

Estudio de las manifestaciones clínicas y bioquímicas generales y hepáticas en el saturnismo

Resumen de Tesis Doctoral

José María Garijo Forcada

El envenenamiento por el plomo es la enfermedad profesional más antigua, conocida como saturnismo, en recuerdo antiguo, Saturno, ya que éste daba carácter melancólico a las personas nacidas bajo su influencia.

No fue hasta el siglo XV en que se hicieron importantes progresos en estas intoxicaciones: ELLENBORG, AGRÍCOLA, PARACELSO, ALONSO RODRÍGUEZ DE TUDELA; y en el siglo XVIII RAMAZZINI, publicó un libro que se puede considerar como un tratado de intoxicaciones profesionales.

En el siglo XIX nace la toxicología como ciencia, ORFILA con su *Traité de Toxicologie*, TANQUEREL DES PLACHES, BURDELIN, WANS-TROOSTORYK, VAN SVIETEN, WALL Y PLEUK con sus numerosos escritos, crean esta ciencia, tanto desde el punto de vista médico-curativo como forense.

Autores del distrito de Linares como M. CORRAL Y MAIRA, E. NARANJO DE LA GARZA y J. LEAL comentan la verdadera enfermedad del trabajador minero conocido en este medio vulgarmente como cansera, anemia o emplomados. El símbolo químico Pb corresponde al plomo con número atómico 82 y peso atómico 207,21; la mena es la galena o sulfuro de plomo con un 88% del elemento.

Cástulo, origen de la actual ciudad de Linares, creció gracias a la riqueza del subsuelo en mineral de plomo; los romanos, también explotaron las minas, como lo demuestran los restos del embarcadero sobre el río Guadalimar. La caída del Imperio Romano supuso la ruralización del área.

Aunque con pequeños balbucesos, no es hasta 1875 en que Alfonso XII concede a Linares el título de Ciudad, debido al avance y desarrollo de su industria, cuando se logra el verdadero impulso industrial y minero linarense, y puede afirmarse que son los efectos del gran proceso tecnológico iniciado en Inglaterra y conocido como la Revolución Industrial.

La galena es preciso concentrarla y eliminar el sulfuro de zinc; el plomo bruto de fundición aún contiene muchas impurezas.

El plomo metálico es de color blancoazulado con tendencia al gris y tiene un hermoso tono brillante.

Los compuestos de

plomo que se emplean en la industria, son numerosos y se dividen en compuestos inorgánicos y compuestos orgánicos.

Los compuestos inorgánicos son los óxidos y las sales y los orgánicos son las sales y los derivados etilados.

Las tres clases de plomo, blando, refinado y duro o antimoniado tienen importantes usos industriales; los dos primeros por su ductilidad sirven para laminados en planchas u hojas, cañerías, etc., y el duro, por ejemplo, para fabricar soldaditos de plomo.

Los compuestos de plomo tienen afinidad de aplicaciones industriales, el minio sigue siendo indispensable, como protección anticorrosiva de estructuras metálicas de hierro expuestas a la intemperie y a la acción del agua del mar. Los derivados etilados, el plomo teatretulo, se usa como antidetonante en los carburantes de motores de explosión y su mayor o menor adición a ellos les proporciona el octanaje.

El riesgo tóxico se produce de acuerdo con el

estado fisicoquímico y la solubilidad del compuesto de plomo; los compuestos que se presentan en forma de polvo y hasta el mismo plomo metálico en esta forma y sobre todo los gases de plomo son los de mayor riesgo tóxico. Las fundiciones de segunda fusión, que utilizan como primera materia chatarra de plomo de toda especie son los que poseen el mayor riesgo tóxico, por la excesiva producción de polvos finos de plomo y de sus óxidos.

La industria que usa soldaduras realizadas con sopletes a elevadas temperaturas, como la fabricación de carrocerías de automóviles o el desguace de buques con soplete de oxiacetileno, sobre chapa de acero imprimadas con minio o la fontanería de construcción, son altamente peligrosas.

