

---

# Uso de quelantes en las intoxicaciones. Caso particular del plomo

---

J.A. Cartón

Departamento de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de Covadonga y Universidad de Oviedo. Oviedo

## **Problemática que plantean los metales pesados en el ser humano**

La diseminación sin recuperación posible de multitud de productos químicos y radiactivos que tienden a acumularse indefinidamente en el medio, es un importante dilema sanitario no resuelto de nuestra sociedad industrial de la segunda mitad del siglo XX. En el caso concreto de los metales pesados, este escape incontrolado de crecimiento progresivo es capaz de originar contaminaciones tóxicas de probada capacidad para inducir situaciones endémicas y epidémicas de envenenamiento en los seres vivos<sup>1</sup>, ilustradas por varios ejemplos históricos: metilmercurio de la bahía de Minamata; cadmio y enfermedad «*itai-itai*», ambas en Japón; pinturas plomadas de Queensland (Australia), baterías reutilizadas de Baltimore, consumo de alcohol ilegal en el sudeste norteamericano (*moonshine*), etc. La pandemia de envenenamiento infantil por el plomo se ha prolongado hasta nuestros días por razones múltiples, cifrándose la prevalencia de esta intoxicación en 162 casos por 100.000 niños norteamericanos en el año 1980<sup>2</sup>. Al mismo tiempo, el número de trabajadores expuestos laboralmente al plomo y otros metales tóxicos ha crecido de acuerdo con los consumos y aplicaciones industriales del metal (cifrados en 5.500 g/persona/año), sin que por otra parte las normas de prevención se hayan generalizado como debieran en el mundo laboral<sup>3</sup>.

En definitiva, los metales pesados constituyen un formidable problema de salud pública que sacude a la población más vulnerable: trabajadores, grupos de población económica, social y culturalmente más deprimidos y los niños—principalmente los niños, aun antes de su nacimiento a través de la vía transplacentaria—. En cualquier caso, si el hombre origina la contaminación del ecosistema, el hombre debe

prevenirla y resolver los problemas sanitarios que de ella deriven, con frecuencia a través de los oportunos tratamientos quelantes. Aunque aquí revisaremos las normas terapéuticas en uso, es preciso decir que el conocimiento puntual de las fuentes tóxicas, los mecanismos de transmisión, otros factores epidemiológicos, metabólicos, fisiopatológicos y diagnósticos son *trascendentales para resolver satisfactoriamente* el problema. Al fin y al cabo, el tratamiento quelante es un pequeño paréntesis, por más que, en ocasiones, crucial para la vida y salud del intoxicado, que puede abrirse repetidamente o definitivamente cerrarse, si se ataca al conjunto global del problema sanitario mediante otras acciones sobre el medio, más eficaces a largo plazo<sup>3</sup>.

## **Agentes quelantes antagonistas de los metales pesados<sup>4,5</sup>**

*Dimercaprol o Bal* (british anti-Lewisite)

Agente quelante provisto de dos grupos tiólicos, originalmente desarrollado como antagonista del arsénico. Insoluble en agua, se comercializa como solución en aceite de uso exclusivo intramuscular. Los grupos SH se unen a los metales, particularmente plomo, arsénico, mercurio y oro, compitiendo con ventaja sobre los grupos sulfidrilo de las enzimas orgánicas, que así quedan libres del efecto tóxico del metal. Tiene poca afinidad por otros oligoelementos orgánicos que no se ven deprimidos por su uso. Se distribuye extra e intracelularmente, incluido el sistema nervioso central y los principales parénquimas; alcanza su pico de actividad a los 30-60 min y su eliminación es completa a las 4 h por vía urinaria preferentemente.

Es el antídoto de elección de la intoxicación por arsénico, mercurio y oro. Su poder quelan-

te para el plomo es inferior al del EDTA, pero su singular distribución intracelular y el paso a través de la barrera hematoencefálica, le convierten en el complemento ideal para tratamiento combinado con ambos agentes. Hipotéticamente, el BAL quelaría plomo en el sistema nervioso y el interior de las células, y a nivel plasmático lo cedería al EDTA, regenerándose la molécula de BAL, mientras el EDTA transporta el plomo hacia la orina<sup>6</sup>.

Los efectos indeseables del BAL son escasos en dosis menores de 5 mg/kg; sobrepasando esta dosis se observan efectos hipertensivos, gastrointestinales y depresores del sistema nervioso central. En el niño puede provocar fiebre por fármacos e induce hemólisis en presencia de déficit de glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa. La dosificación debe ser revisada en presencia de fallo hepático, renal e hipertensión arterial previa.

