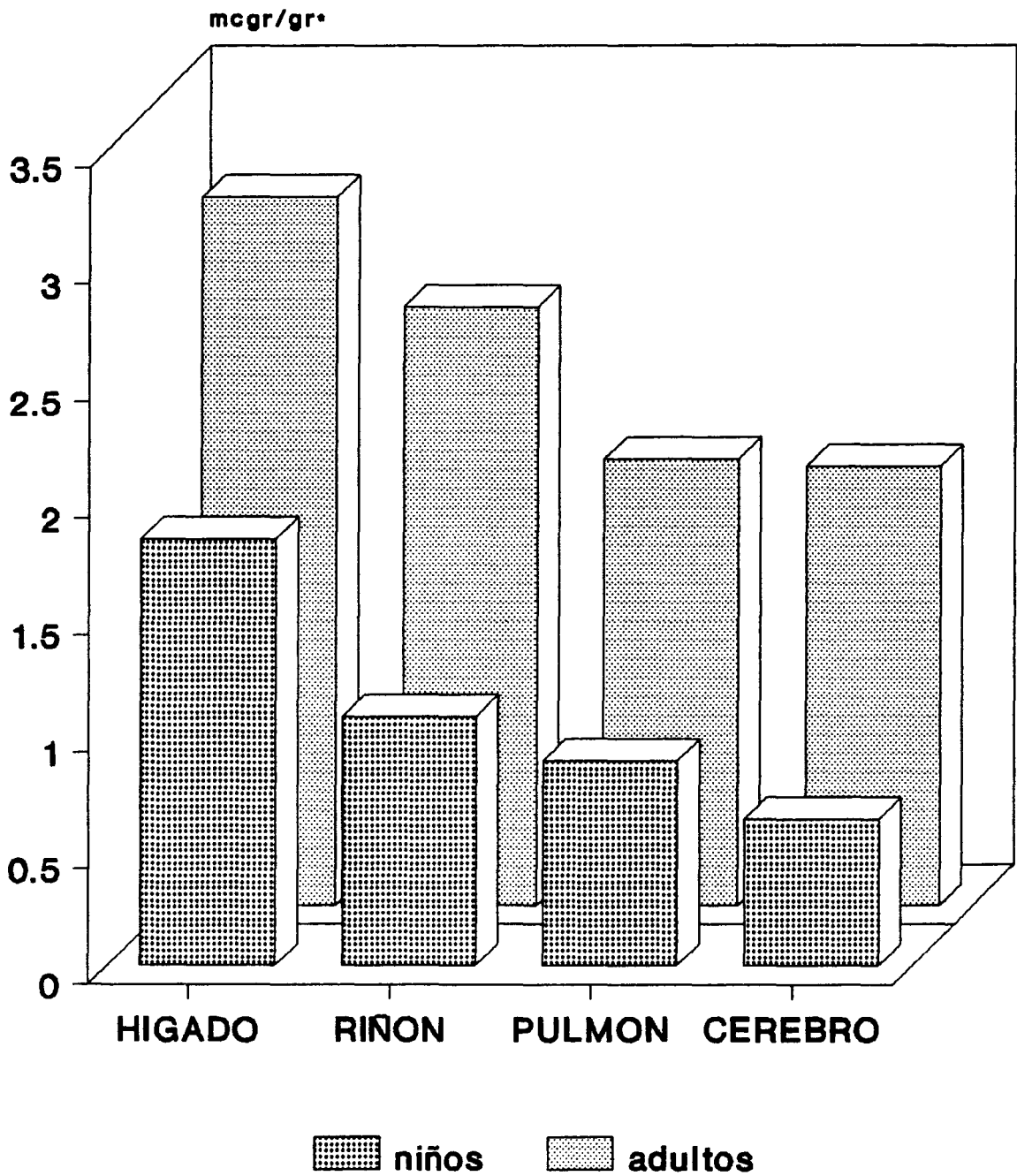
En la TABLA XXXIV se exponen los niveles de plomo en hígado, riñón, pulmón y cerebro en el conjunto de las necropsias. Adicionalmente se exponen los niveles de cobre y zinc en hígado. En los adultos la cifra media de plomo en hígado fué de 3.78 ± 7.28 $\mu\text{g/g ts.}$, y en los niños de 1.83 ± 3.50 $\mu\text{g/g ts.}$. Como se observa, tanto en adultos como en niños, el hígado fué el órgano con concentraciones mas altas de plomo, seguido por riñón, pulmón y cerebro (Figura 11).

En la TABLA XXXV se muestran las concentraciones de plomo en hígado en las necropsias, comparandolas con las biopsias. Además de los datos correspondientes a la totalidad de ambos grupos, se exponen y comparan los dos únicos subgrupos con cierta homogeneidad para hacerlo: cirrosis (alcohólicas), e hígado normal. Se observa que en general las concentraciones hepáticas de plomo tienden a ser mas altas en las necropsias. Esta diferencia, que no ha llegado a alcanzar significación estadística, fue mucho mas evidente en el grupo con histología hepática normal, como se observa.

C. NIVELES DE PLOMO EN LAS MUESTRAS DE AGUAS

En la TABLA XXXVI se muestra la concentración media de plomo en las 58 muestras de agua obtenidas en domicilios de la población general escogidos al azar. Igualmente se muestran la concentración media de plomo en 54 muestras de agua recogidas en el domicilio de 54 pacientes incluidos en el protocolo. Como se observa el nivel de plomo fué muy similar, y no existía diferencia estadísticamente significativa. También se ha calculado la diferencia estadística entre el contenido de plomo en el agua consumida por los pacientes que ingerían bebidas alcohólicas y los demás. Como se puede observar tampoco existió diferencia.

Figura 11
NECROPSIAS
PLOMO EN ORGANOS EN ADULTOS Y NIÑOS



* mcgr/gramo de tejido seco

D.NIVELES DE PLOMO EN BEBIDAS ALCOHOLICAS

La concentración media de plomo en el total de las bebidas alcohólicas estudiadas fué de $59 \pm 56 \mu\text{g/L}$. En la TABLA XXXVII se exponen las cifras según el tipo de bebida.

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA XI

CARACTERISTICAS GENERALES: NUMERO DE INDIVIDUOS, Y DISTRIBUCION POR SEXO, Y EDAD, EN EL GRUPO CONTROL Y EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES SEGUN HABITO DE CONSUMIR ALCOHOL Y TABACO.

	TOTAL			VARONES			HEMBRAS		
	edad			edad			edad		
	n	m	± dt	n	m	± dt	n	m	± dt
CONTROLES	100	50	± 16	50	53	± 16	50	47	± 15
ENFERMOS	100	53	± 15	74	52	± 15	26	56	± 14
BEBEDORES	65	50	± 15	60	50	± 15	5	41	± 12
NO BEBEDORES	35	59	± 14	14	57	± 15	21	60	± 13
FUMADORES	48	49	± 16	48	49	± 16	0	-	
NO FUMADORES	52	56	± 13	26	56	± 13	26	56	± 14

m = media

dt = desviacion tipica

TABLA XII

CARACTERISTICAS GENERALES: NUMERO DE INDIVIDUOS, SEXO, Y EDAD, EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES SEGUN DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.

	TOTAL			VARONES			HEMRAS		
	edad			edad			edad		
	n	m	± dt	n	m	± dt	n	m	± dt
CIRROSIS	45 /	58	±12	36 /	57	±11	9 /	63	±15
-ALCOHOLICA	27 /	56	±10	27 /	56	±10	0 /	-	
-NO ALCOHOLICA	18 /	61	±14	9 /	59	±13	9 /	63	±15
H. NO CIRROTICA	37 /	50	±18	27 /	49	±19	10 /	53	±13
-ALCOHOLICA	16 /	53	±12	15 /	54	±13	1 /	47	
-NO ALCOHOLICA	21 /	48	±21	12 /	43	±25	9 /	54	±14
TUMORAL	10 /	49	±16	6 /	43	±16	4 /	59	±10
NORMALES	8 /	42	±11	5 /	43	±10	3 /	41	±15

H. = Hepatopatía
 m = media
 dt = desviación típica

TABLA XIII

CONCENTRACIONES DE PLOMO EN HIGADO Y SANGRE EN EL GRUPO CONTROL Y EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES SEGUN SEXO, Y HABITO DE CONSUMIR ALCOHOL Y TABACO.

	Pb Hígado(1)	Pb Sangre(2)	n
	m ± dt	m ± dt	
CONTROLES	-	175 ± 87	100
- VARONES	-	181 ± 72	/ 50
- HEMBRAS	-	170 ± 73	/ 50
ENFERMOS	2.33 ± 1.42	208 ± 97	100
- VARONES	2.26 ± 1.30	222 ± 90	/ 74
- HEMBRAS	2.52 ± 1.56	169 ± 107	/ 26
BEBEDORES	2.36 ± 1.43	229 ± 89	65
NO BEBEDORES	2.28 ± 1.42	168 ± 99	35
FUMADORES	2.36 ± 1.44	229 ± 96	48
NO FUMADORES	2.30 ± 1.41	188 ± 94	52

(1) = µg/gr de tejido seco. (2) = µg/L
m = media ; dt = Desviación típica

TABLA XIV

CONCENTRACIONES DE ZINC, COBRE E HIERRO EN SANGRE
EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES SEGUN
HABITO DE CONSUMIR ALCOHOL Y TABACO.

	Zinc(1) m ± dt	Cobre(1) m ± dt	Hierro(2) m ± dt
TOTAL	1278 ± 797	1042 ± 236	106 ± 54
BEBEDORES	1227 ± 832	1023 ± 222	105 ± 53
NO BEBEDORES	1359 ± 741	1074 ± 258	105 ± 57
FUMADORES	1284 ± 758	1032 ± 202	99 ± 50
NO FUMADORES	1273 ± 834	1050 ± 263	112 ± 58

(1) = µg/L (2) = µgr/cl
m = media; dt = desviación típica

TABLA XV

CONCENTRACION DE PLOMO EN HIGADO Y SANGRE EN LOS
DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES SEGUN DIAGNOSTICO
HISTOLOGICO.

	Pb Hígado(1)	Pb Sangre(2)	n
	m ± dt	m ± dt	
CIRROSIS	2.40 ± 1.37	210 ± 92	45
- ALCOHOLICA	2.62 ± 1.48	230 ± 65	/ 27
- NO ALCOHO.	2.07 ± 1.14	180 ± 118	/ 18
H. CRONICA NO CIRROTICA	2.19 ± 1.47	217 ± 102	37
- ALCOHOLICA	2.12 ± 1.43	247 ± 82	/ 16
- NO ALCOHO.	2.04 ± 1.46	193 ± 111	/ 21
TUMORAL	2.30 ± 1.42	204 ± 90	10
NORMAL	2.64 ± 1.63	158 ± 107	8

(1) = µg/gr de tejido seco. (2) = µg/L
m = media ;dt = desviación típica

TABLA XVI

CONCENTRACION DE ZINC COBRE E HIERRO EN SANGRE POR GRUPOS DE PACIENTES SEGUN DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.

	Zinc(1)	Cobre(1)	Hierro(2)
	m ± dt	m ± dt	m ± dt
CIRROSIS	1038 ± 719	1025 ± 257	110 ± 59
- ALCOHOLICA	899 ± 414	1005 ± 250	113 ± 60
- NO ALCOHO.	1226 ± 980	1056 ± 286	107 ± 60
H. CRONICA NO CIRROTICA	1456 ± 860	1025 ± 189	107 ± 50
- ALCOHOLICA	1555 ± 1126	969 ± 200	99 ± 42
- NO ALCOHO.	1384 ± 629	1062 ± 177	104 ± 45
TUMORAL	1325 ± 482	1150 ± 254	81 ± 22
NORMAL	1725 ± 969	1076 ± 283	91 ± 63

(1) = µg/L (2) = µgr/cl
 m = media; dt = desviación típica

TABLA XVII

DIFERENCIA DEL PLOMO EN SANGRE, ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES (Y SUS DIFERENTES SUBGRUPOS) Y EL GRUPO CONTROL.

	Pb Sangre ¹	
	m ± dt	P
ENFERMOS	208 ± 97	> <u>0.01</u> S
- VARONES	222 ± 90	> <u>0.001</u> S
- HEMBRAS	169 ± 107	NS
BEBEDORES	229 ± 89	> <u>0.0005</u> S
NO BEBEDORES	168 ± 99	NS
FUMADORES	229 ± 96	> <u>0.001</u> S
NO FUMADORES	188 ± 94	NS

1 = µg/L

m = media; dt = desviación típica

TABLA XVIII

DIFERENCIA DEL PLOMO EN SANGRE, ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES (Y SUS DIFERENTES SUBGRUPOS SEGUN DIAGNOSTICO) Y EL GRUPO CONTROL.

	Pb Sangre ¹	
	m ± dt	p
CIRROSIS	210 ± 92	> <u>0.05</u> S
- ALCOHOLICA	230 ± 65	> <u>0.01</u> S
- NO ALCOHOLICA	180 ± 118	NS
H. CRONICA NO CIRROTICA	217 ± 102	> <u>0.01</u> S
- ALCOHOLICA	247 ± 82	> <u>0.001</u> S
- NO ALCOHO.	193 ± 111	NS
TUMORAL	204 ± 90	NS
NORMAL	158 ± 107	NS

1 = µg/L

m = media; dt = desviación típica

TABLA XIX

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, Y HIERRO EN SANGRE, SEGUN EL HABITO DE CONSUMIR O NO BEBIDAS ALCOHOLICAS.

