

11237
21/82



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social
Curso de Especialización en Pediatría Médica

ESTUDIO PILOTO: Utilidad de la Determinación de Coproporfirinas Urinarias para la Identificación de Niveles Elevados de Plomo en Sangre y Orina, en Niños Asintomáticos del Valle de México.

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. ELBA LETICIA REYNOSO GONZALEZ

Director de Tesis: DR. GABRIEL LOPEZ MARTIN



MEXICO, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

	Pág.
TITULO	1
OBJETIVO	2
INTRODUCCION.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPOTESIS	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS	16

INTRODUCCION

El plomo es el metal pesado más abundante en la naturaleza, se le encuentra tanto en forma pura como mezclado con otros metales. (1-3) Ha sido utilizado por el hombre desde los albores de su existencia y su consumo está directamente relacionado con el proceso de industrialización, de tal forma, que se le encuentra en una gran cantidad de utensilios y materiales de empleo cotidiano, tales como: Cerámica, pintura, anticorrosivos, acumuladores, soldadura, antidetonante para gasolina, etc. (1-6)

En Toxicología tiene importancia por ser, de los "metales tóxicos", el que produce mayor número de intoxicaciones, tanto en trabajadores expuestos, como en la población general. (1,3) Es el más estudiado y se le vincula directamente con la urbanización, de tal forma que existe una mayor concentración de plomo en el ambiente de las zonas urbanas que en el de las zonas rurales. (1,4,7,8)

Las principales fuentes de contaminación son: Las fundidoras del metal, las fábricas de acumuladores, las fundidoras clandestinas de acumuladores, las zonas con alta densidad de circulación de automóviles, el consumo de alimentos (ácidos) en loza de barro vidriada, la ingesta de pintura con plomo, etc. (1-5,8,9)

Se ha demostrado que los niños de bajo nivel socioeconómico, sobretodo en los primeros 5 años de vida, son los que tienen mayor riesgo de sufrir intoxicación por plomo; debido a que presentan una prevalencia elevada de deficiencia de hierro junto con deficiencia de calcio y zinc, lo que favorece la absorción de mayor cantidad del metal por tubo gastrointestinal; también es más frecuente el fenómeno de "pica" (ingestión de tierra, - pintura, etc.). (1-6,9-11)

Existen reportes de niños con síntomas digestivos vagos y aún asintomáticos, que cursan con niveles de plomo en sangre y orina elevados; (6) y otros que relacionan alteraciones de la conducta (hipercinencia, atención deficiente, retardado en el aprendizaje, etc.) con la exposición a niveles bajos-moderados de plomo en el medio ambiente. (2-4,12-15)

La cantidad de plomo en sangre refleja un equilibrio dinámico entre exposición, absorción, distribución y eliminación, por lo que un incremento en los niveles sanguíneos con aumento en la carga corporal en los diferentes órganos, condiciona que de un estado subclínico pase a un estado tóxico con manifestaciones clínicas bien conocidas. (5)

Son múltiples los efectos adversos que produce el plomo en los órganos de la economía, en su mayoría se derivan de la afinidad del metal por los grupos sulfhidrilo, de tal forma que una parte importante de su acción tóxica es bloqueando o estimulando las enzimas sulfhidrilo dependientes. (1,3,5,6) Uno de los tejidos primeramente afectados es el hematopoyético, donde produce bloqueo de las enzimas deshidratasa del ácido delta aminolevulínico, oxidasa del coproporfirinógeno y ferroquelatasa, esto condiciona elevación de sus precursores: Ácido delta aminolevulínico, coproporfirinas y protoporfirina eritrocítica. (3,5,9,16-20)

El diagnóstico de intoxicación por plomo se realiza por medio de métodos directos e indirectos. Los primeros son específicos y determinan los niveles de plomo en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. Los inespecíficos valoran las alteraciones que ocasiona el plomo en los diferentes órganos; como un ejemplo tenemos las alteraciones en la síntesis del heme, que se identifican entre otras, a través de coproporfirinas positivas en orina. Este es un método no invasivo, que no requiere equipo sofisticado, se puede determinar en cualquier lugar y en caso de positividad es sugestivo de niveles elevados de plomo en sangre. (3,5,9,21,22)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la República Mexicana no se cuenta con estadísticas en relación a la intoxicación por plomo. En los Estados Unidos de América se reportaron entre 1976 y 1980, 780 000 niños preescolares con niveles elevados de plomo; ⁽⁴⁾ por lo que es de esperar que en nuestro medio, cuyos niveles de plomo en el ambiente son mayores a los que tienen en ciudades cosmopolitas semejantes al Valle de México, exista un considerable número de niños con niveles altos de plomo.

