



Revisión crítica sobre el “Perfil Plúmbico”

Lo actual y lo obsoleto

Dra. Q.F. Adriana Cousillas

Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental

Facultad de Química

URUGUAY

“Perfil Plúmbico”

- Durante muchos años se realizó la evaluación de la exposición al plomo mediante la determinación del “perfil plúmbico”.
- El **Perfil Plúmbico incluye**, el análisis de Pb-S y de otros biomarcadores, como por ejemplo, plomo en plasma o en orina, inhibición de la enzima delta-aminolevulínico deshidratasa, o variación de la concentración de algunos metabolitos en orina o sangre
- Sin embargo, en la actualidad la información que aporta este “Perfil plúmbico” no es considerada relevante por la comunidad científica.

Información actualizada

- El indicador de exposición a plomo más confiable es la determinación de **plomo en sangre**.
- Mediciones **seriadas** de plomo en sangre, ofrecen la mejor información sobre la fluctuación de la absorción a plomo.
- La comunidad científica insiste en buscar **bioindicadores alternativos** para el monitoreo de exposición a plomo pero ninguno brinda una información superior en forma aislada o presenta problemas analíticos.

Fuentes de exposición

- Las poblaciones aún están expuestas a plomo, por varias **fuentes** a través de la comida, el agua, polvo de las casas y actividades industriales como recicladoras de metales, fábricas de baterías, fundiciones, etc.

Absorción

- La fracción de plomo que se **absorbe** depende
- de la forma química y física en que se presente
 - de la edad, sexo, estado nutricional y condiciones genéticas de la población expuesta

Monitoreo biológico

- Un monitoreo biológico refleja la carga corporal actual de un individuo, proveniente de una exposición reciente o pasada.
- Por ello, una **apropiada selección y medición de biomarcadores** para la exposición al plomo es de importancia crítica:
 - a los efectos de una adecuada gestión en el cuidado de la salud,
 - para decisiones políticas de salud pública
 - para actividades primarias de prevención.