"BEBEDORES"

	SI	NO	p
	n = 65 m ± dt	n = 35 m ± dt	
Pb Hgado(1)	2.36 ± 1.43	2.28 ± 1.42	NS
Pb Sangre(2)	229 ± 89	168 ± 99	<u>0.0007</u> S
Zn Sangre(2)	1227 ± 832	1359 ± 741	<u>0.03</u> S
Cu Sangre(2)	1024 ± 222	1074 ± 258	NS
Fe Sangre(3)	105 ± 53	105 ± 57	NS
Grs/dia de alcohol	115 ± 62	0	

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XX

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE, DE PACIENTES CON HEPATOPATIA, ALCOHOLICA Y NO ALCOHOLICA*. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS EN AMBOS GRUPOS, ESPECIFICANDO EL PORCENTAJE DE BEBEDORES Y LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

HEPATOPATIA

ALCOHOLICA NO ALCOHOLICA*

	n = 43 m ± dt	n = 49 m ± dt	P
Pb Hígado(1)	2.51 ± 1.47	2.19 ± 1.37	0.1 NS
Pb Sangre(2)	231 ± 68	193 ± 112	<u>0.0003</u> S
Zn Sangre(2)	1143 ± 793	1373 ± 794	<u>0.01</u> S
Cu Sangre(2)	992 ± 222	1079 ± 241	0.09 NS
Fe Sangre(3)	115 ± 55	98 ± 52	NS
Bebedores	100 %	19/49 38 %	
Grs/dia de Alcohol	139 ± 56	31 ± 49	<u>< 0.00001</u> S

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl

m = media aritmetica dt = desviación típica

* = se incluyen los 10 pacientes con hígado tumoral

TABLA XXI (a)

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE DE PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHOLICA Y NO ALCOHOLICA. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS EN AMBOS GRUPOS, ESPECIFICANDO TAMBIEN EL NUMERO Y PORCENTAJE DE BEBEDORES ASI COMO LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

CIRROSIS

ALCOHOLICA NO ALCOHOLICA

	n = 27 m ± dt	n = 18 m ± dt	P
Pb Hígado(1)	2.62 ± 1.48	2.07 ± 1.14	NS
Pb Sangre(2)	230 ± 65	180 ± 118	<u>0.008</u> S
Zn Sangre(2)	899 ± 414	1226 ± 980	NS
Cu Sangre(2)	1005 ± 250	1056 ± 286	NS
Fe Sangre(3)	113 ± 60	107 ± 60	NS
Bebedores	100 %	6/18 33 %	
Grs/dia de Alcohol	137 ± 53	25 ± 48	<u>0.000001</u> S

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
m = media aritmetica dt = desviación típica

.../...

TABLA XXI (b)

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE DE PACIENTES CON HEPATOPATIA CRONICA NO CIRROTICA ALCOHOLICA Y NO ALCOHOLICA. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS EN AMBOS GRUPOS, ESPECIFICANDO TAMBIEN EL NUMERO Y PORCENTAJE DE BEBEDORES ASI COMO LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

HEPATOPATIA CRONICA NO CIRROTICA

ALCOHOLICA NO ALCOHOLICA

	n = 16 m ± dt	n = 21 m ± dt	P
Pb Higado(1)	2.12 ± 1.43	2.04 ± 1.46	NS
Pb Sangre(2)	247 ± 82	193 ± 111	<u>0.05</u> S
Zn Sangre(2)	1555 ± 1126	1384 ± 629	NS
Cu Sangre(2)	969 ± 200	1062 ± 177	NS
Fe Sangre(3)	99 ± 42	104 ± 45	NS
Bebedores	100 %	9/21 42%	
Grs/dia de Alcohol	141 ± 58	38 ± 57	<u>0.00008</u> S

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXII

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE, DE PACIENTES CON HEPATOPATIA ALCOHOLICA, CIRROTICA Y NO CIRROTICA. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS EN AMBOS GRUPOS, ESPECIFICANDO LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

	HEPATOPATIA ALCOHOLICA		p
	CIRROTICA	NO CIRROTICA	
	n = 27 m ± dt	n = 16 m ± dt	
Pb Hgado(1)	2.62 ± 1.48	2.12 ± 1.43	NS
Pb Sangre(2)	230 ± 65	247 ± 82	NS
Zn Sangre(2)	899 ± 414	1555 ± 1126	<u>0.04 S</u>
Cu Sangre(2)	1005 ± 250	969 ± 200	NS
Fe Sangre(3)	113 ± 60	99 ± 42	NS
Bebedores	100 %	100%	
Grs/dia de Alcohol	137 ± 53	141 ± 58	NS

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXIII

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE, DE PACIENTES CON HEPATOPATIA NO ALCOHOLICA, CIRROTICA Y NO CIRROTICA*. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS EN AMBOS GRUPOS, ESPECIFICANDO TAMBIEN EL NUMERO Y PORCENTAJE DE BEBEDORES ASI COMO LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

	HEPATOPATIA NO ALCOHOLICA		p
	CIRROTICA	NO CIRROTICA	
	n = 18 m ± dt	n = 31 m ± dt	
Pb Hgado(1)	2.07 ± 1.14	2.12 ± 1.43	NS
Pb Sangre(2)	180 ± 118	197 ± 103	NS
Zn Sangre(2)	1226 ± 980	1363 ± 572	0.06
Cu Sangre(2)	1056 ± 286	1090 ± 205	NS
Fe Sangre(3)	107 ± 60	99 ± 42	NS
Bebedores	6/18 33%	12/31 38%	
Grs/dia de Alcohol	25 ± 48	38 ± 57	NS

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
 m = media aritmetica dt = desviación típica
 * = incluidos los 10 pacientes con hígado tumoral

TABLA XXIV

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE, DE PACIENTES CON SIDEROSIS EN LA BIOPSIA HEPATICA. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS CON EL GRUPO RESTANTE ESPECIFICANDO EL PORCENTAJE DE BEBEDORES Y LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

SIDEROSIS

	SI	NO	p
	n = 11 m ± dt	n = 89 m ± dt	
Pb Higado(1)	2.44 ± 1.14	2.32 ± 1.45	NS
Pb Sangre(2)	276 ± 87	199 ± 95	<u>0.006 S</u>
Zn Sangre(2)	950 ± 841	1315 ± 789	<u>0.01 S</u>
Cu Sangre(2)	1079 ± 194	1038 ± 240	NS
Fe Sangre(3)	122 ± 54	103 ± 54	NS
Bebedores	10/11 91 %	55/89 62 %	NS(1)
Grs/dia de alcohol	113 ± 51	70 ± 76	<u>0.04 S</u>

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
 m = media aritmetica dt = desviación típica
 1 Chi cuadrado.

TABLA XXV

COMPARACION DE LOS NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, PLOMO EN SANGRE, E INGESTA MEDIA EN GRS./DIA DE ETANOL, ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES CON SIDEROSIS EN LA BIOPSIA, Y LOS GRUPOS DIAGNOSTICOS, CON CONCENTRACIONES MAS ALTAS DE PLOMO EN SANGRE. EN ESTOS GRUPOS SE HAN EXCLUIDO LOS PACIENTES PERTENECIENTES AL PRIMERO.

	Pb sangre ¹ m ± dt	Pb higado ² m ± dt	Etanol ³ m ± dt
SIDEROSIS n = 11	276 ± 87	2.44 ± 1.14	113 ± 51
H. ALCOHOLICA n = 35 (43-8) p	223 ± 60 (0.06) NS	2.54 ± 1.55 NS	139 ± 56 NS
CIRROSIS ALCOHOLICA n = 24 (27-3) p	222 ± 58 (0.09) NS	2.75 ± 1.51 NS	137 ± 58 NS
H. ALCOHOLICA NO CIRROTICA n = 11 (16-5) p	225 ± 68 (0.08) NS	2.08 ± 1.59 NS	141 ± 53 NS

(1) µg/L. (2) µg/gr de tejido seco. (3) grs/ dia.
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXVI

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON SIDEROSIS EN LA BIOPSIA HEPATICA.

	e d a d	s e x o	Pb S	Pb H	Etan.	Diagnostico	Profesion
1	35	v	241	1.46	152	HCANC	Funcionario
2	53	v	199	1.30	72	HEMOCROMAT.	Guarda
3	52	v	265	4.07	128	HCANC	Mecanico
4	59	v	354	1.03	192	CA	Herrero
5	65	v	274	3.59	0	CNA	Agricultor
6	70	v	211	4.05	168	HCANC	Agricultor
7	67	v	190	2.00	108	HEMOCROMAT.	Carnicero
8	43	v	461	3.50	105	HCANC	Optico
9	74	v	298	2.29	126	HCANC	Agricultor
10	60	v	189	1.67	96	CA	Taxista
11	57	v	354	1.90	96	CA	Soldador

Pb S = Plomo en sangre ($\mu\text{g/L}$). Pb H = Plomo en Hígado ($\mu\text{g/ gr de tejido seco}$). Etan. = Ingesta de etanol en grs /día
CA = Cirrosis Alcohólica. CNA = Cirrosis No Alcohólica. HCANC = Hepatopatía Crónica Alcohólica No Cirrótica. HEMOCROMAT. = Hemocromatosis Primaria

TABLA XXVII

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, COBRE, ZINC, E HIERRO EN SANGRE, DE PACIENTES CON PROFESION CONSIDERADA COMO DE MAYOR RIESGO DE CONTACTO CON PLOMO. COMPARACION DE ESTOS PARAMETROS CON EL GRUPO RESTANTE ESPECIFICANDO EL PORCENTAJE DE BEBEDORES Y LA INGESTA MEDIA DE ETANOL EN GRS/DIA.

PROFESION "DE RIESGO"

	SI	NO	p
	n = 8 m ± dt	n = 92 m ± dt	
Pb Hgado(1)	2.47 ± 1.80	2.32 ± 1.39	NS
Pb Sangre(2)	304 ± 68	199 ± 94	<u>0.0009</u> S
Zn Sangre(2)	1468 ± 1175	1259 ± 758	NS
Cu Sangre(2)	885 ± 120	1056 ± 239	<u>0.02</u> S
Fe Sangre(3)	115 ± 56	105 ± 54	NS
Bebedores	8/8 100 %	57/92 62 %	
Grs/dia de alcohol	97 ± 71	74 ± 75	NS

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXVIII

COMPARACION DE LOS NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, PLOMO, ZINC, COBRE E HIERRO EN SANGRE, E INGESTA MEDIA EN GRS./DIA DE ETANOL, ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES CON PROFESION CONSIDERADA COMO DE MAYOR RIESGO DE CONTACTO CON PLOMO, Y EL GRUPO DE HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS, EN EL QUE SE HAN EXCLUIDO LOS PACIENTES PERTENECIENTES AL PRIMERO.

m ± dt m ± dt m ± dt
 Pb sangre¹ Pb higado² Etanol³

PROFESION
RIESGO
n = 8

304 ± 68	2.47 ± 1.80	97 ± 71
----------	-------------	---------

H. ALCOHOLICA
n = 37 (43-6)

223 ± 60	2.52 ± 1.39	142 ± 54
<u>0.004</u> S	NS	(0.1) NS

p

Zn sangre¹ Cu sangre¹ Fe sangre⁴

PROFESION
RIESGO
n = 8

1469 ± 1175	885 ± 120	115 ± 56
-------------	-----------	----------

H. ALCOHOLICA
n = 37

1109 ± 785	1013 ± 234	111 ± 58
NS	(0.09) NS	NS

p

(1) µg/L. (2) µg/gr de tejido seco. (3) grs/ dia. (4) µgr/cl
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXIX

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON PROFESION CONSIDERADA COMO DE MAYOR RIESGO DE CONTACTO CON PLOMO.
 DESTACA QUE TRES DE ESTOS PACIENTES (2,4,8) PERTENENCEN TAMBIEN AL GRUPO CON SIDEROSIS EN LA BIOPSIA HEPATICA.

	edad sexo	Pb S	Pb H	Etan.	Diagnostico	Profesion
1	60 v	252	1.25	60	HCANC	Soldador Astilleros
2	52 v	265	4.07	128	HCANC	Mecanico Automoviles
3	44 v	384	2.50	10	NORMAL	Pintor
4	59 v	354	1.03	192	CA	Herrero
5	23 v	365	2.52	50	HCNANC	Pintor
6	44 v	257	6.01	200	HCANC	Fontanero
7	55 v	198	0.54	40	HCANC	Armero
8	57 v	354	1.90	96	CA	Soldador Astilleros

Pb S = Plomo en sangre ($\mu\text{g/L}$). Pb H = Plomo en Hígado ($\mu\text{g/g}$ de tejido seco). Etan. = Ingesta de etanol en grs /día
 CA = Cirrosis Alcohólica. HCANC = Hepatopatía Crónica Alcohólica No Cirrótica. HCNANC = Hepatopatía Crónica No Alcohólica No Cirrótica.

TABLA XXX

NIVELES DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO, Y DE PLOMO, ZINC Y COBRE EN SANGRE, EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL, COMPARANDOLOS CON EL GRUPO RESTANTE, Y ESPECIFICANDO EL PORCENTAJE DE BEBEDORES Y LA CANTIDAD MEDIA CONSUMIDA DE ETANOL EN GRS/DIA.