#### *Edetato disódico de calcio (EDTA o EDTA-Na<sub>2</sub>Ca)*

La sal sodiocálcica del ácido etilendiaminotetracético es soluble y estable en solución acuosa en suero salino al 0,9 % y en dextrosa al 5 % para perfusión intravenosa, pero precipita en soluciones más concentradas. Cada átomo de calcio de su molécula es desplazado por los metales di y trivalentes, particularmente el plomo, siendo después excretado por filtración glomerular sin modificarse metabólicamente; de esta forma no altera la concentración de calcio sérico. A las 24 h se ha eliminado el 95 % del fármaco por filtración glomerular. Su distribución es extravascular exclusiva y solamente un 5 % de lo administrado cruza la barrera hematoencefálica.

Es el agente quelante de mayor poder excretor de plomo, en teoría 1 g de EDTA podría eliminar 620 mg de plomo; en la práctica, sin embargo, su rendimiento en los intoxicados no supera los 3-5 mg/g de EDTA. Su uso oral tiene el peligro de favorecer la absorción del plomo alimenticio y está contraindicado. La porción del compartimiento óseo más dinámica en que se distribuye el plomo es la principal fuente de plomo quelado por EDTA, redistribuyéndose con posterioridad a la sangre<sup>7</sup>. La experiencia con este fármaco en el tratamiento del saturnismo alcanza 25 años, siendo sus efectos secundarios tolerables siempre que no se excedan los 50 mg/kg/día, los 20 mg/min en la perfusión intravenosa y los 5-7 días de terapéutica continuada<sup>8</sup>. Con menores ventajas se ha utilizado

también para tratar intoxicaciones por oro, cadmio, manganeso y algunos metales radiactivos.

Los principales efectos secundarios incriminados al uso del EDTA han sido necrosis tubular renal, depleción de oligoelementos esenciales (calcio, cinc, hierro, etc.), hipercalcemia e hipotensión transitoria. Se han comunicado al menos una docena de fallecimientos por insuficiencia renal aguda y complicaciones asociadas tras el uso quelante del EDTA; la frecuencia de nefrotoxicidad tubular podría situarse en el 13 %, con un 3 % de oligurias<sup>9</sup>. Estas complicaciones se han puesto en relación más con la llegada de dosis masivas de plomo al túbulo que con daño intrínseco renal por el fármaco.

#### *d-penicilamina*

Se trata de un monotiol con eficacia quelante del isómero d, de uso oral exclusivo. Elimina tanto por heces como por orina cobre, hierro, plomo y mercurio en este orden. Su uso es indiscutido en la enfermedad de Wilson, cistinuria, etc., pero muy controvertido en la intoxicación por plomo. A ello contribuye de una parte su bajo poder quelante intrínseco, que si bien posee un mecanismo y lugar de acción similar al EDTA, tiene una capacidad de arrastrar plomo hacia la orina 1.000 veces inferior<sup>10</sup>. Por otro lado la d-penicilamina puede provocar importantes efectos secundarios, tales como reacciones alérgicas cruzadas con la penicilina, proteinuria y síndrome nefrótico, leucotrombopenias y aplasias medulares, con letalidad asociada. Son efectos dosis-dependientes (> 2 g/día) y tiempo-dependientes, de forma que la experiencia de su uso en la toxicidad por plomo recomienda no sobrepasar 1-2 g/día en adultos por 1-2 meses, o bien 900 mg/día entre 1-2 semanas o 600 mg/día durante 4 semanas en los niños<sup>11</sup>. En todo caso su utilización exige una continua supervisión clínica y analítica (hemograma y urinoanálisis cada 2 semanas).

Pese a llevar muchos años en uso, la d-penicilamina nunca ha recibido la aceptación oportuna de la FDA norteamericana como quelante de plomo. La experiencia clínica indica que debe administrarse en ayunas para los casos de intoxicación moderada en seguimiento ambulatorio, previamente tratados con BAL y EDTA y una vez comprobada la ausencia de plomo residual en el medio, que por vía digestiva podría incluso ver favorecida su absorción, paradójicamente, en presencia de d-penicilamina.

### Otros fármacos de eficacia quelante

En la intoxicación por plomo merecen ser citados anecdóticamente algunos derivados del EDTA, tan eficaces como el producto original: dietilentriamino-pentacetato cálcico (DTPA-Ca) de menor riesgo tóxico renal, dietilentriamino-pentacetato de cinc (DTPA-Zn), EDTA Zn-Ca, alfa-mercaptopropioglucina, etcétera.

Mención aparte merece el preparado ácido 2-3 dimercaptosuccínico (DMS), derivado estructural muy similar al BAL pero superior en eficacia quelante y con menor riesgo tóxico, utilizable por vía oral en dosis entre 25 y 40 mg/kg/día en cortos ciclos de 5-7 días, y a punto de recibir la oportuna aceptación como agente quelante del plomo por vía oral por la FDA. Se ha utilizado con éxito tanto en saturnismo agudo como crónico del adulto y el niño<sup>12,13</sup>. Previsiblemente el DMS introducirá cambios importantes en los protocolos quelantes del saturnismo.

### Objetivos e indicaciones del tratamiento quelante en la intoxicación por plomo

La dispersión del plomo usado y no reciclado, con fines industriales es desde luego el problema de mayor impacto sanitario en relación con los metales pesados por su ubicuidad y efectos tóxicos.