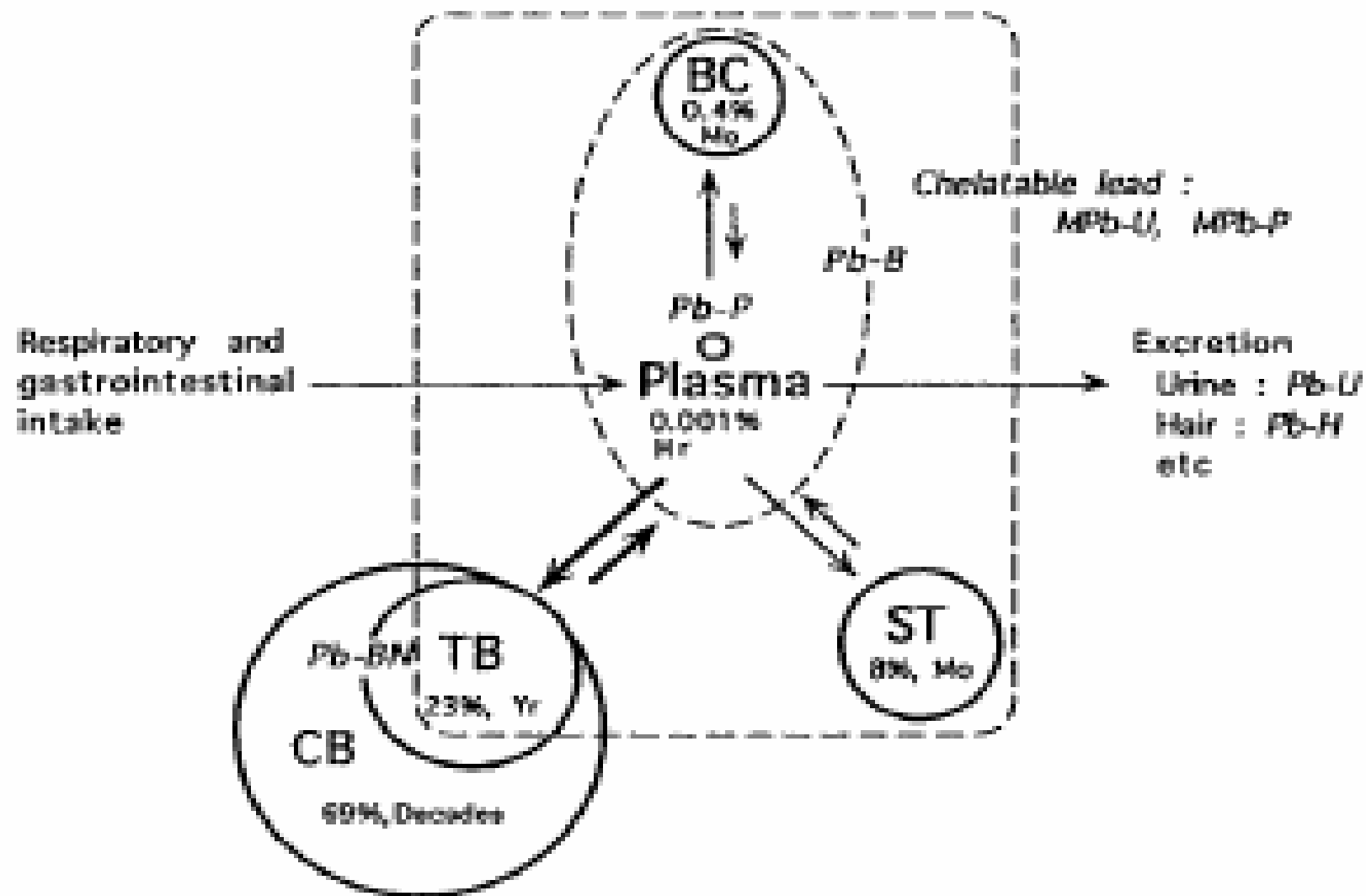


Fig. 2. Dynamic interchange of body lead pool and biomarkers of exposure.

BC: Blood red cells, St: Soft tissue, TB: Trabecular

Carga corporal

- La carga total de plomo esta dividida en 4 compartimentos.
 - Sangre (35 días)
 - Tejidos blandos (40 días)
 - Hueso trabecular (3 a 4 años)
 - Hueso cortical (16 a 20 años).

Sintomatología

- La enfermedad crónica puede presentar o no episodios con síntomas agudos.
- Los síntomas clínicos de la intoxicación **no son específicos**. Por encima de 50 ug/dL aparecen con episodios de irritabilidad, pérdida del apetito, cambio en la personalidad y dolor abdominal que se pueden confundir con otras enfermedades.
- En el caso de los **niños no hay nada**, ni en el estudio físico, ni en el clínico o estudios de laboratorio que sugieran una intoxicación con plomo.
- Los **daños** que el plomo puede ocasionar en los riñones y el SNC pueden **permanecer** mucho después que los niveles de plomo en sangre disminuyeron debido a la distribución y eliminación.