HIPERTENSION ARTERIAL

	SI	NO	
	n = 12	n = 88	
	m ± dt	m ± dt	p
Pb Higado(1)	2.42 ± 1.73	2.32 ± 1.38	NS
Pb Sangre(2)	236 ± 131	204 ± 91	NS(0.4)
Zn Sangre(2)	1473 ± 1100	1250 ± 750	NS
Cu Sangre(2)	956 ± 220	1054 ± 237	NS(0.2)
Bebedores	6/12 50%	59/88 67%	
Etanol (Ggrs/dia)	76 ± 86	75 ± 73	NS

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXXI

PLOMO EN HIGADO, Y PLOMO, ZINC, COBRE E HIERRO EN SANGRE, EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA CLASIFICADOS POR ESTADIOS DE CHILD

ESTADIOS DE CHILD

	A	B	C	
	n = 25 m ± dt	n = 10 m ± dt	n = 10 m ± dt	P
Pb Hígado(1)	2.55 ± 1.35	2.18 ± 1.68	2.22 ± 1.16	NS
Pb Sangre(2)	208 ± 104	212 ± 88	214 ± 73	NS
Zn Sangre(2)	1221 ± 908	865 ± 324	805 ± 397	NS
Cu Sangre(2)	1025 ± 245	976 ± 273	1074 ± 287	NS
Fe Sangre(3)	112 ± 57	105 ± 42	110 ± 85	NS

(1) µg/gr de tejido seco. (2) µg/l (3) µg/cl .
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXXII

COEFICIENTES DE CORRELACION (r) ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE PLOMO EN SANGRE Y LAS VARIABLES MAS SIGNIFICATIVAS

	r	p	
Consumo de etanol en grs/dia	0.29 (3)	0.03	S
Plomo en hígado	0.14		NS
Plomo en el agua consumida	0.02		NS
Numero de cigarrillos/ dia	0.20	0.04	S
Zinc en sangre	-0.04		NS
Cobre en sangre	-0.03		NS
Hierro en sangre	0.03		NS
Bilirrubina total	0.23 (7)	0.02	S
directa	0.18 (8)		NS
indirecta	0.24 (6)	0.01	S
GOT	0.31 (2)	0.001	S
GPT	0.17		NS
FA	0.02		NS
Urea	-0.09		NS
Creatinina	0.02		NS
Calcio	0.09		NS
Fosforo	-0.38 (1)	< 0.0001	S
Albumina	0.05		NS
Sodio	0.25 (5)	0.01	S
Potasio	0.26 (4)	0.009	S

Entre parentesis el número de orden según el coeficiente de correlación

TABLA XXXIII

COEFICIENTES DE CORRELACION (r) ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE PLOMO EN HIGADO Y LAS VARIABLES MAS SIGNIFICATIVAS

	r	p	
Consumo de etanol en grs/dia	0.18		NS
Plomo en sangre	0.14		NS
Plomo en el agua consumida	0.14		NS
Numero de cigarrillos/ dia	0.03		NS
Zinc en sangre	-0.003		NS
Cobre en sangre	0.24 (1)	0.01	S
Hierro en sangre	0.01		NS
Bilirrubina total	0.12		NS
directa	0.19 (2)	0.04	S
indirecta	-0.04		NS
GOT	0.06		NS
GPT	-0.10		NS
FA	0.12		NS
Urea	-0.04		NS
Creatinina	0.02		NS
Calcio	-0.03		NS
Fosforo	-0.12		NS
Albumina	0.04		NS
Sodio	0.13		NS
Potasio	0.18		NS

Entre parentesis el número de orden según el coeficiente de correlación

TABLA XXXIV

NIVELES DE METALES, EN TEJIDOS DE NECROPSIAS.
PLOMO EN HIGADO, PULMON, CEREBRO(*), Y RIÑON.
COBRE Y ZINC EN HIGADO

	Adultos	Niños
	n = 49 m ± dt	n = 8 m ± dt
PLOMO(1)		
- HIGADO	3.03 ± 7.28	1.83 ± 3.50
- RIÑON	2.56 ± 3.07	1.07 ± 0.95
- PULMON	1.91 ± 2.50	0.88 ± 0.90
- CEREBRO(*)	1.88 ± 2.32	0.63 ± 0.70
COBRE HIGADO(1)	6.63 ± 7.34	37.12 ± 28.56
ZINC HIGADO(1)	62.9 ± 37.4	115.8 ± 46.6

(*) determinaciones en cerebro: adultos n= 36, niños n= 5
1 = µg/gr de tejido seco
m = media; dt = desviación típica

TABLA XXXV

PLOMO EN HIGADO (1) DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO DE BIOPSIAS Y EL DE NECROPSIAS, CONSIDEREANDO LOS GRUPOS MAS HOMOGENEOS: CIRROSIS ALCOHOLICA, HIGADO NORMAL.

Biopsias Necropsias
n = 100 n = 49*

	m ± dt	n	m ± dt	n*	P
TOTAL	2.23 ± 1.42	100	3.03 ± 7.28	49	NS
CIRROSIS ALCOHOLICAS	2.62 ± 1.48	27	1.48 ± 0.82	11	NS
			NS		
HIGADO NORMAL	2.64 ± 1.63	8	4.75 ± 8.35	21	NS
			NS		
OTRAS			1.91 ± 1.77	17	

* = Solo necropsias de adultos
(1) µg/gr de tejido seco.
m = media aritmetica dt = desviación típica

TABLA XXXVI

CONCENTRACION DE PLOMO EN AGUA

COMPARACION ENTRE LA MUESTRA GENERAL Y LA MUESTRA DEL AGUA CONSUMIDA POR LOS PACIENTES. COMPARACION ENTRE EL AGUA CONSUMIDA POR EL GRUPO DE BEBEDORES Y NO BEBEDORES.

<u>AGUA</u>	n	Pb ¹	rango ¹	p
MUESTRA GENERAL	58	10 ± 21	0.3 - 131.9	NS
MUESTRA DE LOS PACIENTES	54	8 ± 11	0.5 - 54.3	
MUESTRA DE LOS BEBEDORES	35	8 ± 12		NS
MUESTRA DE LOS NO BEBEDORES	19	8 ± 12		

1 = µg/L

TABLA XXXVII

CONCENTRACION DE PLOMO EN BEBIDAS ALCOHOLICAS

n = 141

	Vinos Olorosos	Vinos Blancos	Vinos Tintos	Licores*	Cervezas
Plomo(1)	78 ±64	52 ±51	54 ±50	20 ±18	20 ± 2
n	39	73	15	4	10

1 = $\mu\text{gr/L}$

* = anis y coñac

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que la concentración media de plomo en la sangre de los 100 individuos de la población general, grupo control, es de 175 $\mu\text{g/L}$, con una desviación típica de ± 87 $\mu\text{g/L}$. Esta cifra entra en el rango de las consideradas como "normales" para la población general, según la Comisión Europea de Salud y Seguridad (Fell G, 1984). Estudios epidemiológicos realizados en otros países muestran datos similares a los nuestros. Fell (1984) en un estudio realizado en Inglaterra encuentra que la concentración media de plomo en sangre en una muestra de la población general es de 175.7 $\mu\text{g/L}$. En Estados Unidos la plumbemia media en la población general es de 170 $\mu\text{g/L}$ según se desprende de los resultados del "National Health and Nutrition Survey II" (Mahaffey KR, 1982). En un estudio cooperativo auspiciado por la OMS, y realizado en diez países las concentraciones sanguíneas medias de plomo oscilaron entre 60

$\mu\text{g/L}$ en Japón, y $220 \mu\text{g/L}$ en Méjico. En Europa, Bélgica presentaba una cifra intermedia, de $152 \mu\text{g/L}$ (Friberg L, 1983).

En este grupo de la población general la concentración sanguínea de plomo en los varones ha sido mas alta que en las mujeres ($181 \mu\text{g/L}$ versus $170 \mu\text{g/L}$). Este hecho ha sido constatado tambien en los estudios epidemiológicos que acabamos de citar. Esta diferencia se ha querido atribuir a un menor riesgo de exposición ocupacional en la mujer, así como a una menor incidencia de tabaquismo y alcoholismo en este sexo. Se ha apuntado tambien que puede tener relación con las pérdidas fisiológicas de sangre en el sexo femenino (Manci EA, 1988), aunque el hecho comprobado de que la eliminación urinaria de plomo es mayor en los varones (Staessen J, 1988), probablemente signifique que tengan una mayor absorción. Se desconocen datos sobre la eliminación biliar de plomo en ambos sexos, por lo que los mecanismos últimos de esta diferencia no son conocidos.

En el grupo de enfermos la plumbemia media fue de $208 \pm 97 \mu\text{g/l}$, con diferencia significativa con respecto al grupo control. Sin embargo si consideramos los resultados según el sexo, observamos que los varones presentaban una concentración sanguínea de plomo mucho mas alta ($222 \pm 90 \mu\text{g/L}$), con diferencia mucho mas significativa, mientras que el grupo de hembras tenían una plumbemia similar a la del grupo control ($169 \pm 107 \mu\text{g/L}$). Como veremos, el análisis de nuestros resultados nos induce a pensar, que esta diferencia puede estar originada en el diferente

hábito, en cuanto al consumo de alcohol, entre ambos sexos.

Como se ha expuesto, el 92% de los enfermos bebedores eran varones. Sin embargo, en los 14 enfermos varones que no bebían, la plumbemia se acercaba a la del grupo control, y a la de las hembras ($174 \pm 75 \mu\text{g/L}$). Entre las mujeres, por el contrario, solo 5 de las 26 ingerían alcohol, y en una cuantía significativamente menor que los varones que lo hacían (41 grs/día de ingesta etílica media en las 5 mujeres, frente a 121 grs/día de media en los 60 varones).

Considerando los dos grupos principales de enfermos, según fuesen o no bebedores, observamos uno de los datos mas significativos de nuestros resultados: el grupo de bebedores presentaba una plumbemia media mas alta que el de no bebedores con diferencia estadística muy significativa. Nuestros resultados en este sentido, coinciden básicamente con varios estudios epidemiológicos realizados sobre la población general en diversos países occidentales (Grandjean P, 1981; Shaper AG, 1982; Dally S, 1986; Bortoli A, 1986; Quinn MJ, 1987, y 1988).

Ninguno de los enfermos estaba expuesto a un ambiente laboral con alto contenido en plomo, y solo ocho tenían una profesion incluida entre las que pueden significar un mayor riesgo de contacto con este metal. Aunque estos ocho enfermos, todos pertenecientes al grupo de bebedores, presentaban las mayor

concentración sanguínea de plomo, su exclusión -a efectos de análisis- no altera los resultados expuestos. No se han detectado tampoco en la encuesta epidemiológica, casos de posible exposición al plomo a través de utensilios de cocina, o del almacenaje de alimentos. Por otra parte el hecho de que los enfermos bebedores provenían de todas las zonas del área estudiada, descarta razonablemente una fuente de exposición alimentaria que explicase esta diferencia. Por la misma razón se descarta el agua, que además fue estudiada en los domicilios de los enfermos. Así pues se concluye que los mayores niveles de plumbemia en el grupo de bebedores estén muy probablemente en relación con el hecho de la ingesta etílica. Sin embargo, la íntima asociación entre este hábito y el tabaquismo conduce a una necesaria discusión en este sentido.

Nuestros datos muestran una mayor plumbemia, con diferencia significativa, en el grupo de fumadores con respecto al de los no fumadores. Este hecho es también constatado en los estudios epidemiológicos ya citados, en donde se observaba una estrecha relación entre los hábitos de fumar y de beber. En nuestros enfermos también existía esta asociación: Sólo 4 de los 48 fumadores no ingerían bebidas alcohólicas, y había una significativa correlación estadística entre el número de cigarrillos y los gramos de alcohol consumidos al día ($r = 0.51$, $p < 0.0001$). Esta asociación dificulta el análisis de los resultados.

Sin embargo los datos actuales parecen indicar que es sobre

todo el alcohol el que se relaciona con un aumento del plomo en sangre. Aunque el tabaco constituye por sí mismo una fuente de plomo, desde que se eliminó el varsenato de plomo como insecticida en las plantaciones, su contenido en este metal es muy escaso. Se ha estimado que el consumo de unos veinte cigarrillos al día, supone la inhalación de 1-5 μg de plomo. Esta cantidad, muy pequeña, ha inducido a muchos autores a postular que el aumento de la concentración de plomo en la sangre de los fumadores puede ser explicada en su mayor parte por la constante asociación con el hábito de ingerir bebidas alcohólicas que estos presentan, mas que con el consumo de cigarrillos. Se han diseñado estudios para evaluar esta posibilidad y sus resultados parecen confirmarla (Jones RD, 1972; McLaughlin M, 1973; Tola S, 1977; Grandjean P, 1981). Sin embargo para otros autores el consumo de cigarrillos sí tiene efectos sobre el nivel de plomo en sangre, aunque en mucha menor cuantía que el alcohol (Shaper AG, 1982)

Nuestros resultados apuntan en este último sentido. La concentración de plomo en sangre en los 4 enfermos fumadores que no ingerían bebidas alcohólicas ($208 \pm 110 \mu\text{g/L}$), era menor que en los que fumaban y bebían, aunque el tamaño de la muestra no permite un análisis estadístico. Por otra parte los 21 enfermos que bebían pero no fumaban tenían una plumbemia muy similar, a los que bebían y fumaban ($224 \pm 74 \mu\text{g/L}$ versus 231 ± 96 , p no significativa), de lo que se puede deducir que la ingesta de alcohol es el factor que mas influye en dicha plumbemia. Aunque no hay diferencia significativa en estos dos grupos, se puede

observar que la concentración sanguínea de plomo es algo mayor en los que fuman y beben, y puesto que ambos grupos presentaban una ingesta media de etanol con idéntica media y desviación típica ($115 \pm 63 \mu\text{g/L}$), puede pensarse que el consumir cigarrillos también podría contribuir a dicha concentración.

Se desconocen las causas por las que el alcohol induce este aumento del plomo, pudiéndose considerar varias hipótesis: 1) Que las bebidas alcohólicas aporten por sí mismas cantidades significativas de plomo a la dieta de los bebedores. 2) Que el alcohol modifique de alguna manera el metabolismo del plomo por un mecanismo que hasta ahora es desconocido. (Estos mecanismos pueden incluir una mayor absorción de plomo, o una alteración en su eliminación, renal o hepática). 3) Que el daño hepático inducido por el alcohol sea responsable de una menor eliminación de dicho metal.