Existen intoxicaciones voluntarias, accidentales y profesionales; las voluntarias son muy raras, porque los compuestos de plomo tienen mal sabor, difícil de enmascarar, si bien la sal de Saturno se usó como abortivo.

Las intoxicaciones accidentales son muy frecuentes, las intoxicaciones alimenticias por ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con el plomo, agua o bebidas alcohólicas, cervezas envasadas en recipientes metálicos con elevado contenido de plomo. El pan, bien porque el trigo haya sido tratado con arseniato de plomo o porque se haya molido en molinos cuya parte triturante contenga plomo.

El saturnismo profesional reviste gran importancia social y constituye con seguridad la enfermedad profesional más extendida en las naciones industrializadas.

Existen multitud de trabajos con riesgo de producir esta enfermedad profesional y en los que es obligatorio la aplicación de normas preventivas y los reconocimientos médicos de los trabajadores.

Las profesiones en las que el porcentaje de saturnismo es más elevado son las siguientes: mineros, fabricación de acumuladores, impresores (linotipistas y cajistas), soldadores, fabricación y aplicación de esmalte y los metalúrgicos que trabajan con plomo y sus aleaciones.

Las dosis tóxicas varían con el producto, dependiendo de su solubilidad y de la dosis real-

mente absorbida; desde BROUARDIL, se admite que un mg. ingerido diariamente, es suficiente para producir saturnismo. Actualmente se piensa que dosis más reducidas absorbidas de forma regular, durante tiempo prolongado conducen a las conocidas manifestaciones del saturnismo.

La vía más importante de absorción del plomo es la digestiva y en segundo lugar la respiratoria, y ya en lugar secundario figura la absorción por otras mucosas, por la piel o excepcionalmente por la absorción de fragmentos de plomo metálico (proyectiles) incluidos en el organismo.

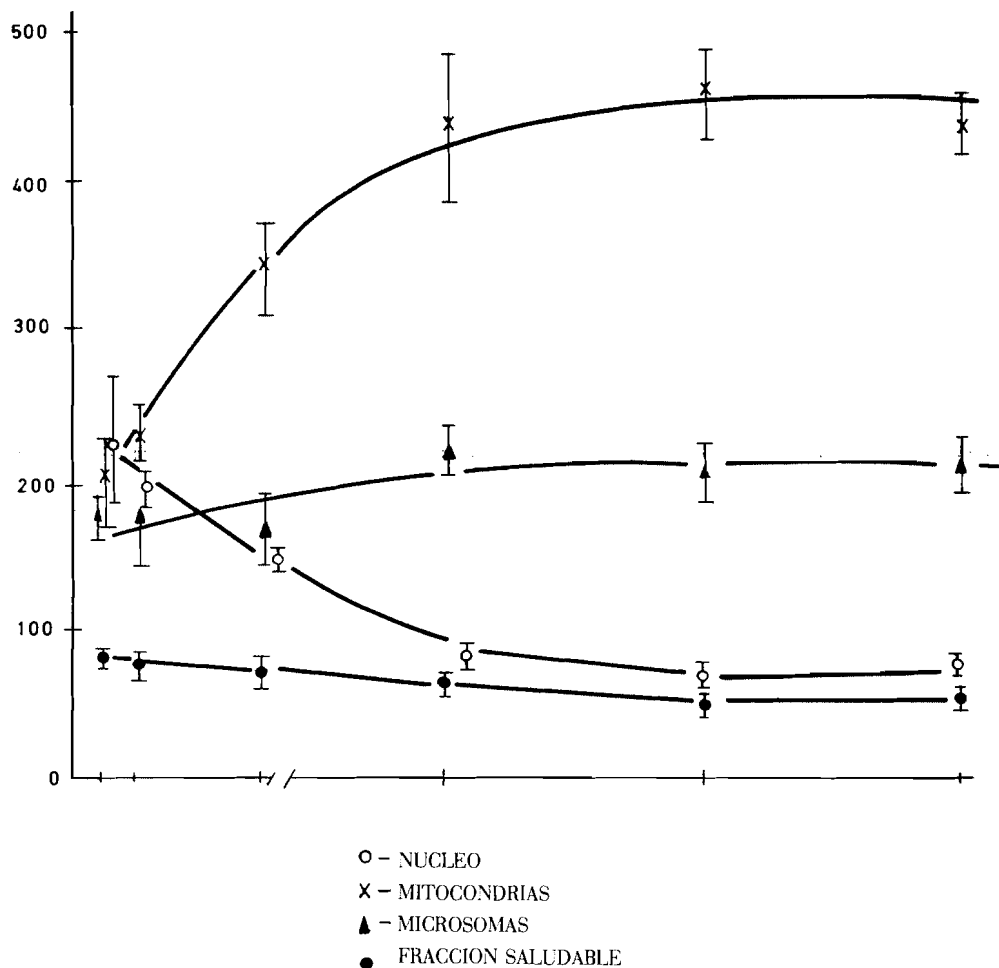
El plomo se solubiliza y pasa a la sangre en forma de albuminatos o nucleinatos de plomo, de fosfato de plomo coloidal o de un complejo inorgánico de fosfato y cloruro cálcico; a su paso por el hígado, sufre un proceso de detoxificación y una parte es excretada al intestino con la bilis, de donde se vuelve a absorber. Se deposita el plomo en el hígado, bazo, riñones y en especial en el esqueleto; se elimina por las faneras cutáneas, por la saliva y la mucosa bucal, por el sudor, bilis, heces y por la orina. Su acción es enzimática inhibiendo, como consecuencia, ciertos procesos metabólicos celulares de gran importancia; la anemia es el resultado de una acción compleja y además el plomo es un tóxico vascular, vasoconstrictor e hipertensor que a la larga da lugar a una esclerosis arterial. Pueden producirse también lesiones hepáticas, poco estudiadas hasta ahora, aunque las renales son características.

