

# COMPORTAMIENTO DE ALGUNOS PARAMETROS BIOLOGICOS EN TRABAJADORES CON EXPOSICION MODERADA A PLOMO INORGANICO

M<sup>a</sup> Monserrat García Gómez. (\*) Subdirección Técnica. INSHT.

Juan José Aurrekoetxea Aguirre. Dirección de Salud de Guipúzcoa. Gobierno Vasco.

Rafael Calvo del Río. Servicio Médico del GSHT de Alava. Gobierno Vasco.

Arrate Padilla Magunacelaya. Servicio Médico del GSHT de Alava. Gobierno Vasco.

(\*) Este trabajo fue realizado durante la estancia de la coautora en el GSHT de Alava.

## INTRODUCCION

El estudio de las relaciones entre dosis externa de un agente tóxico (evidenciado mediante el control ambiental), dosis interna, efecto biológico precoz (determinado cuantitativamente mediante control biológico) y alteraciones precoces del estado de salud (evidenciables con programas de vigilancia médica), constituye un potente instrumento para valorar el grado real de la exposición y la entidad de los efectos biológicos derivados de dicha exposición. (BERTAZZI, 1984).

Para el control biológico periódico de los trabajadores expuestos a plomo se dispone hoy en día de numerosos tests que permiten valorar con suficiente precisión la entidad de la exposición, el «body burden» o carga corporal y los efectos tóxicos precoces. (ALESSIO, 1981).

El objetivo del presente estudio es analizar el comportamiento de algunos indicadores biológicos de dosis y de efecto en trabajadores moderadamente expuestos a plomo metálico y sus compuestos.

En la primera parte analizaremos las relaciones entre un indicador de dosis interna (plumbemia en sangre) y algunos índices de efecto biológico precoz: protoporfirina eritrocitaria (EP), dehidrasa del ácido deltaaminolevulínico (ALAD), ácido deltaaminolevulínico en orina (ALAU) y zinc protoporfirina eritrocitaria (ZPP). En una segunda parte valoraremos las relaciones existentes entre los diferentes índices biológicos de exposición al plomo y los signos clínicos analizados: tensión arterial, hemoglobina y hematocrito.

## MATERIAL Y METODOS

Se han controlado analíticamente 167 trabajadores, entre 17 y 59 años, con diferente grado de exposición al plomo, y con antigüedad de exposición superior a un año. Se han excluido del estudio dos trabajadores con un consumo alcohólico superior a los 80 gr/día, aquéllos que presenta-

ban alteraciones hematológicas, hepáticas o renales, así como los que presentaban historia clínica incompleta, con la cual la cifra final se redujo a 131 trabajadores.

La distribución de los trabajadores por ramo de actividad, utilizando la Clasificación Nacional de Actividades Económicas (CNAE) para su codificación, queda reflejada en la Tabla I.

**TABLA 1**  
Número de trabajadores y actividad económica de las empresas del estudio

EMPRESA	N	CNAE	ACTIVIDAD
A	85	311	Fundición
B	9	311	Fundición
C	9	325	Construcción de maquinaria
D	30	361	Construcción vehículos automóviles

La empresa A se dedica a la fundición, laminación y forja, con fabricación de diferentes tipos de aceros según demanda, lo que ocasiona que se den regularmente coladas al plomo.

La empresa B se dedica a la reparación y recuperación de elementos de Acerías, como placas, lingoteras, etc., tareas que conllevan una elevada exposición a varios contaminantes, entre ellos el plomo.

La empresa C fabrica compresores. Los trabajadores objeto de vigilancia por exposición al plomo son los encargados del pintado serográfico en cabina de los compresores y su carrocería.

La empresa D fabrica vehículos de transporte. Los trabajadores expuestos al plomo son los que trabajan en la cadena de repaso de chapa.

Como **indicador biológico de dosis interna** se ha adoptado la plumbemia en sangre (PbB), expresada en microgramos por 100 mililitros. Efectivamente, la mejor estimación de dosis interna se obtiene a través de la determinación de la cantidad de plomo difusible en plasma, la plumbemia, que en la práctica representa el test más idóneo para medir la entidad de una exposición, dada la buena correlación existente entre niveles de plomo en sangre y niveles de plomo ambiental. (ALESSIO, 1981).