La mayor parte de la información de que disponemos sobre intoxicación por plomo proviene de fuentes norteamericanas y de algunos países de la Comunidad Económica Europea, de mejor extrapolación a España. Al margen de situaciones accidentales, los dos principales colectivos en riesgo sobre quienes cabe considerar objetivos e indicaciones generales del tratamiento quelante, son la población infantil y los adultos expuestos por razones laborales<sup>14</sup>.

Los niños acumulan diversos factores predisponentes que les hacen especialmente vulnerables a los efectos tóxicos del plomo, como son: transmisión por vía transplacentaria desde la madre expuesta; hábitos de conducta y exploración oral en sus juegos; avidez de absorción del plomo por el tracto digestivo; relativa frecuencia de dietas pobres en calcio, hierro, hipocalóricas, ricas en grasa, y déficit de vitamina D que en conjunto favorecen la entrada de plomo. Pero importa sobre todo considerar la susceptibilidad clínica de la población infantil a dosis sensiblemente inferiores a las que causan morbilidad en el adulto, principalmente el ries-

go de neurotoxicidad subclínica de los preescolares, de graves consecuencias sobre el porvenir intelectual futuro de los intoxicados<sup>15</sup>. Diversos programas de cribaje en esta población han permitido detectar y tratar aproximadamente un 4 % de preescolares norteamericanos intoxicados, con unos 200 fallecimientos anuales directamente atribuibles al plomo. En Europa las cifras de prevalencia se han estimado entre 2 y 7 % de los preescolares, siendo la letalidad infantil por plomo el 6 % de todas las muertes debidas a envenenamiento<sup>16</sup>.

Los programas de despistaje se encaminan por tanto al tratamiento quelante en la fase presintomática para evitar en primer término la encefalopatía aguda a la que se puede pasar insensiblemente desde el saturnismo subclínico. Ésta puede resultar mortal en horas hasta en un 50 % de los casos no tratados, dejando prácticamente siempre lesiones neurológicas permanentes similares a otras encefalopatías. En la actualidad, cuando el tratamiento de la encefalopatía por plomo no es precoz, la mortalidad alcanza al 25 % de los niños y adultos, siendo el factor más crítico el retraso en la instauración del tratamiento quelante. Así las cosas, un estado de salud aceptable en el niño intoxicado puede ser el preludio de formas sintomáticas potencialmente mortales a las que se entre abruptamente y que además dejarán secuelas intelectuales graves en el 39 % de los casos bien tratados, con un 10 % de incompetencia neurológica permanente y el no cuantificado con claridad, pero indudable, efecto sutil del plomo sobre el sistema nervioso en desarrollo de los preescolares con impregnaciones tóxicas superiores a 25 µg/dl de plumbemia. Frente a este panorama, es lógico aceptar el interés del CDC en establecer unas categorías de riesgo de las que deriven prioridades y acciones terapéuticas bien establecidas para la población infantil<sup>14</sup>.

La mejoría de la higiene ocupacional ha reducido considerablemente la frecuencia de saturnismo sintomático en los adultos, resaltándose comparativamente los casos debidos a toxicidad accidental más fulminante, en donde el tratamiento quelante está en principio totalmente justificado. Sin embargo, la prevalencia de saturnismo subclínico entre los trabajadores del plomo sigue siendo abrumadora, de acuerdo con diversos estudios epidemiológicos. De esta manera, la intoxicación por plomo del adulto, como sucediera en el niño, ha adquirido también este carácter presintomático, en razón directa a la sofisticación de los procedimientos de diagnóstico y obligatoriedad de estudio en los colectivos de

trabajadores. La morbilidad insidiosa y paucisintomática (trastornos psiquiátricos y neurobiológicos, hematológicos precoces, endocrinológicos y sobre el área de la reproducción) y secuelas tardías (insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, gota, neuropatía periférica, etc.) son ahora los principales objetivos que controlar y sobre ellos pesa la controversia del tratamiento quelante.

La presencia de síntomas inequívocamente atribuibles al plomo o la presencia de plumbemias consideradas de riesgo de grave morbilidad (por ejemplo niveles superiores a 80-100  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) es a nuestro criterio una buena indicación de tratamiento quelante, que deja al paciente en niveles inferiores a 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

En términos generales, el adulto se defiende eficazmente del efecto del plomo, a través de su confinamiento en el compartimiento óseo inerte. Puede asegurarse que el mejor tratamiento quelante sólo arranca 5 mg semanales de plomo de una carga corpórea que en el intoxicado puede cifrarse en unos 200 mg fácilmente. Por ambas razones no parece justificado tratar en el adulto plumbemias inferiores a 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , umbral bajo el que cualquier síntoma debe ser rechazado como debido al plomo. Excepcionalmente la mujer en edad fértil puede necesitar descensos de la plumbemia de hasta 25-30  $\mu\text{g}/\text{dl}$  para proteger al futuro feto; aquí podría existir una indicación de tratamiento quelante si se contempla un próximo embarazo.