No vamos a señalar la sintomatología de las intoxicaciones agudas y se pasará directamente a la sintomatología crónica.

Existe una situación de presaturnismo, con signos premonitorios que permiten describir el comienzo de la intoxicación: el ribete de Burton y la debilidad de los músculos extensores. Precozmente se manifiesta la anemia, con presencia de hematíes punteados con granulaciones basófilas y existe un aumento de protoporfirina III libre en los glóbulos rojos y coproporfirina III en la orina.

Cuando se manifiesta clínicamente el saturnismo, el obrero tiene color mortecino, aliento fé-

Distribución de ^{210}Pb en una fracción del hígado



tido, pierde peso, pulso lento y aparece el cólico del plomo con dolores abdominales continuos, aumentos paroxísticos y acompañado o no de vómitos y estreñimiento.

Existen formas especiales de saturnismo, la pancreatitis, los accidentes nerviosos centrales, las parálisis saturninas, la nefropatía y la gota saturnina.

En 1968 tuvo lugar la primera reunión del International Subcommittee for Occupational Health of the Permanent Commission and In-

ternational Association of Occupational Health, que debido a la recopilación de los datos proporcionados por los estudios de dosis-respuesta, se puso de manifiesto la escasa utilidad de las determinaciones de coproporfirinas y ALA-U, aunque esta última se sigue considerando válida en la actualidad para determinados niveles de plumbemia.

El punto de partida definitivo para la remodelación en la elección de los ensayos bioquímicos a considerar en la evaluación del riesgo por

exposición al plomo, fue a partir de la segunda reunión que se celebró en septiembre del año 1970 en Amsterdam por el comité internacional citado anteriormente, y desde esta fecha hay una tendencia clara a abandonar las determinaciones de coproporfirinas y ALA-U; introduciendo cada vez más las determinaciones de protoporfirina eritrocitaria (EP) o ácido delta-aminolevulínico dehidrado (ALA-D); asimismo, se aprecia un aumento en el interés de descartar la existencia de depósitos potencialmente tóxicos de plomo en el organismo, mediante la aplicación del test de plumburia provocada post-estimulación con EDTA cálcico-disódico. En cuanto a la práctica de actuación, hay que señalar que para la selección de la población trabajadora cuyos niveles de exposición al plomo no son conocidos, se recomienda la determinación de la protoporfirina IX eritrocitaria libre o la zinc protoporfirina o la plumbemia. Si la concentración ambiental de plomo está por debajo de 0,030 mg./m.³ no hay que hacer control biológico de los trabajadores, pero por falta de observación de las normas higiénicas elementales pueden darse intoxicaciones accidentales; si es superior a 0,030 mg./m.³ deben realizarse las determinaciones periódicas de FEP ó ZPP, Pb y ALA-D ya que pueden sacarse conclusiones erróneas al no seguir esta sistemática.