Como **indicadores de efecto biológico precoz** se han utilizado la protoporfirina eritrocitaria (EP), la inhibición de la actividad enzimática de la dehidrasa del ácido deltaaminolevulínico (ALAD), el ácido deltaaminolevulínico en orina (ALAU) y la zinc protoporfirina (ZPP) eritrocitaria.

Se han realizado determinaciones de PbB, ALAD y ALAU a la totalidad de los trabajadores expuestos de los cuatro centros de trabajo.

La EP y la ZPP sólo se pudieron determinar en los trabajadores de las empresas A y B, respectivamente, debido a problemas en el equipamiento de laboratorio necesario para



realizar dichas determinaciones. Uno de los trabajadores de la plantilla de la empresa A pasó a realizar trabajos de recuperación de lingoteras, propios de la empresa B, con lo que el número de determinaciones de EP se redujo a 84 y el de la ZPP aumentó a 10.

Respecto a las consideraciones analíticas que se han tenido en cuenta en la determinación de los parámetros bioquímicos y signos clínicos considerados, hay que señalar lo siguiente:

Las sangres han sido extraídas usando vacutainers, libres de plomo, siendo la toma de muestra de sangre venosa. La plumbemia se ha determinado mediante espectrofotometría de absorción atómica, micrométodo DELVES CUP (1970).

El ALAD y el ALA en orina se han dosificado por reacción colorimétrica. Dada la poca estabilidad de esta actividad enzimática en el tiempo, la determinación se realizó inmediatamente después de haber hecho la extracción de la sangre venosa. Los valores de ALAD que consideramos aceptables son  $\geq 20$  unidades por litro de eritrocito y valores seguros de intoxicación plúmbica a los inferiores a 6 unidades por litro de eritrocito. Consideramos como cifras normales de ALAU hasta 0,55 mg de ALA por 100 ml de orina aceptables hasta 1,5 mg/100 ml. y valores superiores como indicativos de acción tóxica de plomo.

La determinación de ZPP se ha efectuado mediante hematofluorimetría (BLUMBERG et al. 1977). Expresada en microgramos por gramo de hemoglobina, consideramos límite superior normal 3  $\mu\text{g/gHb}$  (SUGA et al. 1981), y aceptable hasta 20  $\mu\text{g/gHb}$ .

La hemoglobina y el hematocrito se han determinado con la metodología habitual de laboratorio, y la toma de tensión arterial se realizó en posición sentada mediante esfigmomanómetro, por personal médico entrenado.

Los datos de todos los trabajadores objeto de control han sido tratados en un ordenador personal, con el paquete estadístico SPSS.

## RESULTADOS Y DISCUSION

De un total de 131 determinaciones de plumbemia realizadas en estos cuatro centros de trabajo, se observa una media de 34,5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . (tabla 2). Lauwerys (1982) refiere que habitualmente los niveles entre sujetos expuestos son inferior



a 35  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Los dos valores más altos observados son de 62  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , hallándose éstos en el umbral del riesgo tóxico.

El ALAD presenta una media de 27.4 u/le. Ningún valor se muestra por debajo de 6. La media de las 130 determinaciones de ALAU es de 0.53 mg/dl, siendo el valor más alto de 1.7.

**TABLA 2**

Datos estadísticos de los diferentes parámetros biológicos del estudio

Indicadores	n	mediana	media	sd	rango
Plumbemia ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	131	36	34.49	11.86	6-62
ALAD (u/le)	131	25	27.41	8.85	11-60
ALAU (mg/dl)	130	0.53	0.57	0.26	0.14-1.7
EP ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	84	45.6	46	15.89	12.5-86.3
Zinc PP ( $\mu\text{g}/\text{gHb}$ )	10	1.85	1.94	0.56	1-2.8

En la *tabla 3* se observa que existen diferencias importantes y significativas en las concentraciones medias de las plumbemias entre las diferentes empresas del estudio, resultando significativas las diferencias entre cada una de ellas. En la empresa C existe una única plumbemia superior a 40  $\mu\text{g}$ , mientras que en la empresa D, fundición de piezas de hierro, son 39 las que sobrepasan este límite. Se observa, por tanto, que la exposición al riesgo es muy superior en los procesos de fundición (colada al plomo) que en los de pintura.