La disputa sobre la necesidad o no de intervención terapéutica se establece, por lo tanto, entre plumbemias de 30/40 y 70/80  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (niño/adulto). Recordando el principio general de la limitación del tratamiento quelante en el adulto, lo primero es separar al intoxicado del ambiente tóxico, de acuerdo por otra parte con la legislación laboral de la CEE; además se procurará un amplio estudio clínico. En ausencia de síntomas la simple separación temporal de la fuente tóxica bastará. El retorno al puesto de trabajo debe precederse de al menos dos determinaciones de plumbemia por debajo de 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en dos meses sucesivos y la reafirmación de las medidas profilácticas de higiene laboral. En ocasiones esto es fuente de conflictos irresolubles por las motivaciones financieras del mundo del trabajo; comúnmente alguna parte presiona al médico para la realización de tratamientos quelantes, no totalmente justificados.

Finalmente, la quelación profiláctica de los trabajadores del plomo, con vistas a prolongar indebidamente el período de exposición laboral, es deontológicamente rechazable y al mismo

tiempo no desprovista de riesgo, al efectuarse bajo condiciones de exposición continuada. De forma que si se incrementa la fracción de plomo absorbido por vía digestiva, puede entrar en fase sintomática un saturnismo latente, y existe además el riesgo inherente de los efectos colaterales de los agentes quelantes sobre el riñón y el metabolismo de otros metales traza esenciales<sup>18</sup>.

### **Protocolos terapéuticos de uso en la intoxicación por plomo<sup>14,15,19,20</sup>**

#### *Tratamiento de la encefalopatía plúmbica aguda*

Está caracterizada por una grave alteración del nivel de conciencia, estado convulsivo recurrente, ataxia y discoordiación, síndrome de hipertensión intracraneal y demencia aguda (alteraciones intelectuales, del comportamiento, memoria, etc.). Se asocia por lo general a plumbemias superiores a 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en el niño y con frecuencias superiores a 150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en el adulto. Los principios terapéuticos básicos de esta situación grave potencialmente letal siguen siendo los propuestos por Chisolm hace más de 15 años:

1. Control de las convulsiones con diazepam; hidantoínas y/o fenobarbital.

2. Establecimiento de una diuresis adecuada, preferentemente con soluciones isotónicas que no perjudiquen el edema cerebral.

3. Iniciar siempre la terapia quelante con BAL intramuscular (75 mg/m<sup>2</sup> cada 4 horas equivalente a 4 mg/kg) para tras una o dos dosis proseguir con la combinación BAL+EDTA (450 mg/m<sup>2</sup> y 1.500 mg/m<sup>2</sup>/día, respectivamente). El EDTA puede administrarse por perfusión continua o en dosis divididas cada 6-8 h. Esta terapia combinada durará 5 días (30 dosis) y se reiniciará de nuevo otros ciclos en 48-72 h de descanso.

4. La eficacia movilizante del plomo disminuye con el uso, por lo que se prefiere instaurar ciclos quelantes posteriores tras un descanso de 48-72 horas e incluso 1 semana si la situación clínica es favorable; con ello se disminuye el riesgo de efectos secundarios y se permite que la medida de la plumbemia posciclo se reequilibre.

5. Durante el ciclo quelante debe monitorizarse a diario la función renal, hepática y electrolitos séricos. Entre ciclos se efectuarán al menos niveles de plumbemia.

6. En el adulto existe la posibilidad de completar el tratamiento quelante con d-penicilamina o bien con DMS orales ambulatoriamente,

siempre de acuerdo a la plumbemia residual, control del medio y adecuada supervisión de los efectos colaterales.

#### *Tratamiento del saturnismo sintomático sin encefalopatía*

Característicamente los enfermos presentarán un cuadro digestivo (cólicos abdominales, vómitos pertinaces, estreñimiento); hematológico (anemia acompañada de fenómenos hemolíticos y el característico punteado basófilo); neuropatía periférica (algias, debilidad motora o franca polineuropatía mixta). Manifestaciones clínicas atribuibles al plomo son también la insuficiencia renal crónica asociada por lo común a cuadros de gota articular, grados moderados de hepatitis tóxica aguda y formas menores de encefalopatía (irritabilidad, descoordinación motora, bajo rendimiento intelectual y quejas psiconeurovegetativas de difícil filiación). Estos síntomas se acompañan siempre de plumbemia superior a 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en el niño y superior a 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en el adulto. El tratamiento quelante debe instaurarse con prontitud en evitación del desarrollo de encefalopatía grave:

1. Medidas generales sintomáticas y de soporte. Hidratación y diuresis adecuada.

2. Ciclos de BAL-EDTA de 5 días de duración, comenzando siempre con BAL. Las dosis se establecen respectivamente en 300 mg y 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día. Tras el correspondiente descanso interciclo, pueden ser precisos más ciclos quelantes. En el niño el CDC ha recomendado en ocasiones utilizar sólo BAL durante los dos primeros días del ciclo. En el adulto algunos autores prescinden del BAL cuando se baja del límite de plumbemia de 80  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y no existe riesgo de encefalopatía, ya que su administración intramuscular cada 4 h resulta incómoda.