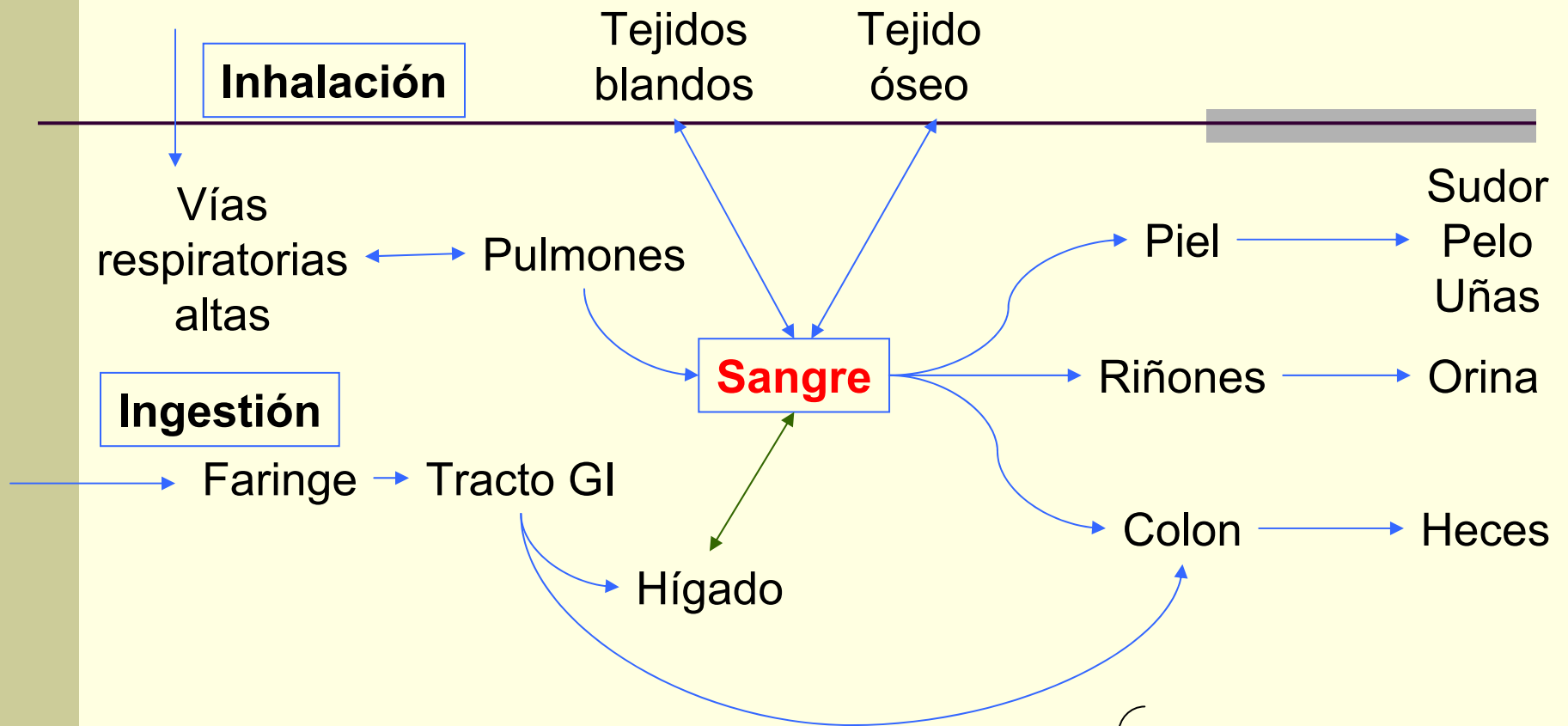
Biomarcadores del Plomo

- Indicadores de exposición
- Indicadores de efecto
- Indicadores de susceptibilidad

Absorción

Deposición

Excreción



Indicadores de exposición

Plomo en sangre
Plomo en plasma
Plomo en orina
Plomo en huesos
Plomo en saliva
Plomo en pelo y uñas

Modelo simplificado del metabolismo del plomo en el organismo humano (Hernberg, 1988)

Plomo en sangre, Pb-S

- La concentración de plomo en sangre (Pb-S) es el marcador biológico de elección para el monitoreo de la exposición a este elemento, ya que refleja la **exposición reciente**, así como la **absorción**, la **distribución** en tejidos blandos, el **depósito** en tejido óseo y la **filtración** renal.
- También aporta información para exposiciones pasadas como el resultado de la **remoción del plomo** de los huesos a la circulación general.

Exposición endógena

- Considerando un individuo con una exposición que no es muy excesiva, el 45 – 75% del plomo que aparece en sangre viene de los huesos.
- Sin embargo en niños expuestos la contribución del hueso es del 90% o más.
- Después de las remediaciones que disminuyen el plomo ambiental, la disminución de plomo en sangre en niños puede ser muy poca por el aporte endógeno del metal.