En cuanto a los criterios de evaluación de los distintos parámetros relacionados con la intoxicación por plomo metálico mediante el estudio bibliográfico, hay que señalar:

1. Punteado basófilo.—Recordar que no es un dato constante en sangre periférica aun en casos de envenenamiento grave.
2. Coproporfirina III, es también un indicador inespecífico de lesión hepatocelular aguda.
3. Adenosin-trifosfatasa.—No es de uso práctico en la rutina por ser tediosa y compleja su metodología.
4. Glutation reducido.—No es útil para establecer un diagnóstico o criterio de discriminación de absorción de plomo.
5. Acido delta-aminolevulínico dehidratasa.—Es el indicador más sensible en la evaluación de los efectos primarios provocados por

la absorción del plomo sobre la hemossíntesis. Como inconvenientes figuran los niveles de alcoholemia y las diferencias individuales. Si concentración de plomo en sangre es de más de 30 μ g./100 ml., produce una inhibición del 50% de la actividad del ALA-D y es independiente del plomo en sangre para valores de este último por debajo de 15 μ g./100 ml. En sujetos severamente expuestos se encuentra que el ALA-D permanece apreciablemente inhibido.

6. Acido delta-aminolevulínico (ALA-U).—Es un parámetro secundario cuyo aumento es indicativo del efecto tóxico del plomo sobre la hemossíntesis. El umbral del plomo en sangre por encima del cual el ALA-U aumenta exponencialmente es de 50 μ g./100 ml. Se utiliza por su menor sensibilidad para el seguimiento de trabajadores, en un medio industrial de alta exposición.

7. Protoporfirina libre eritrocitaria.—Se usa en el despistaje de las intoxicaciones por plomo en pediatría y posteriormente se extendió al mundo laboral. La FEP aumenta para una plumbemia de 45 μ g./100 ml. y su respuesta es máxima cuando se alcanzan los 100-120 μ g./100 ml.

8. Indicadores biológicos de la dosis interna de plomo.—Son el plomo en sangre, plomo en orina y el plomo en orina tras la administración de la sal cálcica disódica del ácido etilendiaminotetraacético.

La exposición al plomo, clásicamente, se evaluaba midiendo el plomo en sangre, indicador momentáneo e inestable de la absorción de plomo por el sujeto, pero no sirve como indicador real de la situación del sujeto que sufre la toxicidad producida por la acción del plomo corporal total.

Los parámetros más indicativos de este plomo corporal total serían el PbU-EDTA y en menor medida la excreción urinaria espontánea de plomo.

El test de plumburia provocada está indicado en los siguientes casos:

1. En aquellos sujetos con alteraciones clínicas que puedan ser atribuidas al plomo, sin alteraciones analíticas.
2. En sujetos con un rango de plomo en san-

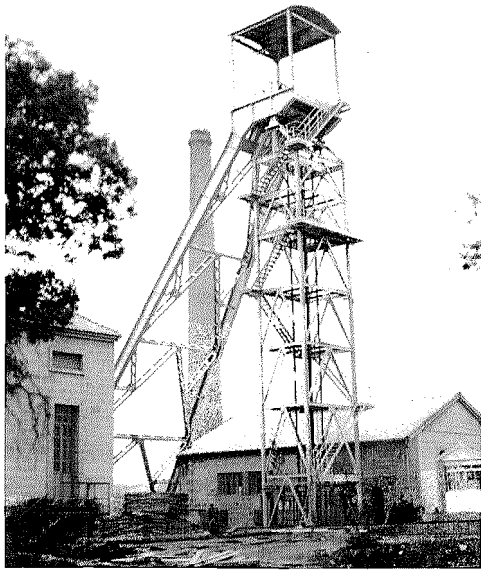


Figura 1.—Castillo o Cabria de la mina.

gre de 50 a 70 μ g./100 ml. sin ninguna otra alteración.