3. Como previamente comentamos existe aquí lugar para la terapia quelante oral ambulatoria (d-penicilamina o 2-3 DMS) que en principio no debe superar 60 días. No está por consiguiente bien establecido en qué momento del tratamiento quelante los ciclos parenterales pueden continuarse con terapia oral.

#### *Tratamiento del saturnismo asintomático del niño*

En los adultos no está firmemente establecida la necesidad de tratamiento quelante fuera de los periodos sintomáticos. En los niños asintomáticos la decisión terapéutica deberá basarse en los niveles de plumbemia, protoporfirina eri-

trocitaria y ocasionalmente en los resultados de una prueba de provocación con EDTA-CaNa<sub>2</sub>. En la población infantil el límite en plumbemia de no toxicidad se sitúa en 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , y con este objetivo se han marcado las siguientes normas de tratamiento presintomático<sup>20</sup>:

1. Plumbemia superior a 69  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ; se utilizarán ciclos de BAL-EDTA similares a los previos. Cuando la plumbemia residual sobrepase los 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , se reiterará el ciclo, aunque posiblemente pueda prescindirse del BAL.

2. Plumbemia de 56-69  $\mu\text{g}/\text{dl}$ : se administrarán ciclos de EDTA sólo (1.000 mg/m<sup>2</sup>/día) de 5 días de duración, bien sea en hospitalizados o ambulatoriamente mediante la administración del preparado en dosis única. Puede precisarse de ciclos posteriores a los 3-7 días si la plumbemia residual sobrepasa los 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

3. Plumbemia de 25-55  $\mu\text{g}/\text{dl}$ : se efectuará una prueba inicial de arrastre con EDTA a la dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> (750-1.000 mg aproximadamente) en 250 ml de suero glucosado al 5 % a pasar en 1 h, con recogida de diuresis en las 8 h subsiguientes. La cantidad de plomo excretado en microgramos, dividido por los miligramos de EDTA administrados (cociente de plomo excretado), debe ser superior a 0,60 para que la prueba sea considerada positiva. De esta forma la actitud variará: a) cociente superior a 0,70, ciclo de EDTA de 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días; b) cociente de 0,60-0,70, ciclo de EDTA de sólo 3 días de duración en los menores de 3 años, y los que superen esta edad se someterán a vigilancia con pruebas de arrastre periódicas; c) cociente inferior a 0,60: no se tratarán y tendrán un adecuado seguimiento; d) todos estos casos infantiles permanecerán en seguimiento, repitiéndose la prueba del EDTA cada 3 meses; y e) al final de cualquier tratamiento quelante el niño deberá haber alcanzado unos niveles de plumbemia inferiores a 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , con una protoporfirina eritrocitaria inferior a 35  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

#### **Otras medidas terapéuticas distintas del tratamiento quelante**

La intoxicación por plomo debe considerarse una enfermedad crónica en la que ocasionalmente acontecen descompensaciones agudas que precisan de tratamiento farmacológico. De manera que si algunos enfermos necesitan quelantes, todos precisan del resto de medidas terapéuticas adicionales: control medioambiental, educación personal y familiar, cambios dietéticos y de los hábitos personales de conducta, evaluación clínica periódica y seguimiento a lar-

go plazo. Las acciones sobre el medio precisan de un buen conocimiento epidemiológico y junto a la clasificación necesaria que conlleva su detección<sup>21</sup>, suponen una estructura superior a la labor médica individualizada, que permita adoptar decisiones de carácter político local, nacional y supranacional. Otras medidas sí dependen para ser efectivas de la acción médica individual:

1. Corrección de los estados de déficit de hierro, cinc, y otras carencias nutricionales y vitamínicas, principalmente vitamina D y calcio de la dieta, que actúan favoreciendo la fracción de plomo absorbida por el tubo digestivo.

2. Establecer un seguimiento adecuado de los niños y adultos intoxicados. Las revisiones y determinaciones analíticas deberán efectuarse cada 3 meses hasta que se mantengan plumbemias y niveles de protoporfirina dentro de límites prudentes durante al menos un año. Los casos sintomáticos precisarán de seguimientos más estrechos, que en los niños deben prolongarse hasta los 6 años de edad.

3. En situaciones de toxicidad extrema con dosis masivas de plomo, se ha utilizado con éxito diálisis peritoneal y hemodiálisis combinadas con administración parenteral de EDTA.