Pb-S

- Con una sola medición de plomo en sangre, no es posible diferenciar entre las exposiciones crónicas a bajas concentraciones y las exposiciones de corta duración a altas concentraciones.
- La cuantificación de Pb-S en forma seriada ofrece una mejor estimación de los posibles daños a la salud.
- Método analítico es el AAS



Plomo en plasma, Pb-P

- Es el **centro activo del pool de plomo** en el organismo aunque su concentración es muy baja.
- Está en equilibrio con el pool extracelular y está directamente relacionado con todos los movimientos de plomo entre los diferentes compartimientos.
- Afecta la **carga corporal** y causa la toxicidad en algunos tejidos blandos, tal como medula ósea, riñones, cerebro, etc.

Plomo en plasma, Pb-P

- Los niveles aumentan en una exposición pero rápidamente disminuyen, con una vida media de 1 hora
- Sería un indicador para una **exposición muy reciente**
- Método analítico es el ICP-MS

Inconvenientes

- Toma de **Muestra**: contaminación, transporte, manipulación, almacenamiento
- **Hemólisis** de la sangre. La separación debe ser enseguida.
- Problemas analíticos, se usan **reactivos** de alta pureza. (valores Pb-P < 1.0 µg/dL)
- Material de recolección y almacenamiento y anticoagulante de altísima pureza.
- Problemas con el **anticoagulante**. Generalmente el EDTA tiene trazas de plomo. La Heparina tiene forman luego de varias horas coágulos de fibrina.

Inconvenientes

- No hay **programas de aseguramiento de la calidad** designados específicamente para control de plomo en plasma.
- Estos son necesarios para llevar a cabo **métodos de validación.**

Plomo en orina

- **Algunas fracciones** de plomo se excretan por orina y los niveles dependen no solo de las condiciones de exposición sino también de la carga corporal y el funcionamiento renal.
- Los niveles de plomo en orina después de la administración de EDTA Ca es una excelente medida de la fracción tóxica de carga corporal de plomo (sangre y tejidos blandos con una fracción muy baja de los huesos).
- No hay una relación entre los niveles de Pb-S y el que se elimina en orina. Sin embargo se ha encontrado que si existe relación entre **Pb-P** y **Pb-U** corregido por la creatinina para exposiciones bajas

Plomo en hueso

- No está claro **para qué sirve el dato** desde el punto de vista de riesgo para la salud o para el tratamiento clínico.
- La técnica de fluorescencia de Rayos X se ha desarrollado para medir la concentración de Pb en hueso pero se usa solo en algunos países.

Plomo en saliva

- Muestra fácil.
- No es posible controlar las variaciones de flujo de saliva.
- No hay materiales certificados de referencia, así como no hay valores de referencia confiables