**TABLA 3**

Plumbemias medias y superiores a 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en las diferentes empresas del estudio, ranges = SNK Procedure

Empresa	n	media	A	B	C	% $\geq 41$
A	85	40.27				45.9
B	9	33.67	*			11.1
C	9	13.83	*	*		0
D	28	23.84	*	*	*	0
Varianza F =		49.62	p < 0.0001			

(\* : P < 0.05)

La *tabla 4*, basada en el modelo realizado por PIOMELLI (1977) y adaptado por ELLENHORN y BARCELOUX (1988), posibilita la clasificación de los sujetos en función de la EP y la plumbemia. Según la clasificación de estos autores, encontramos dos trabajadores normales, uno con deficiencia de hierro, 18 con mínima carga de plomo, 60 con exceso de plomo corporal y dos con marcada carga de plomo.

**TABLA 4**

Relación entre EP y plumbemia

Plumbemia ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	EP ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		
	$\leq 34$	35-219	$\geq 220$
$\leq 24$	2	1	—
25-59	18	60	—
$\geq 60$	—	2	—

Las determinaciones de las porfirinas eritrocitarias, principalmente la protoporfirina IX, bien sea libre (EP) o su complejo con zinc (ZPP), permiten la detección de alteraciones en la síntesis del hemo causadas por la acción del plomo. Por otro lado, el indicador de efecto no crece linealmente al aumentar los indicadores de dosis; para niveles modestos de plumbemia, la EP permanece casi constante. Dosis bajas de plomo no inhiben sensiblemente la hemesintetasa (BERTAZZI, 1984).

En la *tabla 5*, utilizando un modelo de correlación lineal, observamos que la plumbemia se asocia significativamente con el ALAD y con la EP. Según ELLENHORN y BARCELOUX, (1988) la depresión del ALAD está unánimemente considerada como el más sensible indicador del efecto del plomo, siendo, además, bastante específica. Su efecto comienza incluso a niveles de plumbemia inferiores a 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . ZIELHUIS, (1975) refiere que entre el ALAD y la PbB está descrita una correlación negativa estrecha. La enzima sufre una neta inhibición con valores de PbB cercanos a 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ .

No se observa correlación significativa entre la PbB y el ALAU. Hemos de tener en cuenta que menos de una tercera parte de las plumbemias son superiores a 40  $\mu\text{g}$ , que es el nivel a partir del cual comienza a elevarse la excreción urinaria del ALA (ELLENHORN y BARCELOUX, 1988). El ALAU presenta una baja sensibilidad, lo que le hace adaptarse mejor para el seguimiento de trabajadores en medio industrial de alta exposición (HAEGER-AROSÉN et al. 1971). Según LAUWERY (1982), la baja correlación que se encuentra para bajas exposiciones se debe a que el ALAU es modificado sólo después de que ocurra una inhibición de la actividad eritrocitaria del ALAD a un nivel superior al 80%.



Tampoco existe correlación con la ZPP. AITIO et al. (1984) consideran que las correlaciones con ALAU y ZPP son débiles y demostrables solamente cuando el PbB excede de 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Por otro lado el reducido número de casos,  $n=9$ , hace que el error aleatorio sea alto. La ZPP, al igual que la EP, no son indicadores de exposición o de carga de plomo en sangre, sino de carga corporal total de plomo (LAUWERYS, 1982). Además, ELLENHORN y BARCELOUX (1988) señalan que la ZPP se asocia estadísticamente con la anorexia, la pérdida de peso, el dolor articular y la anemia. Tanto en este indicador como en los anteriores hemos intentado su transformación logarítmica, pero su correlación con la plumbemia no mejoraba, por lo que ha sido desechada.