4. Educación sanitaria personal y familiar.

En realidad el tratamiento farmacológico sólo busca un estado de compensación asintomática, aprovechando los mecanismos espontáneos de defensa del ser vivo, ya que la privación total de la carga tóxica es un vano empeño. Es evidente que la forma de atacar colectivamente el problema sanitario supone la instauración de programas de detección precoz de saturnismo infantil y laboral, con el objeto de tratar individualmente los casos e identificar y suprimir las fuentes contaminantes, antes de la reintroducción del intoxicado a su medio. De esta forma, el pequeño paréntesis del tratamiento farmacológico aislado podrá cerrarse definitivamente para amplios colectivos humanos.

## BIBLIOGRAFÍA

- CHISOLM JJ. Poisoning from heavy metals (mercury, lead and cadmium). *Pediatr Ann* 1980; 9: 458-468.
- Centers for Disease Control. Annual Summary 1980; *MMWR* 1981; 29: 54-7.
- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. *Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to inorganic lead*. Revised criteria 1978; Washington NIOSH, 1974; n° 78-158.
- AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. American Hospital Formulary Service. Drug information 84: *Heavy metal antagonists*. Bethesda, 1984; 1.184-1.194.
- CLAASEN LD. Los metales pesados y sus antagonistas. En: Goodman A, Goodman LS, Gilman A, eds. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 6ª ed. Ed Panamericana, 1981.
- HAUST HL, ALI H, MILTON HAINES DS, FORRET CH. Short term administration of BAL and EDTA for diagnostic and therapeutic lead mobilization. *Int J Biochem* 1980; 12: 897-904.
- HAMMOND PB. The effect of chelating agents on the tissue distribution and excretion of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 18: 296-310.
- LILIS R, FISCHSEIN A. Chelation therapy in workers exposed to lead. A critical review. *JAMA* 1976; 235: 2.823-2.824.
- MOEL DI, KUMAR K. Reversible nephrotoxic reactions to a combined 2,3-dimercapto 1-propanol and CaEDTA regimen in asymptomatic children with elevated blood lead levels. *Pediatrics* 1982; 70: 259-263.
- CARTÓN JA, LLORENTE R, ARRIBAS JM, CABEZA JM, CARGABA V, ASENSI V. Estudio terapéutico comparativo de bajas dosis de d-penicilamina y EDTA disódico-cálcico en la intoxicación por plomo de carácter agudo. *Med Clí (Barc)* 1985; 85: 695-698.
- SACHS HK, BLANKSMA LA, MURRAY EF. Ambulatory treatment of lead poisoning: report of 1.155 cases. *Pediatrics* 1970; 46: 389-396.
- FIEDHEIM E, GRAZIANO JH, POPOVIC D, DRAGONIC D, KAUL B. Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid. *Lancet* 1978; 2: 1.234-1.236.
- THE NIH. Oral drug for lead poisoning. *JAMA* 1986; 255: 588.
- Preventing lead poisoning in young children: a statement by the CDC. *J Pediatr* 1978; 93: 709-720.
- CHISOLM JJ, BARTROP D. Recognition and management of children with increased lead absorption. *Arch Dis Child* 1979; 54: 249-262.
- MAHAFFEY KR, ANNEST JL, ROBERTS J, MURPHY RS. National estimates of blood lead levels 1976-1980: association with selected demographic and socioeconomic factors. *N Eng J Med* 1982; 307: 573-580.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Environmental Health Criteria 3: lead*. Ginebra, WHO, 1977.
- BRIDBORD K, BLEJOUR HP. Prophylactic chelation therapy in occupational lead poisoning: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1977; 38: 536-542.
- CHISOLM JJ. Treatment of lead poisoning. *Mod Treatment* 1971; 8: 593-611.
- PIDMELLI S, ROSEN JF, CHISOLM JJ, GRAEF JW. Management of childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1984; 105: 523-532.
- CARTÓN JA. Saturnismo: epidemiología y diagnóstico. *Med Clí (Barc)* 1985; 84: 492-499.