3. Como prueba de peritaje ante dictámenes contradictorios.

4. En aquellos sujetos en los que se sospecha una intoxicación crónica mantenida en el tiempo.

Para el diagnóstico de saturnismo crónico se tendrán en cuenta las consideraciones siguientes:

1. Historia laboral de exposición al plomo, coincidente con alteraciones analíticas de absorción aumentada de plomo.

2. Sintomatología clínica expresiva de intoxicación, anorexia, estreñimiento, palidez, dolores abdominales, y todas las formas clínicas ya referidas.

En caso de duda diagnóstica o como peritaje de incapacidad laboral se recurrirá a la prueba de plumburia provocada con calcio EDTA o incluso se recurrirá a la biopsia renal.

La hepatopatía del saturnismo profesional se ha ignorado en la práctica, que sí se ha descrito en las intoxicaciones agudas.

Diversos trabajos se han realizado sobre la hepatopatía del saturnismo, pero su estudio no

permite hacerse una idea exacta de la lesión, ya que las condiciones experimentales y los resultados han sido divergentes; el Comité de Expertos en plomo de la OMS reconoce que «no hay evidencia definitiva de que el plomo sea hepatotóxico»; los textos de uso habitual sobre hepatología no consideran al plomo como agente hepatotóxico en el hombre.

La profilaxis de las intoxicaciones agudas pasa por el cuidado en el manejo de estos productos y los lavados gástricos en caso de intoxicaciones agudas.

En cuanto a la profilaxis de las intoxicaciones crónicas, habrá que considerar:

a) Recomendaciones de higiene industrial, como son la sustitución del plomo y sus compuestos por sustancias menos tóxicas; humectar los lugares en donde pudiera depositarse, prohibir la introducción de artículos de fumador, comidas o bebidas en las naves de trabajo, ducharse al salir de las naves, dobles taquillas de ropa, etc.

b) Protecciones personales, gafas, protección de la cabeza, protección del cuerpo y piel y protección de las manos, de los pies, protección respiratoria con equipos de retención mecánica, cuando las concentraciones ambientales superan a las admisibles.

En cuanto a la vigilancia médica, abarca un amplio espectro, desde el reconocimiento médico inicial, a los reconocimientos médicos periódicos y a los primeros auxilios, con separación del trabajador del ambiente tóxico en el que opera.

La legislación laboral sobre saturnismo está compendiada en la Orden de 12 de enero de 1963 («BOE» de 13 de marzo) y el Real Decreto 1.975/1978, de 12 de mayo, por el que se aprueba el cuadro de Enfermedades Profesionales en el sistema de la Seguridad Social. El tratamiento preventivo no se considera conveniente por varias razones: si se aplica la sistemática del control preventivo, el producto tiene un margen de seguridad biológica suficiente. Hay alteraciones renales con el tratamiento del calcio EDTA y parece ser que el calcio EDTA por vía oral aumenta la absorción digestiva del plomo.

El tratamiento sintomático usará de antiespasmódicos habituales, papaverina, hioscina o sulfato de magnesio; se tratará la posible insuficiencia renal, la hipertensión arterial mantenida o paroxística y la encefalopatía saturnina con soluciones hipertónicas. El tratamiento habitual de la intoxicación saturnina se hace con EDTA o con BAL o con ambos asociados.

La hipótesis de trabajo se desarrolló gracias a que nos ingresaban enfermos ictericos en pacientes que sufrían saturnismo, de ahí que con carácter prospectivo se estudió este grupo de 37 enfermos, se actualizaron los métodos de diagnóstico y tratamiento y por último se revisó la historia de saturnismo en general y de la minería linarense en particular.