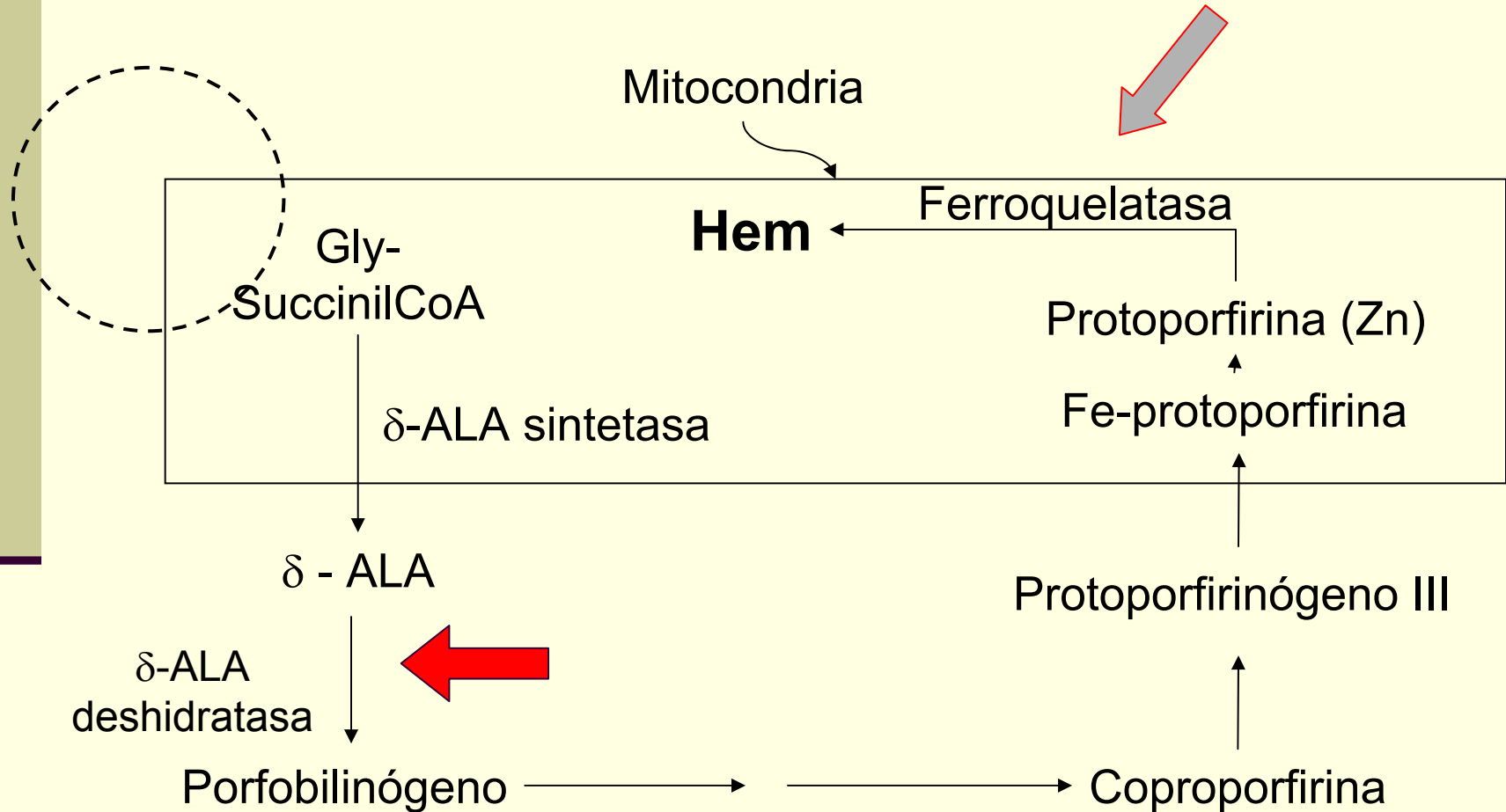
Plomo en cabello y uñas

- La medida de plomo en cabello y uñas se utiliza fundamentalmente para investigación epidemiológica.

Indicadores de efecto

- La disminución de la actividad de enzimas o el aumento de intermediarios en las diferentes etapas y otros efectos en otros órganos se pueden usar como marcadores de efecto.