1) Las bebidas alcohólicas, particularmente el vino, pueden contener una cantidad significativa de plomo. Estudios realizados en diversos países muestran que la concentración de plomo en los vinos oscila entre 25 y 200 $\mu\text{g/L}$, con medias alrededor de 100-175 $\mu\text{g/L}$, siendo mucho menor la de licores y cervezas que siempre son inferiores a 60 $\mu\text{g/L}$ (Vives JF, 1980; Grandjean p, 1981; Shapper AG, 1982; Bortoli A, 1986; Dally S, 1986). Nuestros resultados muestran que los niveles de plomo en bebidas que se consumen en nuestra área sanitaria, están dentro del rango más bajo de las observadas en otros países. Coinciden con los

estudios citados, en que las mayores concentraciones se encuentran en los vinos, siendo mucho menores en licores y cervezas.

Sin embargo existen datos que sugieren que el aumento de la plumbemia en los bebedores depende del alcohol, y no del aporte de plomo que puedan suponer las bebidas alcohólicas. Estos datos provienen fundamentalmente de analizar las diferencias en la concentración sanguínea de plomo en grupos que consumen solo cerveza, solo vino o solo licores, cuyas concentraciones de plomo son muy diferentes como se ha expuesto, llegandose a la conclusión de que, mas que la naturaleza de la bebida, es la cantidad total de alcohol la que influye (Grandjean P, 1981; Shapper AG, 1982). Existe un estudio donde se observó que el hecho de beber vino contribuia adicionalmente a elevar aún mas la plumbemia (Dally S, 1986).

Nosotros hemos analizado tambien estadisticamente los niveles de plomo en sangre en los diferentes subgrupos, según el tipo y cuantía de la bebida que ingiriesen, no habiendo observado diferencias estadísticas. Así pues nuestros resultados apuntan en el mismo sentido de los expuestos por Shapper y Grandjean.

2) La interacción del etanol con el metabolismo de fármacos y tóxicos es muy compleja, pues puede afectar a cualquiera de los siguientes escalones: absorción, transporte por proteínas, flujo sanguíneo hepático, distribución y captación hepática, y

metabolismo y eliminación hepática. Además la frecuente existencia de una hepatopatía crónica complica el esquema (Seitz HK, 1985).

No existen actualmente datos que permitan dilucidar en cual de dichos escalones actúa el alcohol sobre el metabolismo del plomo. Esta actuación no obstante parece ser influida por la cantidad en que se ingiere, como se deduce de nuestros resultados, que muestran una correlación significativa entre la cuantía de la ingesta alcohólica y el nivel de plumbemia, y de otros estudios, donde se observan cifras muy similares a las nuestras (Grandjean P, 1981).

Se ha postulado que el alcohol puede aumentar la tasa de absorción de plomo por el tubo digestivo. No existen estudios en el ser humano que muestre evidencias directas de ello, y estudios realizados en animales no han dilucidado el problema (Mahaffey KR, 1974). Para algunos autores la ingesta de alcohol actuaría provocando un déficit de otros nutrientes, entre los que el déficit de hierro y calcio potenciarían la absorción del plomo, y el de tiamina, su eliminación hepática. Nosotros no hemos encontrado correlación entre los niveles de plomo en sangre o hígado y diversos índices del estado de nutrición. Sin embargo el hecho de que se trata de enfermos con hepatopatía, con sus consiguientes y complejas repercusiones en el estado de nutrición, no permite sacar conclusiones en este sentido. Tampoco hemos encontrado correlación entre la plumbemia y la sideremia,

ni entre plumbemia y calcemia. Sin embargo nuestros resultados muestran una significativa correlación, de carácter negativo, entre los niveles plasmáticos de fósforo, y los de plomo. La extraordinaria rareza de un déficit de fósforo en la dieta, el hecho de que no se ligue a proteínas plasmáticas (cuyas oscilaciones pudiesen influir en el resultado de su determinación), y la constatación de que esta correlación es independiente de la función renal (no se hemos encontrado relación entre los niveles sanguíneos de plomo y los parámetros de función renal), pueden inducir a pensar que es el plomo el que está condicionando la variación negativa en los niveles plasmáticos de fósforo.

Algunos autores consideran que el daño hepático inducido por el alcohol es el responsable de la mayor concentración de plomo en la sangre de los etílicos, por diferentes mecanismos: Shaper y cols. (1982) encuentran una correlación entre la ingesta alcohólica, plumbemia y niveles sanguíneos de aspartato aminotransferasa (GOT) y Γ -glutamyl-transpeptidasa (GGT), lo que les hace postular que el daño hepático y el consiguiente déficit de función hepática, dificultarían la eliminación de plomo, provocando el subsiguiente aumento en la sangre. Para Magid y col (1975) existe además otra posible explicación, y es la liberación de plomo por la necrosis hepatocitaria, a partir de unos depósitos hepáticos aumentados, de manera similar a lo que ocurre con ciertos metales (cobre, manganeso) durante la hepatitis aguda (Magid E, 1975). Para Bortoli y cols. (1983), el alcohol induciría aumento de la plumbemia independientemente de la

hepatopatía subyacente. Este autor que estudia los niveles de plomo sanguíneo en un grupo de enfermos con hepatopatías alcohólicas (encontrando resultados muy similares a los nuestros), basa su afirmación en que la plumbemia no aumenta en enfermos con mala función hepática, siendo incluso menor en los enfermos con cirrosis, que en las hepatopatías alcohólicas no cirróticas. Su explicación es que quizás los enfermos con cirrosis ingieren menos etanol, por los frecuentes ingresos hospitalarios etc. Finalmente habría que añadir un último enfoque al problema, y es que el alcohol condicionando una mayor absorción de plomo, ejerza junto a éste una acción sinérgica hepatotóxica (Flora SJS, 1987), que a su vez condicione una menor eliminación.

Nosotros hemos encontrado una concentración sanguínea de plomo mas alta en el grupo de enfermos, que en el grupo control. Sin embargo esta diferencia sólo alcanzó significación estadística en los dos subgrupos de hepatopatías alcohólicas (cirróticas y no cirróticas), observando cómo las hepatopatías crónicas no alcohólicas presentaban cifras de plumbemia próximas a la de los controles. La severidad de la hepatopatía no se acompañó de mayores niveles sanguíneos de plomo, existiendo el dato de que la plumbemia en las hepatopatías crónicas alcohólicas no cirróticas, era mayor que en las cirróticas (este dato es observado también por Bortoli A, y cols. 1983). Tampoco hemos encontrado correlación entre los parámetros analíticos que se relacionan con la función hepática (TP, albúmina, colinesterasa)

y la plumbemia. Estos hechos se ven resumidos en la observación de que los niveles sanguíneos de plomo son muy similares, en los tres subgrupos de cirrosis, clasificados por grados de Child. Estos datos sugieren que la severidad de la hepatopatía, y el deterioro de la función hepatocelular no influyen en los niveles sanguíneos de plomo.

La correlación positiva y significativa entre la bilirrubinemia total, directa e indirecta, y el plomo sanguíneo, teniendo en cuenta lo que acabamos de exponer, tendría que ser explicada por un hipotético déficit de eliminación biliar, de dicho metal.

Nuestros resultados muestran también, una correlación significativa entre la concentración sanguínea de plomo y la GOT. Este hecho ha sido objetivado por otros dos autores: Grandjean P, (1981) y Shaper AG, (1982). Dichos autores estudian una población de bebedores, y lo interpretan como una manifestación del daño hepático por el alcohol. Sin embargo analizando nuestros datos encontramos que la correlación entre GOT y plumbemia no solo persiste en el grupo de enfermos no bebedores, sino que es mayor (con un coeficiente de correlación (r) de 0.40 y $p = 0.01$) que en el grupo de bebedores (r 0.32, $p < 0.01$). En este sentido es interesante el dato aportado por Carton JA y cols. (1985) al describir las lesiones hepáticas en una "epidemia" de intoxicación aguda por plomo, donde observa una correlación entre la plumbemia y la GOT. Desconocemos el significado de este hecho, pero creemos interesante resaltar, que como se ha comprobado por

experimentación animal, el plomo se acumula mayoritariamente en la mitocondria (Pounds JG, 1982)(Fig 2), donde ejerce su primordial acción tóxica, al igual que el alcohol, y donde se encuentra la transaminasa glutámico-oxal-acética. ¿Puede ser cierta la hipótesis citada de Magid y cols, de que la necrosis hepatocitaria libera el plomo previamente acumulado en el hígado?, ¿O por el contrario, la correlación GOT-plumbemia refleja un mayor grado de necrosis hepática, con concentraciones sanguíneas de plomo mas altas?. Podría postularse por último, que la necrosis "inducida" por el alcohol es mayor entre los hepatocitos que han acumulado una mayor cantidad de plomo, el cual se libera al plasma. Un dato que faltaba en esta discusión era conocer las concentraciones de plomo en tejido hepático de enfermos con hepatopatía, y particularmente alcohólica.

3) Hasta ahora los datos sobre contenido hepático de plomo provenían de estudios en necropsias, si bien, como se citó en la introducción, se han comunicado determinaciones de plomo en biopsias, realizadas en casos aislados de intoxicación aguda por este metal. De los estudios en necropsias se deducía que la concentración de plomo en los cirróticos alcohólicos era mayor que en el hígado sano (Magid E, 1975; Milman N, 1986), si bien a esta afirmación se podía argumentar la existencia de estudios donde se muestra como los cambios "post-mortem", principalmente la reducción de volumen secundaria a la pérdida de agua, pueden influir en la concentración de elementos traza determinados en necropsias. (Hasta un -20 a un +40 %) (Iyengar GV, 1981).

En el grupo de enfermos estudiado por nosotros, la concentración media de plomo en el tejido hepático de las 100 biopsias ha sido de 2.33 ± 1.42 . Como se expuso, las concentraciones medias de plomo en las hepatopatías alcohólicas han sido mayores que en las no alcohólicas, aunque las diferencias no han llegado a ser significativas. Existe un dato que destaca, y que comentaremos mas adelante, y es el hecho de que la mayor concentración hepática de plomo corresponde al tejido hepático normal.

En general las cifras de plomo hepático en necropsias se han movido en un rango muy similar al de las biopsias, no hallandose diferencias significativas al comparar los dos grupos mas homogéneos (cirrosis alcohólicas, e hígado normal). Sin embargo hay que destacar un hecho, y es que, de manera similar a las biopsias, existe una mayor concentración media de plomo en el tejido hepático normal. Al analizar este dato observamos como en este grupo la desviación típica es muy amplia (dos veces la media), sobre todo si la comparamos con los otros grupos, donde la desviación típica es mucho menor. Se puede postular en el mismo sentido que Milman y col. (1986), y es que el mayor contenido en tejido fibroso, (sin contenido en plomo), del hígado cirrótico implica una menor concentración total de plomo. Además, el mayor contenido relativo en agua del hígado sano, lo hace mas susceptible a la reducción post-mortem de volumen, con la consiguiente repercusión en las concentraciones de metales traza, sobre todo

si no se sigue una rigurosa "estandarización" en el tiempo en que se realiza la necropsia a partir del exitus (Iyengar GV, 1981).

Al analizar posibles relaciones e influencias, entre la concentración de plomo en tejido hepático y las demás variables estudiadas, hemos objetivado que las dos únicas correlaciones significativas han sido con la concentración de cobre en plasma, y con la bilirrubina directa. El consumo de etanol en gramos/día no mostraba significación en la correlación parcial, sin embargo aparecía en el modelo final tras realizar una correlación múltiple escalonada. Desconocemos el significado de esta relación con el cobre plasmático, aunque pudiera postularse que este hecho, junto a la correlación positiva con la bilirrubina directa, apunten hacia un déficit en la eliminación biliar de plomo.

El hierro se acumula en el tejido hepático en varias situaciones patológicas, y entre ellas nos interesa destacar ciertas porfirias (cutanea tarda y eritropoyética), por la similitud de sus alteraciones metabólicas patogénicas con las que induce el plomo (Hindmarsh JT, 1986), y la hepatopatía alcohólica. Nosotros no hemos podido cuantificar la concentración de hierro en tejido hepático de biopsias, ya que el tamaño de la muestra solo ha permitido la del plomo, pero hemos analizado el grupo de enfermos en cuya biopsia hepática se observaba una siderosis de grado II o mayor. Aunque estos grados no se correlacionan exactamente con la cantidad real de hierro

hepático, un gradiente de II o más, se corresponde ya con una sobrecarga hepática de hierro (Searle JW, 1987). Dicho grupo de enfermos presentaba una concentración sanguínea de plomo considerablemente mayor que el resto, y con diferencia estadística significativa. En este grupo la ingesta de etanol era similar, e incluso menor, que en los enfermos con hepatopatía alcohólica, existiendo incluso un paciente que no ingería alcohol. Esto plantea la posibilidad de una influencia del aumento del plomo sanguíneo en los depósitos hepáticos de hierro. Sin embargo en el grupo que estamos analizando existen dos enfermos cuya siderosis hepática no podría ser explicada por este mecanismo, y son los dos enfermos con hemocromatosis primaria. Precisamente en estos dos enfermos la plumbemia es mucho menor acercándose a la de los controles, y si los apartáramos del grupo al efectuar los cálculos estadísticos, éste presenta una plumbemia media aún mayor ($294 \pm 80 \mu\text{g/L}$). Son desconocidos el significado, y los mecanismos finales, por los que en las hepatopatías alcohólicas se acumula hierro en el hígado. A este respecto creemos interesante resaltar lo siguiente: Se ha comunicado la existencia de siderosis hepática como uno de los hallazgos histológicos en la hepatopatía por saturnismo (Algán M, 1983; Cartón JA, 1985). Por otra parte es bien conocido el hecho de que el plomo bloquea el paso del hierro a la mitocondria y su incorporación al heme, lo que se traduce en un aumento de la ferritina intracelular (Mahaffey JR, 1980). A la vista de nuestros resultados y de lo que acabamos de exponer, podría postularse que el plomo influye en los depósitos hepáticos de hierro, que se observan en la

hepatopatía alcohólica.