## DISCUSIÓN

- P. MUNNÉ: Personalmente agradezco al Dr. Cartón que haya abordado el dilema de utilizar BAL antes de iniciar el tratamiento con EDTA en casi todos los casos y no sólo en la encefalopatía del niño. A pesar de que la quelación por EDTA es exclusivamente extracelular siempre hay dudas sobre si, en ausencia de encefalopatía, debe también iniciarse el tratamiento con BAL. El hecho de que el EDTA pueda movilizar los depósitos de plomo apoya esta recomendación.
- M. RODAMILANS: Dados los niveles de plomo ambiental y plomo en sangre detectados hasta hace pocos años en Barcelona, Madrid, Bilbao y otras grandes capitales, cabría especular que entre un 10 y un 20 % de mujeres en edad fértil deberían hacerse estos exámenes preventivos del mismo modo que se efectúa el análisis de la toxoplasmosis. ¿Existe alguna propuesta de la Comunidad Económica Europea en este sentido? ¿Cuál sería su propuesta personal?
- J.A. CARTÓN: Bueno, esto escapa por completo a las propuestas que yo pueda hacer. Mi opinión personal en este sentido es que España necesita ponerse al día y que lo primero que hay que hacer es saber en qué situación estamos. Nuestro grupo está llevando a cabo un estudio de prevalencia de los niveles de plumbemia en la población de Asturias, y los resultados, todavía no publicados, son escandalosos. De manera que si consideramos estos datos como ciertos, estamos teniendo hijos intelectualmente minusválidos y esto no es aceptable.
- Con respecto al *screening* sistemático de las mujeres en edad fértil, en principio no es necesario sino que debería limitarse fundamentalmente a aquellas personas con exposición laboral al plomo o residentes en las proximidades de fuentes contaminantes, o que están expuestas a algún otro factor epidemiológico que comporte un riesgo especial.
- M. RODAMILANS: Es que incluso entre la población no expuesta, estas cifras límite en la mujer fértil del orden de 25-30  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , podrían estar presentes en el 10 o 20 % de la población. En estudios poblacionales se observa que hay mujeres no expuestas laboralmente ni con otros factores de riesgo que alcanzan estas cifras. Quizá las cifras de Barcelona y Madrid sean también escandalosas en comparación con otras de la Comunidad Económica Europea, que son dos o tres veces inferiores.
- J.A. CARTÓN: La aplicación de estas soluciones es un problema de costo/beneficio, y la decisión corresponde a estamentos oficiales. Personalmente creo que estaría indicado tomar medidas.
- M. REPETTO: Quería incidir precisamente en los planteamientos del Dr. Rodamilans, y los dos puntos de controversia expuestos por el Dr. Cartón. Estoy en completo acuerdo con una reducción en el nivel de plumbemia admitido porque esto sería realmente la mejor forma de disminuir el riesgo. A mí me parece una barbaridad lo que nuestra legislación laboral permite como límite, 800  $\mu\text{g}/\text{l}$  en los varones y 600  $\mu\text{g}/\text{l}$  en la mujer. Los 250  $\mu\text{g}/\text{l}$  a que hacía referencia serían claramente superados por todas las mujeres con exposición laboral.
- El segundo punto que quería comentar se refiere a la legislación sobre el plomo de la Comisión de Comunidades Europeas, que dice textualmente: «la profilaxis o el tratamiento preventivo con quelantes es ética y médicamente reprochable».
- J.L. DOMINGO: Quisiera aportar una pequeña información con respecto al ácido 2-3-dimercaptosuccínico. Éste es un quelante que se ha demostrado eficaz en la Unión Soviética y en China, donde se viene utilizando desde hace bastante tiempo. Su toxicidad en animales de experimentación es ocho o diez veces inferior a la del BAL. Por otra parte tiene la ventaja de su administración oral. Me llama la atención el hecho de que no se encuentre disponible en nuestro medio.
- Otro comentario que quería hacer es que si no he entendido mal todo lo que aquí se ha dicho se refiere al plomo inorgánico. ¿Cuál sería la estrategia en el caso de los compuestos orgánicos del plomo? ¿Qué ocurriría, por ejemplo, en una intoxicación por plomo tetraetil? ¿Serían válidos algunos de estos tratamientos?
- J.A. CARTÓN: En principio pienso que no deberían existir grandes diferencias. Lo que ocurre con los compuestos orgánicos es que son más liposolubles, lo cual condiciona un mayor acceso al sistema nervioso central y, por consiguiente, una mayor capacidad de inducir encefalopatía, por lo que el uso del BAL debería tener incluso una mayor preponderancia en este contexto. Ésta sería una contestación un tanto técnica a su pregunta, puesto que mi experiencia se limita al plomo inorgánico.
- S. NOGUÉ: En algunos ambientes nefrológicos existe un marcado interés por las nefropatías

crónicas por plomo, en casos de insuficiencia renal crónica, especialmente cuando cursan con hiperuricemia e hipertensión, y en las que no se logra averiguar la causa. Puesto que se suele recurrir a la prueba del EDTA, me gustaría conocer su opinión sobre esta práctica y sobre su posible valor diagnóstico confirmativo de nefropatía por plomo.

J.A. CARTÓN: Tomando como base los datos publicados en la literatura, parece que la función renal de estos pacientes, valorada por el aclaramiento de creatinina, mejora cuando se administra un tratamiento quelante. El plomo afecta al riñón, donde induce nefropatías intersticiales a muy largo plazo. Se han visto epidemias en niños intoxicados que posteriormente desarrollaron con frecuencia insuficiencia renal. Parece que la utilidad de esta prueba se limitaría a la posibilidad de establecer un diagnóstico confirmativo, exceptuando algunas observaciones aisladas de que el tratamiento quelante mejoraría el aclaramiento de creatinina en aquellos individuos que aún no se encuentran en insuficiencia renal terminal.

P. MUNNÉ: Es difícil comprender este hecho, puesto que el quelante elimina el plomo, pero la nefropatía organizada a nivel celular es una lesión que desde el punto de vista anatómopatológico parecería en principio irreversible.