La más alta correlación observada en la *tabla 5* se produce entre la plumbemia y la EP. Esta asociación, así como el hecho de que se trate de un índice de carga corporal de plomo, hace de esta prueba un buen test de screening. LAUWERYS (1983) cifra en 35  $\mu\text{g}$  de plumbemia el nivel a partir del cual los niveles de EP aumentan significativamente. ELLENHORN y BARCELOUX (1988) consideran que la EP es el mejor test de screening para la intoxicación crónica, que no aguda, por plomo. Estiman, asimismo, que para exposiciones recientes el mejor indicador sería el nivel de plomo sanguíneo global.

**TABLA 5**

Relación entre la plumbemia y:

- (a) ALAUD:  $Y = 39.709 - 0.358 X$ ,  $n=130$ ,  $r = -0.480$ ,  $p < 0.001$ .
- (b) ALAU:  $Y = 0.620 - 0.002X$ ,  $n=129$ ,  $r = -0.071$ ,  $p = 0.4.22$ .
- (c) EP:  $Y = 7.150 + 0.962 X$ ,  $n=84$ ,  $r = 0.540$ ,  $p < 0.001$ .
- (d) ZPP:  $Y = 2.081 - 0.005 X$ ,  $n=9$ ,  $r = -0.061$ ,  $p = 0.876$ .

r	ALAD	ALAU	EP	ZPP
Plumbemia	-.480***	-.071	-.540***	-.061

\*\*\*  $p < 0.001$

En la *tabla 6* se observan las correlaciones entre los parámetros biológicos de exposición al plomo inorgánico y los diferentes signos clínicos analizados. Se aprecia que las correlaciones son prácticamente nulas. AITIO et al. (1984) con-

sideran que manifestaciones hematológicas, como por ejemplo, el recuento eritrocitario, reticulocitosis o anemia son no-específicas, inconsistentes o vulnerables a los errores metodológicos para ser utilizadas como indicadores.

La plumbemia se asocia con signo positivo a la hemoglobina, cuando se trata de un inhibidor de la síntesis del hem. Este resultado contradictorio podría ser explicado por factores de tipo dietético de los trabajadores expuestos a mayor concentración de plomo, o al efecto del azar.

Los valores observados con la ZPP tienen una baja precisión, dado el escaso número de individuos que tienen realizada la prueba, además de que los nueve individuos con ZPP y PbB realizadas pertenecen a la empresa B, correspondiendo a valores de plumbemia moderados. ALESSIO et al. (1988) destacan que la ZPP, para valores de PbB inferiores a 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , es escasamente sensible y puede dar lugar a falsos negativos.



**TABLA 6**

Correlación entre indicadores biológicos y signos clínicos

r	Hb	Hcto	TA sist.	TA diast.
Plumbemia	.26**	-.05	-.07	.15
EP	.03	-.04	.15	-.03
ZPP	.23	-.24	-.09	.70*
ALAU	-.10	.19*	-.07	-.05
ALAD	-.07	.04	-.02	.02

\*\*  $p < 0.01$  \*  $p < 0.05$

Hemos limitado el estudio estadístico a los casos con plumbemias superiores a 40  $\mu\text{g}$ , de cara a analizar la asociación entre este índice de exposición con indicadores de efecto o con signos clínicos. En la *tabla 7* se observa que la correlación con el ALA urinario se positiviza, la correlación con la hemoglobina se anula y que existe una asociación positiva con el hematocrito. Estos valores son más coherentes con la literatura, pues más del 95% del plomo sanguíneo se encuentra fijado a los hematíes; razón por la cual LAUWERYS (1982) propone la realización de la plumbemia por volumen de hematíes. Sin embargo, ONG y cols. (1986) observan una correlación de 0.98 entre plomo sanguíneo y plomo eritroci-

tario, por lo que tampoco cabría esperar variaciones sustanciales con el cambio de indicador.

Los valores observados con la tensión arterial son coherentes con el estudio de KIRKBY y GYNTELBERG (1985), que observan un aumento significativo de la presión diastólica y descenso significativo de la HDL en trabajadores expuestos, con niveles de plumbemia de  $51 \pm 16 \mu\text{g/dl}$ , respecto a la población control.