Los resultados son los esperados en la hipótesis de trabajo demostrando la evidencia de la hepatopatía del saturnismo.

De los 37 pacientes estudiados se encontró palidez en 5, cansancio en 13, desnutrición y adelgazamiento en 8, dolor abdominal en todos, estreñimiento en 12, náuseas en 7, vómitos en 10, anorexia en 8, parestesias en 9, calambres en 8, temblor en 1, artralgias en 2, pérdidas de fuerzas 2, poliuria en 1, coluria en 12, dolor de cabeza en 4 y diarrea en 1. Hubo ictericia franca en 9, hepatomegalia en 9, dolor abdominal a la palpación en 29, ribete de Burton en 22, hiperreflexia tendinosa en 3; hiporreflexia, 2; atrofas musculares en 4 y caquexia muy manifiesta en 1.

Leucocitosis existió en el 40,55% de los pacientes; el número de hematíes descendió por debajo de límites normales en el 64,88%. La hemoglobina sólo fue normal en el 13,51% y el hematocrito se encontró por encima del 40% sólo en el 10,8%.

La azoemia era patológica en el 64,9%. La GOT estaba incrementada en el 67,58% de los enfermos estudiados y la GPT en el 51,30%. La colemia total sólo fue normal en el 21,62%; la fosfatasa alcalina se apreció alta en el 59,47% y la GGT elevada en el 78,39%.

La amilasemia fue normal en el 78,39% y el tiempo de protrombina en ningún caso bajó del 70% de índice de Quick.

Existió hipoproteinemia en el 62,17%; el pun-

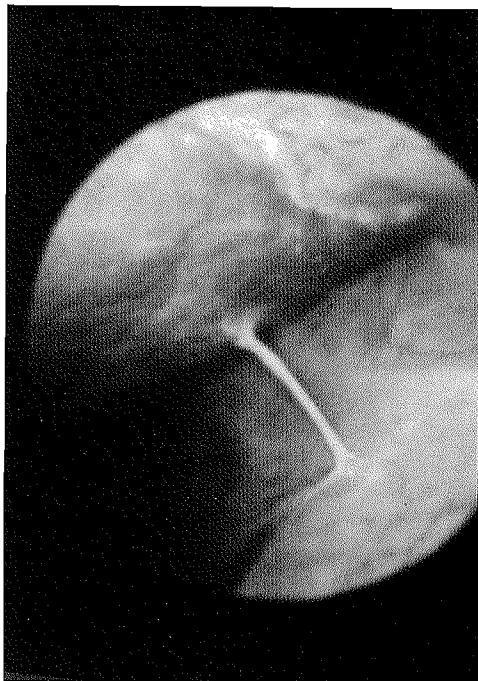


Figura 2.—Laparoscopia. Adherencias a pared.

teado basófilo siempre estuvo por encima del 15%, llegando en un enfermo a encontrarse entre el 33 y 36,5%.

El estudio de la plumbemia demostró casi siempre valores por encima del 70 μ g./100 ml. Las porfirinas totales, lo mismo que la coproporfirina y la uroporfirina alcanzaron valores muy altos. El ALA-D también sirvió para el diagnóstico de estos enfermos.

En la ecografía hepática se comprobó la hepatomegalia, pero no aportó más hallazgos, de la misma manera que la gammagrafía.

La laparoscopia puso de manifiesto un hígado de superficie lisa, con perihepatitis, borde fino y consistencia blanda.

El estudio anatomopatológico del hígado de estos pacientes puso en nuestro conocimiento la presencia de esteatosis, colestasis centrolubulillar, hiperplasia de las células de Kupffer, fibrosis, ensanchamiento del espacio portal, inflamación crónica portal y siderosis hepatocelular. El ME sólo manifestó como alteraciones hepáticas, depósitos de grasa y de lipofuscina, sin encontrar los cuerpos de inclu-