Hemos analizado también el grupo de enfermos cuya profesión es considerada como de mayor riesgo de contacto con plomo. Tenemos que destacar que este grupo ha presentado la mayor concentración sanguínea de plomo, con diferencia muy significativa con respecto a los demás, e incluso con respecto al grupo de hepatopatías alcohólicas. Sin embargo este grupo tenía una ingesta media de etanol mucho menor que el resto, diferencia que aunque no llegaba a tener significación estadística, alcanzaba una p de 0.1, a pesar del pequeño tamaño de la muestra (8 elementos). Pese a esta menor ingesta de etanol todos los enfermos menos dos, tenían una hepatopatía alcohólica, y curiosamente tres enfermos pertenecían al grupo, mas arriba considerado, con siderosis en la biopsia hepática.

Existe un estudio donde se comprueba que el alcohol y la exposición laboral al plomo tienen una acción sinérgica en la absorción y toxicidad de este último (Bortoli A, 1986). Se ha comprobado en experimentos con ratas que el plomo induce daño hepático, aumentando en el suero la GOT y la bilirrubina total, e incrementándose el contenido de colágeno hepático (Kucharz EJ, 1986). Pero a la luz de los datos que acabamos de exponer cabría plantearse la posibilidad de que el plomo coadyuve con el alcohol en la producción de hepatopatía alcohólica. Esta posibilidad queda abierta en teoría, en primer lugar por las similitudes que pueden observarse al comparar los mecanismos de

patología celular de uno y otro tóxico, (Goyer RA, 1972), en segundo lugar por la potenciación que el alcohol tiene sobre el efecto tóxico del plomo comprobada en estudios clinicos y en experimentación animal (Mahaffey KR, 1974; Bortoli A, 1986; Flora SJS, 1987), y en tercer lugar por la influencia del plomo sobre metales (zinc, cobre, selenio), enzimas y metaloenzimas, cuyo papel en la protección o inducción del daño hepático por el etanol, es cada vez mas evidente (Aaseth J, 1986; Ritland S, 1987). Son necesarios mas estudios que ayuden a dilucidar esta posibilidad, y el significado de los datos encontrados en este trabajo.

CONCLUSIONES

- 1.- LA CONCENTRACION MEDIA DE PLOMO EN SANGRE EN LOS 100 INDIVIDUOS DE LA POBLACION GENERAL, GRUPO CONTROL, HA SIDO DE 175 $\mu\text{G/L}$, CON UNA DESVIACION TIPICA DE $\pm 87 \mu\text{G/L}$. ESTA CONCENTRACION HA SIDO MAS ALTA EN LOS VARONES QUE EN LAS HEMBRAS (181 Y 170 $\mu\text{G/L}$ RESPECTIVAMENTE).
- 2.- EN LOS 100 ENFERMOS, LA CONCENTRACION MEDIA DE PLOMO EN SANGRE HA SIDO DE 208 $\mu\text{G/L}$, CON UNA DESVIACION TIPICA DE $\pm 97 \mu\text{G/L}$, Y CON DIFERENCIA SIGNIFICATIVA CON RESPECTO AL GRUPO CONTROL. SIN EMBARGO, LOS VARONES HAN PRESENTADO UNA PLUMBEMIA MEDIA DE 222 $\mu\text{G/L}$, CON DIFERENCIA MUY SIGNIFICATIVA CON RESPECTO A LOS CONTROLES, MIENTRAS QUE LA PLUMBEMIA EN LOS PACIENTES DE SEXO FEMENINO HA SIDO PARACTICAMENTE IGUAL QUE EN LAS MUJERES DEL GRUPO CONTROL (169 Y 170 $\mu\text{G/L}$, RESPECTIVAMENTE).
- 3.- EN EL GRUPO DE "BEBEDORES" LA CONCENTRACION SANGUINEA DE PLOMO HA SIDO DE 229 $\pm 89 \mu\text{G/L}$, CON DIFERENCIA ESTADISTICA MUY SIGNIFICATIVA CON RESPECTO A LOS CONTROLES, Y A LOS PACIENTES NO BEBEDORES. ESTOS TENIAN UNA PLUMBEMIA DE 168 $\pm 99 \mu\text{G/L}$, SIN DIFERENCIA CON RESPECTO AL GRUPO CONTROL.
- 4.- LOS ENFERMOS VARONES NO BEBEDORES TENIAN UNA PLUMBEMIA DE 174 $\pm 75 \mu\text{G/L}$, IGUAL A LA MEDIA DEL GRUPO CONTROL, Y MUY SIMILAR A LA DEL GRUPO DE ENFERMOS DE SEXO FEMENINO. SE CONCLUYE QUE EL HABITO DE INGERIR BEBIDAS ALCOHOLICAS TIENE UNA IMPORTANTE INFLUENCIA EN LA CONCENTRACION SANGUINEA DE

PLOMO, Y EXPLICA LA DIFERENCIA DE DICHA CONCENTRACION EN AMBOS SEXOS.

- 5.- LA CONCENTRACION DE PLOMO EN SANGRE HA SIDO MAYOR, CON DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA, EN LAS HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS, TANTO CIRROTICA COMO NO CIRROTICA.

- 6.- NO HEMOS ENCONTRADO DIFERENCIAS AL ANALIZAR LA PLUMBEMIA DE LOS ENFERMOS SEGUN LA CONCENTRACION EN PLOMO DE LA BEBIDA QUE CONSUMIESEN. POR EL CONTRARIO EL PLOMO EN SANGRE SE HA CORRELACIONADO SIGNIFICATIVAMENTE CON LOS GRAMOS DE ETANOL CONSUMIDOS AL DIA. SE CONCLUYE QUE EL ALCOHOL, Y NO EL PLOMO PRESENTE EN LA BEBIDA, ES EL RESPONSABLE DEL ACUMULO DE DICHO METAL EN EL ORGANISMO DE LOS BEBEDORES.

- 7.- NO HEMOS ENCONTRADO CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SANGUINEOS DE PLOMO Y LOS DIVERSOS PARAMETROS DE FUNCION RENAL, Y HEPATICA. SIN EMBARGO HA EXISTIDO UNA CORRELACION SIGNIFICATIVA CON EL FOSFORO PLASMATICO (ESTA DE TIPO NEGATIVA), CON LA GOT Y CON LA BILIRRUBINA TOTAL, DIRECTA E INDIRECTA.

- 8.- EN LOS 100 ENFERMOS, LA CONCENTRACION MEDIA DE PLOMO EN EL TEJIDO HEPATICO OBTENIDO POR BIOPSIA HA SIDO DE 2.33 $\mu\text{G}/\text{G}$ CON UNA DESVIACION TIPICA DE $\pm 1.42 \mu\text{G}/\text{G}$. NO HEMOS ENCONTRADO CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE PLOMO EN SANGRE Y LA EXISTENTE EN EL TEJIDO HEPATICO.

- 9.- LA CONCENTRACION DE PLOMO EN TEJIDO HEPATICO HA PRESENTADO UNA CORRELACION SIGNIFICATIVA CON EL COBRE PLASMATICO, Y CON LA BILIRRUBINA DIRECTA.
- 10.- LA CONCENTRACION DE PLOMO EN EL TEJIDO HEPATICO DE PACIENTES CON HEPATOPATIA ALCOHOLICA HA SIDO MAYOR QUE EN LAS HEPATOPATIAS NO ALCOHOLICAS, SI BIEN LA DIFERENCIA NO HA SIDO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA.
- 11.- LA CUANTIFICACION DEL PLOMO EN HIGADO OBTENIDO DE LAS NECROPSIAS MUESTRA CIFRAS MEDIAS LIGERAMENTE SUPERIORES QUE EN LAS BIOPSIAS, (3.03 $\mu\text{g/g}$ Y 2.33 $\mu\text{g/g}$ RESPECTIVAMENTE. P NO SIGNIFICATIVA)
- 12.- EL GRUPO DE ONCE PACIENTES CON SIDEROSIS EN EL TEJIDO HEPATICO TENIAN UNA PLUMBEMIA SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR QUE EL RESTO. ESTE HECHO SUGIERE QUE EL PLOMO PUEDE TENER UN PAPEL EN LA GENESIS DE LOS DEPOSITOS HEPATICOS DE HIERRO.
- 13.- EL GRUPO DE OCHO PACIENTES CUYA PROFESION IMPLICABA UN RIESGO DE MAYOR EXPOSICION AL PLOMO, TENIAN LAS MAYORES CONCENTRACIONES DE ESTE METAL EN SANGRE, CON DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA SOBRE LOS DEMAS GRUPOS. A DESTACAR QUE CINCO DE ESTOS PACIENTES TENIAN UNA HEPATOPATIA ALCOHOLICA, AUNQUE CONSUMIAN MENOS ETANOL QUE EL RESTO DE LOS ENFERMOS CON EL MISMO DIAGNOSTICO (97 GRS/DIA VERSUS 142

GRS/DIA).

14.- POR TODO LO EXPUESTO PUEDE POSTULARSE QUE EL PLOMO PUEDE TENER UNA ACCION COADYVANTE CON EL ETANOL EN LA PRODUCCION DE HEPATOPATIA ALCOHOLICA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AASETH J, SMITH-KIELLAND A, THOMASSEN Y.- Selenium, Alcohol and liver diseases. Ann Clin Res. 18: 43-47, 1986
- 2.- ACRA A, RAFFOUL Z, DAJANI R, KARAHAGOPIAN Y,.- Lead-glazed pottery: a potential health hazard in the middle east. Lancet. February 21: 433-434, 1981
- 3.- AHLGREN L, HAEGER-ARONSEN B, MATTSSON S, SCHÜTZ A,.- In vivo determination of lead in the skeleton following occupational exposure. Brit J Ind Med. 37:109-113, 1980
- 4.- ALGAN M, HURAUULT DE LIGNY B, FROMENT.- Hepatonephrite et saturnisme hydrique. Ann Med Nancy. 22: 707-712, 1983
- 5.- ALGORA M, ZABALA P, MARTIN A, CABRERA R, SANJUAN I, BARBOLLA L, FERNANDEZ MN,.- Saturnismo por drogadicción: nueva fuente de intoxicación de interés clínico y graves consecuencias epidemiológicas. Resumen de comunicaciones: XXVIII reunión de la asociación española de Hematología. Comunicación nº 283. 1986
- 6.- ALLCOTT JV, BARNHART RA, MOONEY LA,.- Acute Lead poisoning in two users of illicit Methamphetamine. JAMA. 258: 510-511, 1987
- 7.- ALVARES AP, LEIGH S, COHN J, KAPPAS A,.- Lead an methyl mercury: effects of accurate exposure on cytochrome P-450 and the mixed function oxidase system in the liver. J Exp Med. 135: 1406-9, 1976
- 8.- APOSTOLI P, ROMEO L, DE MATTEIS MC, MENEGAZZI M, FAGGIONATO

- G, VETTORE L,.- Effects of lead on red blood cell membrane proteins. *Int Arch Occup Environ Health.* 61: 71-75, 1988
- 9.- ARAKI S, MURATA K, AONO H.- Subclinical cervico-spino-bulbar effects of lead: a study of short-latency somatosensory evoked potentials in workers exposed to lead, zinc, and copper. *Am J In Med.* 10: 163-175, 1986
- 10.- ARIAS VALLEJO E,.- El Hígado y los elementos minerales. *Rev Esp Enf Ap Digest.* 72, 1 (61), 1987
- 11.- ASHRAF MH, FOSMIRE GJ,.- Effects of marginal zinc deficiency on subclinical lead toxicity in the rat neonate. *J Nutr.* 115: 334-346, 1985
- 12.- ASSENNATO G, PACI C, BASERS ME, MOLININI R, CANDELA RG, ALTAMURA BM, GIORGINO R,.- Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health.* 42: 124-127, 1987
- 13.- BAETJER AM,.- Effects of season and temperature on childhood plumbism. *In Med Surg.* 28: 137-140, 1959
- 14.- BAKERMAN S.- Lead poisoning. *Clinical Chemistry.* 23: 1-9, 1983
- 15.- BALL GV, SORENSON LB.- Pathogenesis of hyperuricaemia in saturnine gout. *NEJM.* 280: 1199-1202, 1969
- 16.- BANCIU T, GEOGESCU L, SIRBU Z, BANCIU M, LESNIC C, KOOS T,.- L'atteinte hepaticque dans le saturnisme chronique professionnel. *Revue Int Hep.* 17-7: 635-650, 1967
- 17.- BANCIU T, PETROVICI A,.- Aspects infrastructuraux du foie dans l'intoxication saturnine. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 31: 693-699, 1968
- 18.- BAPTISTA A, Y COLS.- Alcoholic Liver Diseases. *Lancet.* 1:707, 1981
- 19.- BARLTROP D, BARRET J, DINGLE JT,.- Subcellular distribution of lead in the rat. *J Lab Clin Med.* 77: 705-712, 1971
- 20.- BARLTROP D, SMITH A,.- Lead binding to haemoglobin. *Experientia.* 28:76-77, 1972
- 21.- BARRY PSI.- A comparison of concentration of lead in human tissues. *Bri J Ind Med.* 32: 119-139, 1975
- 22.- BARRY PSI, MOSSMAN DB,.- Lead concentration in human tissues. *Brit J Industr Med.* 27: 339-351, 1970
- 23.- BARTON JC, CONRAD ME, NUBY S, HARRISON L,.- Effect of iron on the absorption and retention of lead. *J Lab Clin Med.* 92:536-547, 1978