**TABLA 7**

**Plumbemias superiores a  $40 \mu\text{g/dl}$  en relación al logaritmo de la ALAU, hemoglobina, hematocrito, tensión arterial sistólica y diastólica**

r	Log ALAU	Hb	Hcto	TA sist.	TA diast.
Plumbemia	.31	-.04	.11	.09	.32

En nuestra opinión, la plumbemia es el indicador indispensable para valorar el riesgo al que se expone un trabajador; pues es válida su información tanto para exposiciones bajas como altas. Sin embargo, otros indicadores, como las ofirinas, son válidos para exposiciones moderadas; el ALAD se satura a concentraciones altas y el ALAU se excreta a partir de concentraciones de plumbemia del orden de  $40 \mu\text{g/dl}$ .

En caso de exposiciones a concentraciones de plomo elevadas ( $40 \mu\text{g/dl}$  o más), sería deseable asociar la plumbemia al ALAU y tal vez una porfirina para valorar la carga corporal total, además de realizar una evaluación analítica y médica pormenorizada de los efectos tóxicos del plomo, incluyendo Hb, Hcto, HDL, ácido úrico, toma de tensión arterial, evaluación de síntomas digestivos, como estreñimiento o dolor; exploración neurológica, incluyendo velocidad de conducción de nervios motores; investigación de signos neurológicos precoces, como memoria, comprensión verbal, etc.; todo ello condicionado a una mejora de las condiciones higiénicas del puesto de trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

1. AITIO A., RIIHIMAKI V., VAINIO H.  
*Biological Monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals.*  
Hemisphere Publishing Corporation. New York, 1984.
2. ALESSIO L., FOA V.  
*Lead, in «Human Biological monitoring of industrial chemicals series».*  
Commission of the European Communities, 1983.
3. BERTAZZI, P.A., ALESSIO, L., DUCA P.G., MARUBINI, E.  
*Monitoraggio biologico negli ambienti di Lavoro.*  
Ed. Franco Angeli. Milano, 1984
4. BLUMBERG W.W., EISINGIR J, LAMOLA A.A., ZUCHERMAN D.M.  
*Zinc protoporphyrin Level in blood determination by a portable hematofluometer. A screening device for lead poisoning.* *J. Lab. Clin. Med.*, 89, 712-723, 1977.
5. DELVES H.L.  
*Analyst*, 95, 431, 1970.
6. ELLENHORN M.J., BARCELOUX D.G.  
*Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning.*  
Elsevier. New York. 1988.
7. HAEGER-ARONSEN B., ABDULLA M., and FRIS-TEDT B.I.  
*Effect of lead on delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in red blood cells.*  
*Arch. Environ. Health*, 23, 440-445, 1971.
8. KIRKBY H., GYNTELBERG F.  
*Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead.*  
*Scand. J. Work Environ. Health*, 11, 15-19, 1985.
9. LAUWERYS R.R.  
*Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.*  
Ed Masson. Paris, 1982.
10. LAUWERYS R.R.  
*Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring.*  
Biomedical Publ. California, 1983.
11. ONG C.N., PHOON W.O., LEE B.L., LIM L.E. CHUA L.H.  
*Lead in plasma and other relationships to other biological indicators.*  
*Ann. Occup. Hyg.*, 30, 2, 219-228, 1986.
12. SUGA R.S., FISHINGER, KOCH F.W.  
*Establishment of Nomal Values in Adults for Zinc Protoporphyrin (ZPP) using Hematofluorometer. Correlation with Normal Blood Lead Values.*  
*Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 42, 637-642, 1981.
13. ZIELHUIS R.L.  
*Dose-response reationships for inorganic lead: I. Biochemical and Haematological responses. II. Subjective and functional responses - chronic sequelae - no-response levels.*  
*Int. Arch. Occup. Health*, 35, 1-35, 1975.

### N. de la R.

El número 81 de Salud y Trabajo, acogía en sus páginas el artículo «Calidad del aire en los ambientes cerrados», firmado por M.<sup>a</sup> José Berenguer y M.<sup>a</sup> Carmen Marti Solé que, por error, fueron ubicadas en el CNVM, Vizcaya, cuando en realidad trabajan en el Centro Nacional de Condiciones de Trabajo, en Barcelona.

Aunque ambos Centros Nacionales pertenecen al Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo queremos dejar constancia de la aclaración, junto con el ruego de nuestras disculpas.