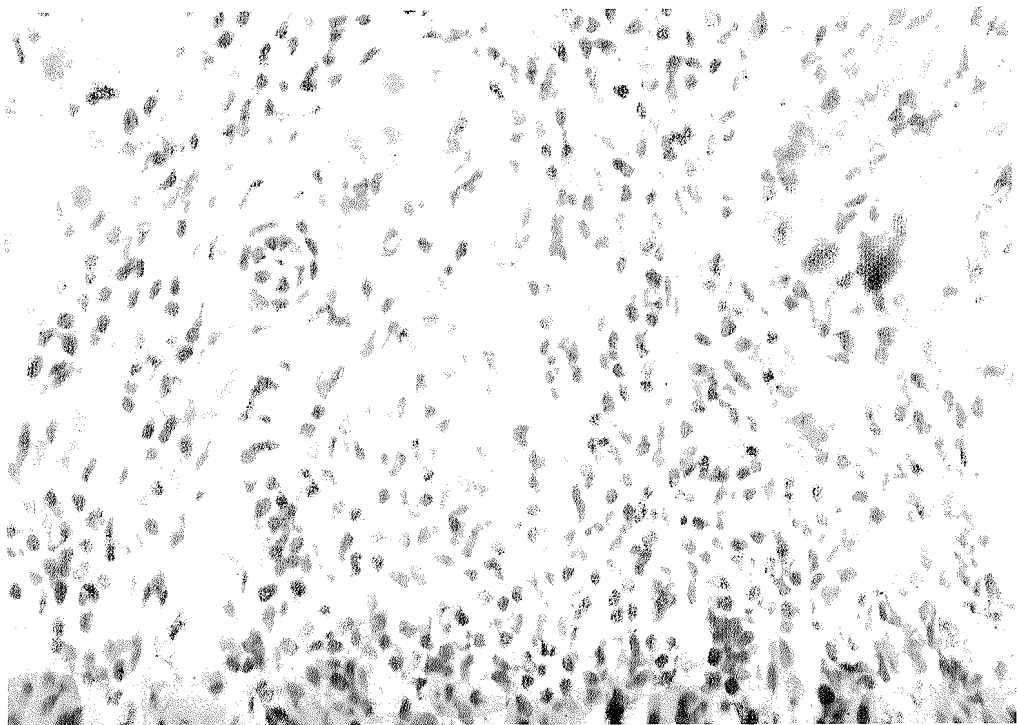


Figura 3.—Pigmento lipofusquina, degeneración grasa y sistema reticuloendotelial reactivo.

sión nucleares, que se atribuyen a los pacientes intoxicados por plomo.

Como ya decíamos antes, la hepatopatía del saturnismo está muy controvertida: mientras que MOREL no encuentra signos clínicos o biológicos o histológicos, EFTHYMIOU¹⁴⁴ histológicos, señala que el plomo puede originar esteatosis hepática, hepatitis y excepcionalmente cirrosis. El cuadro clínico de hepatitis plúmbica en intoxicaciones agudas se describe como de baja severidad e incluso pasaron inadvertidas para CARTON SÁNCHEZ⁸⁰; en nuestros casos el cuadro clínico fue poco severo también, con ictericia en el 24,3% de los enfermos, hepatomegalia en el 24,3% y coluria en el 32,4%. WALDMAN, determinando la transaminasa glutámicooxalacética en personas expuestas laboralmente al plomo, dice que da resultados prácticos interesantes y de 25 personas examinadas, en 24 estaba elevada.

En nuestros casos el 67,58% representaba la GOT alta y el 51,36% la GPT e hipoproteíemia el 62,17% de los enfermos.

Si bien en las intoxicaciones agudas por plomo hay un buen paralelismo entre la gravedad del saturnismo y la presencia de hepatopatía⁸⁰, en las intoxicaciones crónicas profesionales de nuestros enfermos no existe tal relación; aunque interesa señalar la precocidad con que ocurre en algunos individuos.

No conocemos, en la extensa bibliografía revisada, que se hayan realizado técnicas especiales, como laparoscopia, ecografía o gammagrafía hepática a estos enfermos, por lo que los resultados, si no espectaculares, sí son inéditos.