- 24.- BATUMAN V, LANDY E, MAESAKA JK, WEDEEN RP,.- Contribution of lead to hypertension with renal impairment. N Eng J Med. 309: 17-21, 1983
- 25.- BEATTIE AD,.- Hépatitis caused by acute Lead poisoning. Med Chri Dig. 10: 309-310, 1981
- 26.- BEEK B, OBE G,.- Effect of lead acetate on human leucocyte chromosomes in vitro. Experientia. 30: 1006-1007, 1974
- 27.- BERITIC T.- Lead concentration found in human blood in association with lead colic. Arch Environ Health. 23: 289-291, 1971
- 28.- BERITIC T, STAHULJAK D,.- Lead poisoning from Lead-glazed pottery. Lancet. March 25: 669, 1961
- 29.- BERTOK L,.- Effect of endotoxin tolerance on the lead acetate induced endotoxin hypersensitivity of rats. J Bacteriol. 96: 569, 1968
- 30.- BIRD TD, WALLACE DM, LABBE RF,.- The porphyria, plumbism, pottery puzzle. JAMA. 247(6): 813-814, 1982
- 31.- BLAKE KCH,.- Absorption of 203 Pb from gastrointestinal tract of man. Environ Res. 11:1-4, 1976
- 32.- BORTOLI A, FAZZIN G, MARIN V, TRABUIO G, ZOTTI S.- Relationships between blood lead concentration and aminolevulinic acid dehydratase in alcoholics and workers industrially exposed to lead. Arch Environ Health. 41: 251-260, 1986
- 33.- BORTOLI A, MATTIELLO G, ZOTTI S, BONVICINI P, TRABUIO G, FAZZIN G.- Blood lead levels in patients with chronic liver diseases. Int Arch Occup Environ Health. 52: 49-57, 1983
- 34.- BOUTRON CF, PATTERSON CC,.- Lead concentration changes in Antarctic ice during the Wisconsin/Holocene transition. Nature. 323: 222-225, 1986
- 35.- BRATTON GR, ZMUDZKI J, BELL MC, WARNOCH LG.- Thiamin (vitamin B1) effects on lead intoxication and deposition of lead in tissues: therapeutic potential. Toxicol Appl Pharmacol. 59: 164-172, 1981
- 36.- BRINER W,.- The role of lead and nutrition in children at risk. Nut Rep Internat. 37: 1275-79, 1988
- 37.- BRUN A, BRUNK U,.- Lead induced injury on in vitro cultured rat fibroblast. Histochemie. 35: 227-234, 1973
- 38.- BRUNE D, NORDBERG GF, WESTER PO.- Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lung of workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a

- number of elements and of a control group. Sc Tot Environ. 16:13-35, 1980
- 39.- BRYCE-SMITH D,.- Lead and children. Nature. 330: 703, 1987
 - 40.- CAMPBELL BD, BAIRD AW,.- Lead poisoning in a group of demolition workers. Brit J Ind Med. 34: 298, 1977
 - 41.- CARTON JA.- Saturnismo 1988. Med Clin (Barc). 91: 538-540, 1988
 - 42.- CARTON SANCHEZ JA, CABEZA GONZALEZ DE LA FUENTE JM, ARRIBAS CASTRILLO JM, VALLINA ALVAREZ E, DIAZ SANCHEZ J, LLORENTE DE JESUS R,.- Hepatotoxicidad por plomo inorgánico: resultados en 85 casos de saturnismo agudo. Gastroenterol Hepatol. 8: 46-51, 1985
 - 43.- CASTELLINO N, ALOJ S,.- Intracellular distribution of lead in the liver and kidney of the rat. Bri J Ind Med. 26: 139-143, 1969
 - 44.- CATALA R, DURAN L, LLACER J,.- Contenido en plomo de conservas vegetales. ATA. 17: 197-208, 1977
 - 45.- CHAI S, WEBB RC,.- Effects of lead on vascular reactivity. Environ Health Perspect. 78: 85-89, 1988
 - 46.- CHAMBERLAIN AC,.- Effect of airborne lead on blood lead. Atmos Envir. 17:677-692, 1983
 - 47.- CHARNEY E, SAYRE J, COULTER M.- Increased lead absorption in inner city children: where does lead comes from?. Pediatrics. 65: 226-231, 1980
 - 48.- CHILD CG, TURCOTTE JG,.- The liver and portal hypertension. Filadelfia, WB Saunders Co.. , 1964
 - 49.- CHOIE D, RICHTER G,.- Cell proliferation in the rat kidney produced by lead. I. Synthesis of desoxyribonucleic acid. Lab Invest. 30: 647-651, 1979
 - 50.- CIRUGEDA DELGADO C, CIRUGEDA DELGADO ME, SANTOS DIAZ MD.- Estudio del contenido de plomo y cadmio en alimentos básicos I. Verduras frescas y en conserva. Alimentaria. Jul-agost:53-55, 1988
 - 51.- CIRUGEDA DELGADO C, SANTOS DIAZ MD, CIRUGEDA DELGADO ME,.- Estudio del contenido de plomo y cadmio en alimentos básicos II: músculo de cordero, vaca, cerdo y pollo. Alimentaria. Sept :9-11, 1988
 - 52.- CIRUGEDA DELGADO C, SANTOS DIAZ MD, CIRUGEDA DELGADO ME,.- Estudio del contenido de plomo y cadmio en alimentos básicos III: Hígado de vaca , cerdo y pollo. Alimentaria. Sept: 12-14, 1988

- 53.- COGHLAN JG, O'MORAIN C,.- Adult Lead Toxicity and untreated coeliac disease. J Roy Soc Med. 81: 612, 1988
- 54.- COLUMBANO A, LEDDA GM, SIRIGU P, PERRA T, PANI P,.- Liver cell proliferation induced by a single dose of Lead Nitrate. Am j Pathol. 110- 83-88, 1983
- 55.- CRASWELL PW,.- Chronic lead nephropathy. Ann Rev Med. 38: 169-173, 1987
- 56.- CULLEN MR, ROBINS JM, ESKENAZI B,.- Adult inorganic lead intoxication: Presentation of 31 new cases and review of recent advances in the literature. Medicine. 62: 221-247, 1983
- 57.- DABEKA RW, KARPINSKI KF, MCKENZIE AD, BAJDIK CD.- Survey of lead cadmium and fluoride in human milk and correlation of levels with environmental and food factors. Fd Chem Tox. 24: 913-921, 1986
- 58.- DALLY S, DANAN M, BUISINE A, HISPARD E, GIRRE C, FOURNIER PE.- Elevation de la plombemie au cours de l'alcoholisme. PresseMed. 26: 1227-1229, 1986
- 59.- DAVIS JM, SVENDSGAARD DJ.- Lead and child development. Nature. 329: 297-300, 1987
- 60.- DE SILVA PE.- Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead in erythrocytes. Brit J Ind Med. 38:209-217, 1981
- 61.- DEKNUDT GH, GERBER GB,.- Chromosome aberrations induced by heavy metals in bone marrow cells of mice fed a normal or calcium-deficient diet supplemented with different heavy metals. Mutat Res. 68: 163-168, 1979
- 62.- DEL RIO-VAZQUEZ A, RICO-LENZA H, ARROYO-VICENTE M.- Modificaciones en la concentración sérica de algunos oligoelementos en pacientes con cirrosis alcohólica. Gastroenterol y Hepatol. 2:9-13, 1979
- 63.- DONALD JM, BRADLEY M, O'GRADY JE, CUTLER MG, MOORE MR,.- Effects of low-level lead exposure on 24 h activity patterns in the mouse. Toxicol Letters. 42: 137-147, 1988
- 64.- EHLE AL,.- Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: A critical review. Neurotoxicol. 7: 203-216, 1986
- 65.- EISEMBERG A, AVNI A, ACKER C, SHANIN S, HAMDALLA MA, COSTIN C, SWARTZ T, WEISSENBERG E, GRAUER F.- Stoneground Flour as source of Lead poisoning. Lamcet. April 28: 972-973, 1984
- 66.- FELL G S.- Lead toxicity: problems of definition and

- laboratory evaluation. *Ann Clin Biochem.* 21: 453-460, 1984
- 67.- FLANAGAN PR, HAMILTON DL, HAIST J, VALBERG LS,.- The interrelationships between iron and lead absorption in iron-deficient mice. *Gastroenterology.* 77:1074-1081, 1979
- 68.- FLORA SJ, SINGH S, TANDON SK,.- Chelation in metal intoxication XVIII: Combined effects of thiamine and calcium disodium versenate on lead toxicity. *Life Sci.* 38: 67-71, 1986
- 69.- FLORA SJS, TANDON SK.- Effect of combined exposure to lead and ethanol on some biochemical indices in the rat. *Bioch Pharm.* 36: 537-541, 1987
- 70.- FLORENCE, TM LILLEY SG, STAUBER JL,.- Skin absorption of lead. *Lancet.* July 16: 157-158, 1988(a)
- 71.- FOX DA, CHU LWF,.- Rods are selectively altered by lead: II. Ultrastructure and quantitative histology. *Exp Eye Res.* 46: 613-625 b, 1988(b)
- 72.- FOX DA, FARBER DB,.- Rods are selectively altered by lead: I. Electrophysiology and biochemistry. *Exp Eye Res.* 46: 597-611, 1988
- 73.- FREY SW.- The determination of copper, iron, calcium, sodium and potassium in beer by atomic absorption spectrophotometry. *Atom Absorp Newsl.* 3:127, 1969
- 74.- FRIBERG L, VAHTER M.- Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: Results of a UNEP/WHO global study. *Environ Res.* 30: 95-128, 1983
- 75.- GIL LLANO JR, PEREZ DE LAS VACAS J, GASPAR G, SOLIS VILLA FJ,.- Saturnismo familiar a partir del agua de uso domestico. *Rv Clin Esp.* 177: 68-69, 1985
- 76.- GILLER KE, MCGRATH SP,.- Pollution by toxic metals on agricultural soils. *Nature.* 355: 676, 1988
- 77.- GILLI G, BONO R, SCURSATONE E.- Relationship between Atmospheric Lead concentration and Blood Lead Level in Turin (Italy). *J Trace Elem Electrolyt Health Dis.* 2: 91-95, 1988
- 78.- GLOAG D,.- Pollution and People. *Br Med J.* 282: 41-44, 1981
- 79.- GOCHFELD M, BURGER J,.- Effects of lead on growth and feeding behavior of young common terns (*Sterna Hirundo*). *Arch Environ Contam Toxicol.* 17: 513-517, 1988
- 80.- GOLDSMITH CD, SCANLON PF, PIRIE WR.- Lead concentrations in soil and vegetation associated with highways of different

- traffic densities. Bull Environ Cont Tox. 16: 66-70, 1976
- 81.- GOYER RA, MAHAFFEY KR,.- Susceptibility to lead toxicity. Environ Health Persp. October :73-79, 1972
 - 82.- GRANDJEAN P, OLSEN NB, HOLLNAGEL H.- Influence of smoking and alcohol consumption on blood leadlevels. Int Arch Occup Environ Health. 48: 391-397, 1981
 - 83.- GRANDJEAN PH, OLSEN NB.- Lead. En "Hazardous metals in Human Toxicology". VERCRUYSSSE A, Editor.- Elsevier. Capitulo 4: 153-169, 1984
 - 84.- GRANICK JL, SASSA S, KAPPAS A,.- Some biochemical and clinical aspects of lead intoxication. Adv Clín Chem. 20: 287-340, 1978
 - 85.- GREENBERG A, PARKINSON DK, FETTEROLF DE, PUSCHETT JB, ELLIS KJ, WIELOPOLSKI L, VASWANI AN, COHN SH, LANDRIGAN PJ,.- Effects of elevated lead and cadmium burdens on renal function and calcium metabolism. Arch Environ Health. 41: 69-76, 1986
 - 86.- GRIGGS RC, SUSCHINE J, NEWILL U, NEWTON BW, BUCHANAN S, RASCH CA,.- Environmental factors in childhood lead poisoning. JAMA. 187: 703-707, 1964
 - 87.- GRILO A, PALOMERA L, GARCIA DE JALÓN A, BARBUDO A, GARCIA I, CRIADO J,.- Saturnismo inducido por la ingestión de aceitunas aliñadas en vasijas de barro vitrificadas: estudio epidemiológico en la comarca de Cabra-Lucena. Med Clin (Barc). 86: 410-413 1986
 - 88.- GROBLER SR, ROSSOUW RJ, KOTZE D,.- Effect of airborne lead on the blood level of rats. S Afr J Sci. 84: 260-262, 1988
 - 89.- HAMILTON DL,.- Interrelationships of lead and iron retention in iron-deficient mice. Toxicol Appl Pharmacol. 46: 651-661, 1978
 - 90.- HARLAN WR,.- The relationship of blood lead levels to blood pressure in the U.S. population. Environ Health Perspect. 78: 9-13, 1988
 - 91.- HARLAN WR, LANDIS JR, SCHOMOUDER RL, GOLDSTEIN NG, HARLAN LC,.- Blood lead and blood pressure relationship in the adolescent and adult US population. JAMA. 253: 530-534, 1985
 - 92.- HARRIS RW, ELSEA WR,.- Ceramic glaze as a Source of Lead poisoning. JAMA. , 1967
 - 93.- HINDMARSH JT,.- The porphyrias: Recent advances. Clin Chem. 32: 1255-1263, 1986