Biosíntesis del grupo Hemo



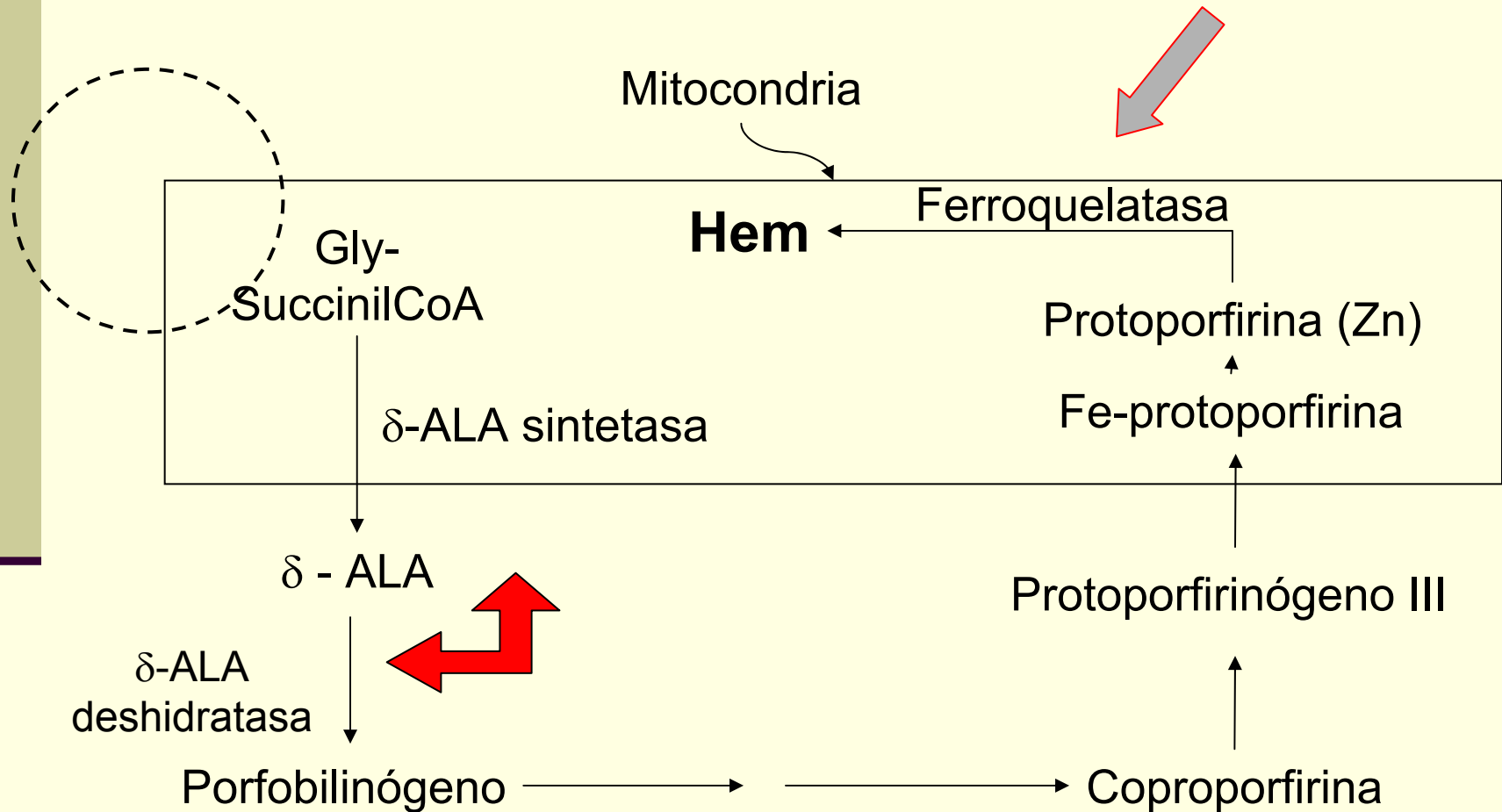
ALA-D

- Se puede utilizar la determinación de la actividad de la enzima para la evaluación de la exposición a plomo ya que es **sensible y específico** para plomo en sangre.
- Hay dos **puntos débiles** en la determinación de la actividad de la enzima:
 - Es muy amplio el rango de actividad (5 – 50 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de plomo)
 - La enzima es inestable

La actividad de ALA-D

- Se ve disminuida a valores menores de 5 $\mu\text{g/dL}$
- No se puede usar como indicador para grupos de exposición elevada porque la disminución de la actividad alcanza una **meseta** a niveles de plomo en sangre de 40 – 50 $\mu\text{g/dL}$
- Presenta problemas analíticos (muestra inestable y la técnica tiene muchos pasos)