S. ERILL: Querría hacer una pregunta. Quede bien claro que no pretendo desviar su atención sobre la necesidad, a mi entender ineludible, de una actuación social en el caso de las mujeres con niveles elevados de plomo, pero me pregunto si la insistencia en la utilización de vitamina D y grandes cantidades de calcio durante el embarazo podría suponer alguna modificación de los niveles de plumbemia en estas circunstancias, así como un posible incremento de la deposición de plomo en el esqueleto.

Por otra parte, se ha hablado anteriormente de las teóricas ventajas del 2-3 mecaptosuccínico. Sin embargo, teóricamente ¿no debería tener menos capacidad que el BAL para acceder al sistema nervioso central?

J.A. CARTÓN: A mi entender, la corrección de los déficit vitamínicos, la sideropenia o la hipocalcemia que pueden acompañar al embarazo no pretende en principio modificar los niveles de plumbemia, sino que quizá podría hacer a la embarazada menos vulnerable a los efectos del plomo a través de mecanismos enzimáticos. En cuanto a la posibilidad de que la administración de vitamina D aumente el de-

pósito del plomo en el esqueleto, es una observación interesante, puesto que el calcio y el plomo se rigen en principio por mecanismos metabólicos y hormonales idénticos. Sin embargo, no dispongo de información para contestar a la pregunta.

Con respecto al 2-3 DMS, he tenido ocasión de revisar la literatura y creo que es un agente muy prometedor.

P. MUNNÉ: ¿Pero es también eficaz como quelante en el sistema nervioso central?

J.A. CARTÓN: Creo que este compuesto tiene una buena penetración al sistema nervioso central.

L. SEGURA: Es sabido que las gasolinas actuales contienen en muchos casos plomo tetraetilo, aunque en algunos países se está utilizando ya algún compuesto orgánico de manganeso. ¿Hasta qué punto es posible que se produzca una impregnación por manganeso a largo plazo y junto con alguna encefalopatía o con algunas secuelas del tipo del saturnismo aparezcan además parkinsonismos por manganeso, complicando todavía más la situación? ¿Dispone alguien de información a este respecto?

P. MUNNÉ: Supongo que dependerá de los residuos de manganeso.

J.A. CARTÓN: Lo que puedo decir es que en aquellos países en que se han suprimido las gasolinas plomadas, como los EE.UU. y otros, se ha observado una disminución muy aceptable de las tasas de plumbemia en la población general, que oscila alrededor del 30 %. Ésta es una observación importante.

Con respecto al manganeso estoy de acuerdo en que representa un riesgo. Quizá en el futuro sea posible disponer de un antidetonante no tóxico para añadir a los combustibles.

P. MUNNÉ: A pesar del impacto social que pueden tener los niveles elevados de plumbemia en mujeres embarazadas y su posible efecto sobre el desarrollo intelectual del niño, se ha llevado a cabo un estudio con miles de casos en Inglaterra, donde no pudo objetivarse ningún déficit intelectual posterior en poblaciones de niños ni de mujeres embarazadas de bajo nivel social y cultural que vivían cerca de autopistas o en ciudades donde se comprobaron niveles elevados de plomo tetraetilo. Fue un trabajo de seguimiento durante varios años en el que las pruebas básicas de rendimiento intelectual y aprovechamiento escolar no pudieron demostrar deficiencias.

J.A. CARTÓN: Éste es un tema controvertido y todo estudio debería incluir un grupo control,

puesto que existen diversos factores capaces de influir en estos hallazgos.

P. MUNNÉ: Efectivamente, el estudio británico que yo apuntaba tuvo en cuenta otros factores como el posible alcoholismo paterno, nutrición adecuada, tipo de vivienda, estimulación precoz, enfermedades hereditarias, etc.

S. GARCÍA: Comparto la preocupación por el futuro de los niños intoxicados por plomo, pero como pediatra tengo una lamentable impresión y es, en primer lugar, que el tema de la intoxicación por plomo en los niños no se toma en serio; desconozco la situación en otros centros, pero mi experiencia en un hospital bastante grande es que la determinación de los niveles de plomo no es sistemática, e incluso puede llegar a ser problemática.

Como contrapartida a esta observación debo confesar una sensación algo ambivalente, puesto que en diez años de trabajo en dicho

centro hospitalario no he visto ningún caso de encefalopatía por plomo, lo cual me resulta sorprendente. Por extrapolación y teniendo en cuenta las escasas medidas de profilaxis y control, y los datos expuestos en la bibliografía mayoritariamente anglosajona, en España debería haber muchos casos.

J. NADAL: Desde hace algún tiempo se están realizando en nuestro hospital determinaciones basales de plomo al azar en niños que acuden de urgencias por otros problemas. De las aproximadamente 60 determinaciones obtenidas hasta el momento, ninguna mostró niveles de plumbemia elevados. Evidentemente se trata, todavía, de un número reducido para sacar conclusiones.

J.A. CARTÓN: Es evidente que el hallazgo de plumbemias muy elevadas y por tanto de encefalopatía guarda relación con el tipo de población que cada centro atiende.