BANCIEU *et al.*, sostienen el término «hepatitis quimotóxica saturnina», si bien en sentido más amplio; este concepto en enfermedades profesionales no se vuelve a discutir en la literatura e incluso el Comité de Expertos en Plomo de la OMS reconoce que no hay evidencia definitiva de que el plomo sea hepatotóxico.

BANCIEU y PETROVICI refieren la presencia de alteraciones mitocondriales e inclusiones pigmentarias en todos los grados de intoxicación

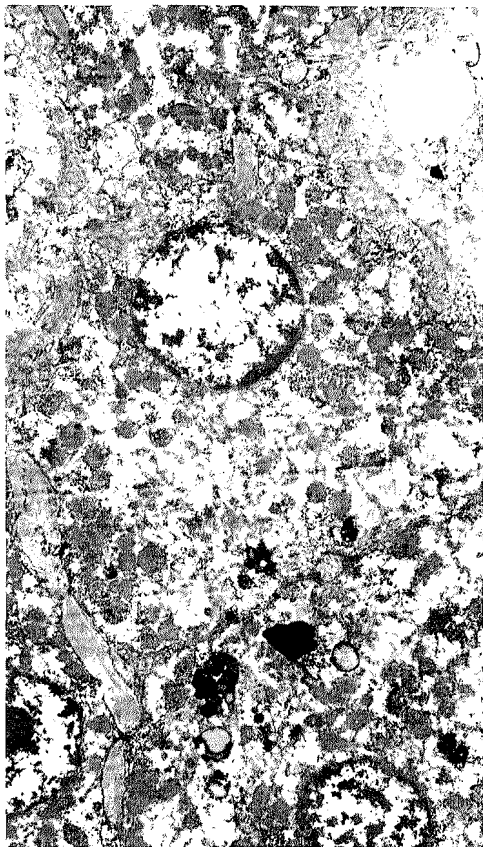


Figura 4.—Aumento de colágena.
Ocupa también el espacio de Disse.

saturnina; no se han encontrado en el estudio al microscopio electrónico en nuestros enfermos.

El problema del saturnismo no radica en el análisis propiamente dicho de los parámetros bioquímicos, sino en su falta de correlación y escasa sensibilidad para algunos de ellos, a partir de ciertos niveles de plomo en personas expuestas.

Se ha demostrado que el tejido sanguíneo contiene plomo en dos formas: una, no difundible, unida a los eritrocitos, y otra difundible, de forma que se puede considerar que existen dos «pools» fisiológicos; la forma difundible es la responsable de la influencia directa de la concentración de plomo en otros compartimentos y como consecuencia de la génesis de efectos lesivos en esos órganos.

La legislación laboral excluye la patología hepática en su desarrollo, por lo que sugiere, a la vista del estudio realizado, que se incluyan los datos clínicos y bioquímicos hepáticos en los diferentes capítulos de la legislación laboral sobre el plomo.

Conclusiones

1. Se desprende del estudio realizado que hay una hepatopatía del saturnismo ante el elevado número de alteraciones clínicas y analíticas hepáticas.
2. Existe ictericia clínica en el 24,3% de los enfermos y coluria en el 32,4%.
3. La hepatomegalia se comprobó en 32,4% de los casos.
4. Las transaminasas glutámico-oxalacética estaban elevadas en el 67,58% de los pacientes y las transaminasas glutámico-pirúvica en el 51,36%.
5. La bilirrubina total se elevó en el 78,38% y la fosfatasa alcalina también en el 59,47%.
6. Los parámetros relativos al estudio de anemia estaban francamente alterados.
7. La azoemia se incrementó en el 64,9% de los casos, mientras que existía hipoproteinemia en el 62,17%.
8. No existe una relación directa entre la cuantía de la plumbemia y de la hipertransaminasemia.
9. Tampoco existe relación directa en cuanto al tiempo de exposición al plomo y la presencia o no de hepatopatía.
10. La ecografía, gammagrafía hepática y laparoscopia con biopsia hepática no aportan datos específicos para definir la hepatopatía saturnina.

José María Garijo Forcada, Servicio de Medicina Interna. Hospital «San Agustín», Linares.