Biosíntesis del grupo Hemo



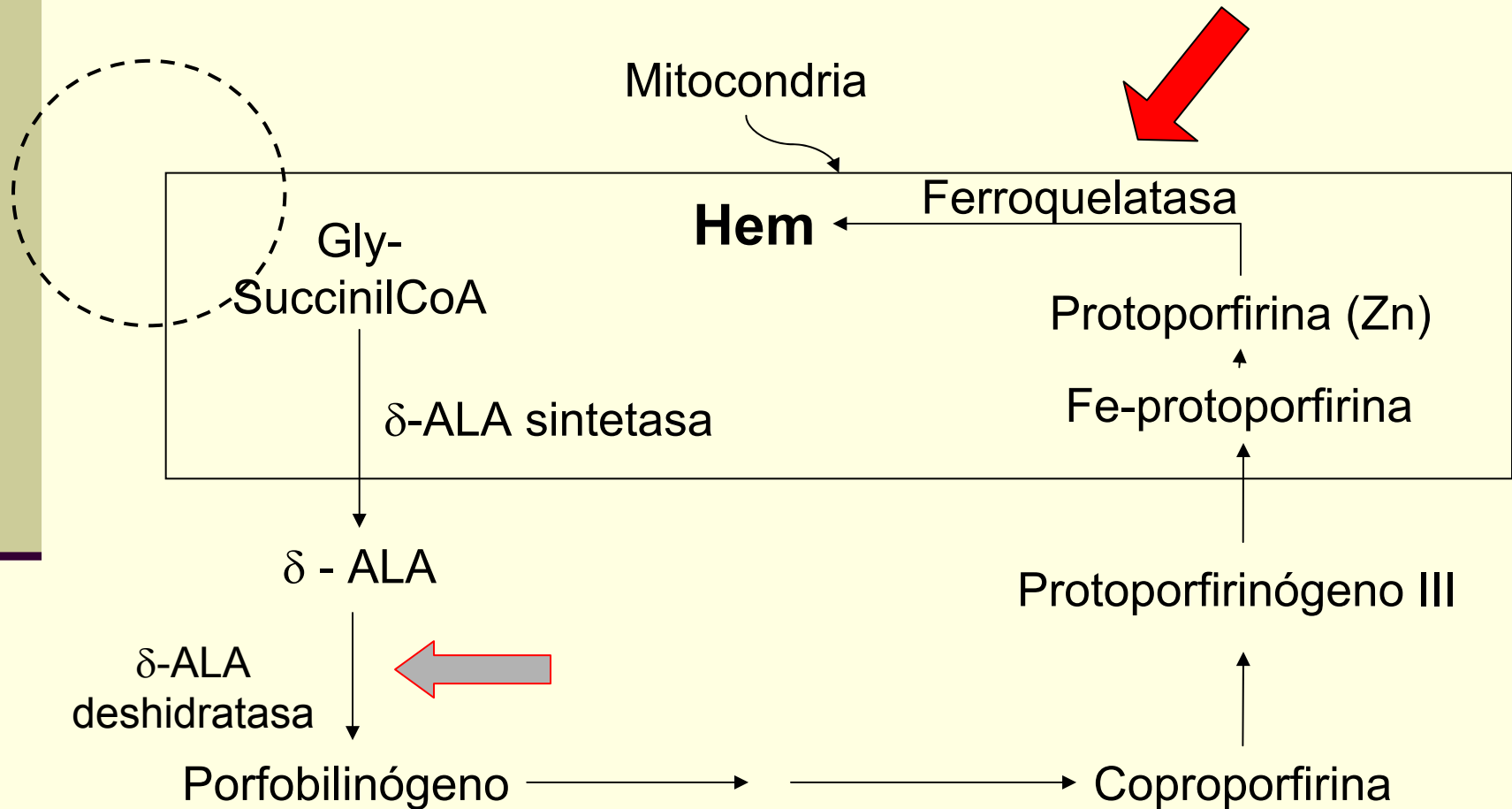
ALA-P, ALA-S, ALA-U

- La disminución de la actividad de ALA-D y la activación indirecta de ALA-S (dado por el feed back negativo de la exposición a plomo) causa un **aumento del ALA en varios tejidos y plasma** y por consiguiente la excreción de ALA en orina es elevada.
- ALA-P (plasma) o S (sangre) refleja el efecto del plomo en la médula ósea más directamente que la ALA en orina, aunque sea ésta la que se recomienda como medida de la exposición.