- 94.- HO YB, TAI KM,.- Effect of rain on lead levels in roadside vegetation in Hong Kong. Bull Environm Contam Toxicol. 23: 658-660, 1979
- 95.- HUNTZICKER JJ, FRIEDLANDER SK, DAVIDSON CJ,.- Material balance for automobile emitted lead in Los Angeles basin. Environ Sci Technol. 9: 448-457, 1975
- 96.- HUSEMAN CA, MORIARTY CM, ANGLE CR,.- Childhood lead toxicity and impaired release of thyroid-stimulating hormone. Environ Res. 42: 524-533, 1987
- 97.- IBELS LS, POLLOCK CA.- Lead intoxication. Medical Toxicology. 1:387-410, 1986
- 98.- ITO Y, NIIYA Y, OTANI M, SARAI S, SHIMA S,.- Effect of food intake on blood lead concentration in workers occupationally exposed to lead. Toxicology Letters. 37: 105-114, 1987
- 99.- ITO Y, NIIYA Y, OTANI M, SARAI S, SHIMA S,.- Effect of thiamine on the excretion of subcutaneously injected lead in rats. Toxicology Letters. 37: 221-228, 1987
- 100.- IYENGAR GV.- Autopsy sampling and elemental analysis: error arising from post-mortem changes. J Pathol. 134: 173-180, 1981
- 101.- JONES RB, WISE JL, KIESOW LA.- Failure of methylprednisolone to protect lead-sensitised rats against endotoxin. Infect Immun. 8: 683-684, 1973
- 102.- JONES RD, COMMINS BT, CERNIK AA.- Blood lead and carboxyhaemoglobin levels in London taxidivers. Lancet. 2:302-303, 1972
- 103.- KARAI I, FUKUMOTO K, HORIGUCHI S,.- [a] Alterations of lipids of the erythrocyte membranes in workers exposed to lead. Int Arch Occup Environ Health. 50: 11-16, 1982
- 104.- KARAI I, FUKUMOTO K, HORIGUCHI S,.- [b] An increase in Na/K ATPase activity of erythrocyte membranes in workers employed in a lead refining factory. Br J Ind Med. 39: 290-294, 1982
- 105.- KARKKAINEN P, MUSSALO-RAUHAMAA E, POIKOLAINEN K, LEHTO J.- Alcohol intake correlated with serum trace elements. Alc Alcoh. 23: 279-282, 1988
- 106.- KATTI SR, SATHYANESAN AG,.- Lead nitrate induced changes in the brain constituents of the freshwater fish *Clarias batrachus* (L). Neurotoxicol. 7: 47-52, 1986
- 107.- KEHOE RA.- The metabolism of lead in man in health and disease. The Haraen lectures, 1960. J Roy Inst Pub Health

Hyg. 24: 81-97, 101-20, 1, 1961

- 108.- KLAUDER DS, PERING HG.- Protective value of dietary copper and iron against some toxic effects of lead in rats. Environ Health Perspect. 12: 77-80, 1975
- 109.- KLEIN M, NAMER R, HARPUR E, CORBIN R.- Earthenware containers as a source of fatal lead poisoning. N Eng J Med. 283: 669-672, 1970
- 110.- KOLBYE AC, MAHAFFEY KR, FIORINO JA,.- Food exposures to lead. Environ Health Perspect. 7: 65-, 1974
- 111.- KOPP SJ, BARRON JT, TOW JP.- Cardiovascular action of lead and relationship to hypertension: A review. Environ Health Perspect. 78: 91-99, 1988
- 112.- KORPELA H, LOUEVAINA R, YJÄRNHEIKKI E, KAUPPILA A,.- Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol. 155: 1086-9, 1986
- 113.- KORSRUD GO, MELDRUM JB.- Effect on Blood, Liver and Kidney variables of age and of dosing rats with Lead Acetate orally or via the drinking water. Biol Trace Elemt Res. 17: 151-166, 1988
- 114.- KORSRUD GO, MELDRUM JB,.- Effect of diet on the response in rats to lead acetate given orally or in the drinking water. Biolog Trace El Res. 17: 167-173, 1988
- 115.- KOSTIAL K, MOMCILOVIC B,.- Transport of lead 203 and calcium 47 from mother to offspring. Arch Environ Health. 29: 28-30, 1974
- 116.- KRAMER HJ, GONICK HC, LU E,.- In vitro inhibition of Na-K-ATPase by trace metals: Relation to renal and cardiovascular damage. Nephron. 44: 329-336, 1986
- 117.- KUCHARZ EJ.- Effect of Lead intoxication on collagen content in the liver of rats. Rev Roum Biochim. 23:315--317, 1986
- 118.- KUTTNER RE, TOSHIAKI EBATA, SCHUMER W.- The mediated effect of endotoxin and Lead upon Hepatic metabolism. Surg Gyn Obst. 159: 319-324, 1984
- 119.- LABEEW M, CABANNE JF, DUBOT P,.- Gout, renal failure, and lead accumulation. Nephron. 46: 222, 1987
- 120.- LACRANJAN I, POPESCU HI, GAVANESCU O, KLEPSCH I, SERBANESCU M,.- Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health. 30: 396-401, 1975
- 121.- LANDRIGAN PJ, GEHLBACH SH, ROSENBLUM BF, SHOULTS JM,

- CANDELARIA RM, BARTHEL WF, LIDDLE JA, SMREK AL, STAEHLING NW, SANDERS JF,.- Epidemic lead absorption near an ore smelter: The role of particulate lead. N Eng J Med. 292, 1975
- 122.- LATTA DM, DONALDSON WE,.- Lead Toxicity in Chicks: interactions with dietary methionine and choline. J Nutr. 116: 1561-68, 1986
- 123.- LATTA DM, DONALDSON WE,.- Modification of lead toxicity and organ distribution by dietary sulfur amino acids in chicks (Gallus domesticus). Comp Biochem Physiol. 84: 101-104, 1986
- 124.- LEDDA-COLUMBANO GM, COLUMBANO A, PANI P,.- Lead and Liver Cell Proliferation. Effect of repeated administration. Am J Pathol. 113:315-320, 1983
- 125.- LEDERER LG, BING FC,.- Effect of calcium and phosphorus on retention of lead by growing organism. JAMA. 114: 2457-61, 1940
- 126.- LINDEN MA, MANTON WI, STEWART RM, THAL ER, FEIT H,.- Lead poisoning from retained bullets: Pathogenesis diagnosis and management. Ann Surg. 195(3): 305-313, 1982
- 127.- MAGID E, HILDEN M.- Elevated levels of blood lead in alcoholic liver diseases. Int Arch Occup Hlth. 35: 61-65, 1975
- 128.- MAHAFFEY KR,.- Relation between quantities of lead ingested and health effects of lead in humans. Pediatrics. 59 :448-456, 1977
- 129.- MAHAFFEY KR, ANNEST JL, ROBERTS J, MURPHY RS.- National estimates of blood lead levels: United States 1976-1980. Association with selected demographic and socioeconomic factors. NEJM. 307: 573-579, 1982
- 130.- MAHAFFEY KR, GOYER RA, WILSON MH, HILL CH.- Influence of ethanol ingestion on lead toxicity in rats fed isocaloric diets. Arch Environ Health. 28: 217-222, 1974
- 131.- MAHAFFEY KR, RADER JI,.- Metabolic interactions: Lead, calcium and iron. Ann NY Acad Scienc. 355: 285-297, 1980
- 132.- MALHOTRA KM, SHUKLA GS, CHANDRA SV.- Neurochemical changes in rats coexposed to lead and copper. Arch Toxicol. 49: 331-336, 1982
- 133.- MANCI EA,.- Excretion of lead by chronic blood loss. Medical Hypotheses. 26: 97-98, 1988
- 134.- MANTON WI, COOK JD.- High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal

- fluid. Brit J Ind Med. 41:313-319, 1984
- 135.- MARTINEZ L. DE LETONA J, PEREZ ALVAREZ R, MASA VAZQUEZ P, FERRIZ MORENO P, ELVIRO GARCIA P, PEREZ MAESTU R,.- Intoxicación saturnina a partir de una vasija de barro vidriado. Rev Clin Esp. 164: 413-415, 1982
- 136.- MCLAUGHLIN M, STOPPS GJ.- Smoking and lead. Arch Environ Health. 26: 131-136, 1973
- 137.- MILLER GD, MASSARO TF, KOPEREK E, MASSARO EJ.- Low-level lead exposure and the time dependent organ-tissue distribution of essential elements in the neonatal rats. Biol Trace Elem Res. 6: 519-530, 1984
- 138.- MILMAN N, PODENPHANT J, ASNAES S,.- Trace elements in normal and cirrhotic human liver tissue I. Iron, copper, zinc, selenium, manganese, titanium and lead measured by X-ray fluorescence spectrometry. Liver. 6: 111-117, 1986
- 139.- MITTELSTAEDT RA, POUNDS JG,.- Subcellular distribution of Lead in cultured rat hepatocytes. Environ Res. 35: 188-196, 1984
- 140.- MOLINA MANZANO J, MARTIN DEL YERRO JL, FERNANDEZ ALVARO P, MARTIN SCAPA A, CANO A, FERNANDEZ FUERTES I,.- Saturnismo y drogadicción. Rv Clin Esp. 181: 81-82, 1987
- 141.- MONTEFORT S,.- Lead poisoning in heroin addicts. Br Med J. 294: 1233, 1987
- 142.- MOORE MR,.- Diet and lead toxicity. Proc Nutr Soc. 38:243-250, 1979
- 143.- MOOTY J, FERRAND CF, HARRIS P,.- Relationship of diet to lead poisoning in children. Pediatrics. 55: 636-639, 1975
- 144.- MOREAU T, HANNAERT P, ORSSAUD G, HUEL G, GARAY RP, CLAUDE JR, JUGUET B, FESTY B, LELLOUCH J,.- Influence of membrane sodium transport upon the relation between blood lead and blood pressure in a general male population. Environ Health Perspect. 78:47-51 1988
- 145.- MOREL JJ, ALBAHARY C, BERRY JP, GALLE P, RIPAUT J, AURIOL M, DESOILLE H, PHILBERT M,.- A propos du saturnisme hepaticque. Etude clinique et experimentale. Arch Mal Prof. 35: 609-630, 1974
- 146.- MORESCO RM, DALL'OLIO R, GANDOLFI O, GOVONI S, DI GIOVINE S, TRABUCCHI M,.- Lead neurotoxicity: A role for dopamine receptors. Toxicology. 53: 315-322, 1988
- 147.- MURATA K, ARAKI S, AONO H.- Effects of lead, zinc and copper absorption on peripheral nerve conduction in metal workers. Int Arch Occup Environ Health. 59: 11-20, 1987

- 148.- MUROZUMI M, CHOW TJ, PATTERSON CC,.- Chemical concentrations of pollutant lead aerosols, terrestrial dust and sea salts in Groenland and Antarctic snow strata. *Geochem Cosmochim Acta*. 33: 1247-94, 1069
- 149.- NEEDKEMAN HL.- Exposure to lead: Sources and effects. *NEJM*. 297: 943, 1977
- 150.- NEEDLEMAN HL, GUNNOE CH, LEVITON A, REED R, PERESIE H, MAHER C, BARRET P,.- Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Eng J Med*. 300: 689-695, 1979
- 151.- NEEDLEMAN HL, RABINOWITZ M, LEVITON A, LINN S, SCHOENBAUM S,.- The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *J Am Med Assoc*. 251: 2956-59, 1984
- 152.- NERI LC, HEWITT D, ORSER B,.- Blood lead and blood pressure: Analysis of cross-sectional and longitudinal data from Canada. *Environ Health Perspect*. 78: 123-126, 1988
- 153.- OMS.- Criterios de salud ambiental 3: Plomo.. Publicación n. 388. , 1977
- 154.- ORTUÑO JA, GARRIDO G, CUBILLO P, ALFONSO V, AZNAR J, BERENQUER J.- Déficit de zinc y gravedad de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)*. 89: 99-103, 1987
- 155.- OSKARSSON A, OLSON L, PALMER MR, LIND B, BJÖRLUND H, HOFFER B,.- Increased lead concentration in brain and potentiation of lead-induced neuronal depression in rats after combined treatment with lead an disulfiram. *Environ Research*. 41: 623-632, 1986
- 156.- OTERO-GONZALEZ A, MORA-BERMUDEZ B, CAO GONZALEZ M, RODRIGUEZ MIGUEZ L.- Epidemiologia de la intoxicación por plomo de agua domiciliaria y Saturnismo. Valoración de parametros para el estudio de grandes poblaciones. *Rev San Hig Pub*. 61: 799-810, 1987
- 157.- OUGH CS, CROWELL EA, BENZ J,.- Metal content of California wine. *J Food Sci*. 47: 825-828, 1982
- 158.- PARRAS F, PATIER JL, EZPELETA C,.- Lead-contaminated heroin as a source of inorganic-lead intoxication. *N Eng J Med*. 316: 755, 1987
- 159.- PATTERSON C,.- Global pollution measured by lead in mid-ocean sediments. *Nature*. 326: 244-245, 1987
- 160.- PEREZ-COLL CS, HERKOVITS J, SALIBIÁN A,.- Embryotoxicity of lead on *Bufo arenarum*. *Bull Environ Contam Toxicol*. 41:247-252, 1988

- 161.- PICCINI F, FAVALLI L, CHIARI MC,.- Experimental investigations on the contraction induced by lead in arterial smooth muscle. *Toxicology*. 8: 43-51, 1977
- 162.- PIRKLE JL, SCHWARTZ J, LANDIS JR, HARLAN WR.- The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am J Epidemiol*. 121: 246-258, 1985
- 163.- POUNDS JG, WRIGHT R, KODELL RL,.- Cellular metabolism of lead: A kinetic analysis in the isolated rat hepatocyte. *Toxicol Appl Pharmacol*. 66: 88-101, 1982
- 164.- PUESCHEL SM, KOPITO L, SCHWACHMAN H,.- A screening and follow up study of children with an increased lead burden. *JAMA*. 333: 462-466, 1972
- 165.- QUINN MJ, DELVES HT,.- UK blood lead monitoring programme 1984-1987: Protocol and results for 1984. *Human Toxicol*. 6: 459-474, 1987
- 166.- QUINN MJ, DELVES HT,.- UK blood lead monitoring programme 1984-1987: Results for 1985. *Human Toxicol*. 7: 105-123, 1988
- 167.- RABINOWITZ M, NEEDLEMAN H, BURLEY M, FINCH H, REES J.- Lead in umbilical blood, indoor air, tap water, and gasoline in Boston. *Arch Environ Hlth*. 39: 299-301, 1984
- 168.- RABINOWITZ MB.- Stable isotope mass spectrofotometry in childhood lead poisoning. *Biol Trace Elem Res*. 12: 223-229, 1987
- 169.- RABINOWITZ MB, BELLINGER DC,.- Soil Lead-Blood Lead Relationship among Boston children. *Bull Environ Contam Toxicol*. 41:, 1988
- 170.- RABINOWITZ MB, WETHERILL GW, KOPPLE JD,.- Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies. *Science*. 182:725-727, 1973
- 171.- RABINOWITZ MB, WETHERILL GW, KOPPLE JD,.- Studies of human lead metabolism by use of stable isotope tracers. *Environ Health Perspect*. 7:145-155, 1974
- 172.- RABINOWITZ MB, WETHERILL GW, KOPPLE JD,.- Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest*. 58: 260-270, 1976
- 173.- RAINS DW,.- Lead Accumulation by Wild Oats (*Avena fatua*) in a Contaminated Area. *Nature*. 233: 210-211, 1971
- 174.- REDING P, DUCHATEAU J, BATAILLE C,.- Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. *Lancet*. 2:493-494, 1984

- 175.- RITLAND S, AASETH J,.- Trace elements and the liver. J Hep. 5: 118-122, 1987
- 176.- RODAMILANS M, MTZ. OSABA MJ, TO-FIGUERAS J, RIVERA FILLAT F, MARQUES JM, PEREZ P, CORBELLA J,.- Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. Human Toxicol. 7: 125-128, 1988
- 177.- ROSEN JF, CHESNEY RW, HAMSTRA A, DE LUCA HF, MAHAFFEY KR,.- Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. N Eng J Med. 302: 1128-1131, 1980
- 178.- RUSSO MA, KAPOOR SC, VAN ROSSUM GD.- Localization of lead in the kidney and liver of rats treated in vivo with lead acetate: ultrastructural studies on unstained sections. Br J Exp Patho. 69(2): 221-234, 1988
- 179.- SCHEUER PJ, WILLIAMS R, MUIR AR.- Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis. J Path Bact. 84: 53-64, 1962
- 180.- SCHROEDER HA, TIPTON IH,.- The human body burden of lead. 1968.
- 181.- SCHWARTZ J,.- The relationship between blood lead levels and blood pressure in the NHANES II survey. Environ Health Perspect. 78: 15-22, 1988
- 182.- SEARLE JW, KERR JFR.- Iron storage disease. En "Pathology of the Liver". MACSWEEN RNM, ANTHONY PP, SHEUER PJ, Editores.- Edit. Churchill Livingstone. 181-201, 1987
- 183.- SEITZS HK.- Alcohol effects on drug-nutrient interactions. Drug Nutr Interact. 4: 143-163, 1985
- 184.- SELYE H, TUCHWEBER B, BERTOK L,.- Effect of lead acetate on the susceptibility of rat to bacterial endotoxins. J Bacteriol. 91: 884-890, 1966
- 185.- SHAPER AG, POCOCK SJ, WALKER M, WALE CJ, CLAYTON B, DELVES HT.- Effects of alcohol and smoking on blood lead in middle-aged British men. Br Med J. 284: 299-302, 1982
- 186.- SHARMA RK, JACOBSON-KRAM D, LEMMON M, BAKKE J, GALPERIN I, BLAZAK WF,.- Sister-chromatid exchange and cell replication kinetics in fetal and maternal cells after treatment with chemical teratogens. Mut Res. 158: 217-231, 1985
- 187.- SHIELDS JB, MITCHELL HH,.- The effect of calcium and phosphorus on the metabolism of lead. J Nutr. 21:541-552, 1941
- 188.- SHUCARD JL, SHUCARD DW, PATTERSON R, GUTHRIE R,.- Prenatal

lead exposure and its potential significance for developmental disabilities: A preliminary study of umbilical cord blood lead levels. Neurotoxicol. 9: 317-326, 1988

- 189.- SILBERGELD EK, ADLER HS,.- Subcellular mechanism of lead neurotoxicity. Brain Res. 148: 451, 1978
- 190.- SILBERGELD EK, SCHWARTZ J, MAHAFFEY K.- Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. Environ Res. 47: 79-94, 1988
- 191.- SIX KM, GOYER RA,.- Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium. J Lab Clin Med. 76: 933-942, 1970
- 192.- SKERFVING S.- Toxicology of inorganic lead, en "Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease". Alan R. Liss, Inc. 611-630, 1988
- 193.- SKERFVING S, AHLGREN L, CHRISTOFFERSSON JO, HAEGER-ARONSEN B, MATTSSON S, SCHÜTZ A, LINDBERG G.- Metabolism of inorganic lead in man. Nutr Res Suppl. 1: 601-607, 1985
- 194.- SKERFVING S, AHLGREN L, CHRISTOFFERSON JO, HAEGER-ARONSEN B, MATTSSON S, SCHUTZ A.- Metabolism of inorganic lead in occupationally exposed humans. Arch Hig Rada Toksikol. 34: 277-286, 1983
- 195.- SKREB Y, HABAZIN-NOVAK V,.- Reversible inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis in human cells by lead chloride. Toxicology. 5: 167-174, 1975
- 196.- SLAVIN W.- Applications of Atomic Absorption spectroscopy in the food industry. Atom Absorp Newsl. 4:330, 1965
- 197.- SOMERVAILLE L, CHETTLE DR, SCOTT MC,.- In-vivo measurements of lead in bone using x-ray fluorescence. Phys Med Biol. 30:929-943, 1985
- 198.- SORENSEN EM, BHATTACHARYYA MH,.- Intravenous administration mode for lead inclusion development in mouse tissues. Toxicol Lett. Apr 41(1): 31-38, 1988
- 199.- STAESSEN J, BRUAUX P, CLAEYS-THOREAU F, DEPLAEN P, DUCOFFRE G, LAUWERYS R, ROELS H, RONDIA D, SARTOR F, AMERY A.- The relationship between blood pressure and environmental exposure to lead and cadmium in Belgium. Environ Health Perspec. 78: 127-129 1988
- 200.- STEENHOUT A,.- Kinetics of lead storages in teeth and bones. An epidemiologic approach. Arch Environ Health. 37:224-231, 1982
- 201.- STRUNCK DH, ANDREASSEN AA.- Collaborative study using atomic absorption spectrophotometry for the determination of

- copper in alcoholic products. J Assoc Offic Anal Chemist. 50:339, 1967
- 202.- SULLIVAN MF, RUEMLER PS.- Effect of excess Fe on Cd or Pb absorption by rats. J Toxicol Environ Health. 22:131-139, 1987
- 203.- TER HAAR GL, ARONOW R,.- New information on lead in dirt and dust as related to the childhood lead problem. Environ Health Perspect. 7: 83-89, 1974
- 204.- TER HAAR GL, BAYARD MA,.- Composition of airborne lead particles. Nature. 232: 553-554, 1971
- 205.- TIFFANY-CASTIGLIONI E, GARCIA DM, WU J, ZMUDZKI J, BRATTON GR,.- Effects of lead on viability and intracellular metal content of C6 rat glioma cells. J Toxicol Environ Health. 23: 267-279, 1988
- 206.- TJELL JC, HOVINARD MF, MOSEK H,.- Atmospheric lead pollution of grass grown in a background area in Denmark. Nature. 280: 425-426, 1979
- 207.- TOLA S, NORDMAN CH.- Smoking and blood lead concentrations in lead-exposed workers and unexposed population. Environ-Res. 13: 250-255, 1977
- 208.- TOMERA JF, HAKALC,.- Mercury and lead-induced contraction of aortic smooth muscle in vitro. Arch Int Pharmacodyn Ther. 283: 295-302, 1986
- 209.- TOMOKUNI K, ICHIBA M, HIRAI Y, HASEGAWA T, SUGIMOTO K,.- Relationship between inhibition of erythrocyte pyrimidine 5-nucleotidase activity and biological response for porphyrin metabolism in workers occupationally exposed to lead. Int Arch Occup Environ Health. 60: 431-436 1988
- 210.- TURABIAN FERNANDEZ JL, MARCOS SANCHEZ F, SERRA ESTELLES M, DURAN PEREZ-NAVARRO A,.- Intoxicación por plomo, una grave enfermedad olvidada. Revisión a propósito de cuatro casos en adultos. Rv Clin Esp. 171: 289-291, 1983
- 211.- TYROLER HA.- Epidemiology of hypertension as a public health problem: An overview as background for evaluation of blood lead-blood pressure relationship. Environ Health Perspect. 78: 3-7, 1988
- 212.- VAN BARNEVELD AA, VAN DEN HAMER CJ,.- Influence of Ca and Mg on the uptake and deposition of Pb and Cd in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 79:1-10, 1985
- 213.- VANDER AJ,.- Chronic effects of lead on the renin-angiotensin system. Environ Health Perspect. 78: 77-83, 1988
- 214.- VERON A, LAMBERT CE, ISLEY A, LINET P, GROUSSET F,.-

Evidence of recent lead pollution in deep north-east Atlantic sediments. *Nature*. 326: 278-281, 1987

- 215.- VICTERY W,.- Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: An overview. *Environ Health Perspect*. 78: 71-76, 1988
- 216.- VICTERY W, MILLER CR, ZHU S, GOYER RA,.- Effect of different levels and periods of Lead Exposure on Tissue levels and excretion of Lead ,Zinc and Calcium in the Rat. *Fundament App Toxicol*. 8: 506-516, 1987
- 217.- VICTERY W, VANDER AJ, SHULAK JM, SCHOEPS P, JULIUS S,.- Lead, hypertension, and renin-angiotensin system in rats. *J Lab Clin Med*. 99: 354-362, 1982
- 218.- VILLARREAL-TREVIÑO CM, VILLEGAS-NAVARRO A,.- Differential accumulation of lead by soft tissues on rabbit. *Bull Environ Contam Toxicol*. 39: 334-342, 1987
- 219.- VIVES JF, BELLET H, LAPINSKI H, MIROUZE D, RICHARD JL, HIRSCH JL, SOULAYRACM, MATHIEU-DAUDE P, VALLAT G, MICHEL H.- Alcoholisme chronique et intoxication saturnine. *Gastroenterol ClinBiol*. 4: 119-122, 1980
- 220.- WATSON WS, HUME R, MOORE MR,.- Oral absorption of lead and iron. *Lancet*. August 2: 236-237, 1980
- 221.- WEBB RC, WINQUIST RJ, VICTERY W, VANDER AJ,.- In vivo and in vitro effects of lead on vascular reactivity in rats. *Am J Physiol*. 214: H211-216, 1981
- 222.- WEILER E, KHALIL-MANESH F, GONICK H,.- Effects of lead and natriuretic hormone on kinetics of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase: possible relevance to hypertension. *Environ Health Perspect*. 78: 113-115, 1988
- 223.- WHITEHEAD TP, PRIOR AP,.- Lead Poisoning from home-made winw. *Lancet*. Dec 17: 1343-1344, 1960
- 224.- WIEBE JP, SOLHANICK AI, MYERS KI,.- The mechanism of action of lead in the testes: in vitro supression of LH receptors, ciclic AMP, and steroidogenesis. *Life Sci*. 32: 1997-1999, 1983
- 225.- WIECEK A, MANN JFE, NOWACK R, RITZ E,.- Effects of lead intoxication on blood pressure and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*. 4(suppl 6):S45-S47, 1986
- 226.- WIGFIELD DC, CHAKRABARTI CL, WRIGTH SC, ESATWOOD JA, KARKOWSKA R, JOHNSON PM,.- Chemical and biological monitoring of chronic Lead poisoning in the rat. Implications to the assesment of hazard of low-lewel Lead. *J Appl Toxicol*. Oct 6(5): 371-376, 1986

- 227.- WINNEKE G, COLLET W, LILLIENTHAL H,.- The effects of lead in laboratory animals and environmentally-exposed children. Toxicology. 49: 291-298, 1988
- 228.- WITTMERS LE, WALLGREN J, ALICH A,.- Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. Arch Environ Health. 43: 381-391, 1988
- 229.- WOLNIK KA, FRICKE FL, CAPAR SG, BRAUDE GL, MEYER MW, SATZGER RD, BONNIN E,.- Elements in mayor raw agricultural crops in the United States.1.Cadmium and Lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans sweet corn and wheat. J Agric Food Chem. 31: 1240-1244, 1983
- 230.- WOLNIK KA, FRICKE FL, CAPAR SG, MEYER MW, SATZGER RD, BONNIN E, GASTON CM,.- Elements in mayor raw agricultural crops in the United States.3. Cadmium, Lead, and eleven other elements in carrots, field corn, onions, rice spinach and tomatoes. J Agr Food Chem. 33: 807-811, 1985
- 231.- YOKOYAMA K, ARAKI S, AONO H,.- Reversibility of psychological performance in subclinical lead absortion. Neurotoxicol. 9(3): 405-410, 1988
- 232.- ZAKRZEWSKA M,.- Effect of lead on postnatal development of the bank vole (Clethrionomys glareolus). Arch Environ Contam Toxicol. 17: 365-371, 1988
- 233.- ZARSKI JP, ARNAUD J, LABADIE H, BEAUGRAND M.- Evolution des concentrations seriques et tissulaires de zinc apres supplementation orale chez des alcooliques chroniques avec et sans cirrhose. Gastroenterol Clin Biol. 11: 856-860, 1987

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE QUÍMICA

EXAMEN DE QUÍMICA ORGANICA I
CATEDRA DE QUÍMICA ORGANICA I

Luis Castilla Higuera

Hígado y Páncreas. Aspecto del metabolismo del Alcohol
de los ácidos grasos. Efectos de su intake excesivo en
la patología de la hepatopatía alcohólica.

Dr. Maximiliano

Abate 1990

Dr. Vocales

Dr. Escobedo

Verdugo

Ortiz

[Signature]

[Signature]

[Signature]

[Signature]