Cambios de ALA-P, ALA-S

- Tanto el **Pb-S** como el **ALA-P** presentan valores que se pueden utilizar como indicadores de exposición.
- Los niveles de **ALA-P** aumentan lentamente con valores menores de 40 $\mu\text{g/dL}$ (**fase lenta**) y rápidamente con valores por encima de 40 $\mu\text{g/dL}$ (**fase rápida**). El punto de corte es 42.9 $\mu\text{g/dL}$ de plomo en sangre de ambas fases.

Biosíntesis del grupo Hemo



Zinc protoporfirinas (ZP)

Es un indicador del problema en la etapa final de la síntesis del grupo hemo y sugiere un **efecto bioquímico del plomo** en la medula ósea y de los depósitos activos del metal en los tejidos.

- El aumento de ZP también se puede observar cuando hay deficiencia de hierro, así como las PP aumentan en casos de protoporfiria eritropoyética.
- Se detecta una **real aumento** de ZP en individuos que presentan Pb-S > 30 µg/dL.

Coproporfirinas, CP

- En una exposición en estado estacionario la excreción de CP puede ser correlacionada positivamente con niveles de Pb-S, así como el ALA U.
- Se observa un **aumento de CP** cuando los niveles de Plomo en sangre están por **encima de 70-80 $\mu\text{g/dL}$** .
- CP se pueden ver aumentadas en casos de problemas en el metabolismo de porfirinas, pacientes con Porfirio eritropoyética congénita

Metabolismo Pirimidin-nucleótido

- La actividad de la enzima P5N declina linealmente al aumentar los niveles de Pb-S (por encima de 40 $\mu\text{g/dL}$)
- Al disminuir la P5N, se acumulan pirimidin nucleótidos en los eritrocitos que inhiben el catabolismo de los Ácidos Ribonucleicos (ARN), los ribosomas no degradados dan la **puntuación basófila**, típicos de la exposición a plomo.
- La disminución de P5N se puede presentar por problemas genéticos que dan anemia hemolítica

Indicadores de susceptibilidad

- Es un indicador de una habilidad inherente o adquirida de un organismo, frente a la respuesta de la exposición a una sustancia xenobiótica específica.
- Bajo **similares condiciones de exposición**, la genética individual en la metabolización o en los componentes de las macromoléculas, pueden producir dosis marcadamente diferentes en los órganos blanco y por lo tanto **diferente nivel de respuesta**.
- Son difíciles de evaluar.

Conclusiones

- Hay **muchas alternativas** para uso de biomarcadores para el monitoreo de la exposición al plomo, pero **ninguno aporta información superior a la que nos da el Pb-S.**
- Se recomienda la realización de mediciones de Pb-S en forma seriada ya que ofrecen mejor información de las fluctuaciones de absorción a Plomo.

Conclusiones

- La medición de Plomo en Plasma es confiable y ofrece una mejor correlación con los efectos tóxicos.
- Sin embargo no está claro que significa un valor aislado de Pb-P en términos de los efectos a la salud (tampoco existen valores referenciales)

Necesidades futuras

- Los esfuerzos deben apuntar a la creación de **rangos de referencias** para poblaciones no expuestas de **cada biomarcador**.
- Se deben adquirir datos para exposiciones de corta y larga duración

MUCHAS GRACIAS !!!



CÁTEDRA DE TOXICOLOGÍA E HIGIENE AMBIENTAL

Dra. Q.F. Adriana Cousillas

Facultad de Química - URUGUAY