Ya que esta intoxicación puede cursar con una fase subclínica o subclínica y un alto porcentaje de nuestra población infantil cursa con deficiencias higiénico-nutricionales que favorecen la absorción de plomo, es necesario contar con recursos que nos permitan identificar niños asintomáticos o con síntomas que no se catalogan como secundarios al plomo.

Si bien, una prueba específica sería la determinación de plomo en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, ante la falta del recurso o poca disponibilidad de él en todos los hospitales de primer contacto, se plantea la posible utilidad de una prueba simple, no específica, pero sí orientadora, que pueda disponerse de ella en cualquier nivel de atención y que sea capaz de determinar indirectamente efectos tóxicos del metal sobre el sistema hematopoyético.

HIPOTESIS

Las coproporfirinas urinarias positivas se acompañan de cifras elevadas de plomo en sangre y orina en niños del Valle de México.

Ho: No hay correlación entre coproporfirinas urinarias positivas y cifras elevadas de plomo en sangre y orina en niños del Valle de México.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo durante los meses de noviembre y diciembre de 1987 y enero de 1988. Incluyó 235 niños de 3 meses a 15 años de edad, que asisten regularmente a 2 guarderías, una escuela primaria y una escuela secundaria del Valle de México. Se solicitó permiso por escrito de los padres y los directivos de los planteles. A todos los niños se les tomó muestra de orina para determinación cualitativa de coproporfirinas urinarias (C.P.U.), y a los que tuvieron una prueba positiva, se les determinó plomo en sangre y orina. Además, en forma aleatoria, al 10% de todos los niños (repartidos proporcionalmente en cada grupo etario) se les midió plomo en orina. Se elaboró un cuestionario para ser contestado por los padres de los niños y estuvo dirigido a investigar fuentes de exposición al plomo.

Colección de la Muestra.- La colección de orina para determinación de C.P.U. se realizó directamente en frascos de vidrio color ámbar previamente lavados. En el caso de lactantes, la muestra se obtuvo primero en bolsas colectoras de orina y posteriormente fue vaciada al frasco. El tiempo promedio transcurrido entre la toma de la muestra y su procesamiento fue de 6 horas. En caso de que la muestra no fuera procesada el mismo día de la toma, se mantuvo en refrigeración hasta su procesamiento.

Para la determinación de plomo en orina, se colectó la primera orina de la mañana, en frascos de material plástico previamente lavados con mezcla crómica. La muestra fue acidificada con ácido acético y mantenida en refrigeración un promedio de 3 días hasta su procesamiento. La determinación de plomo en sangre se efectuó el mismo día en que fue tomada la muestra; el material de vidrio utilizado fue lavado previamente con ácido nítrico para eliminar cualquier residuo de plomo.

Método.- La determinación cualitativa de coproporfirinas urinarias se llevó a cabo en el Servicio de Toxicología del Hospital General Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. La prueba se realizó de la siguiente manera: ⁽⁵⁾ Se colocaron 3 ml de orina a un tubo de ensayo, se agregaron 5 gotas de ácido acético glacial, 5 gotas de agua oxigenada y 3 ml de éter etílico; se tapó el tubo con tapón de plástico, se agitó cuidadosamente y se dejó reposar 10 minutos. Se observó la fase etérea (capa superficial) en una caja oscura contra una lámpara de luz ultravioleta. Lectura negativa: capa superficial color azul; lectura positiva: capa superficial color rosa, calificándose con intensidad de + a +++ (rosa pálido a rosa mexicano).

Las determinaciones de plomo en sangre y orina se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital General Centro Médico La Raza; empleando el método de espectrofotometría de absorción atómica, con un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 403, y lámpara de cátodo hueco específica para plomo.

Se realizó análisis porcentual de los datos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

La distribución de acuerdo a grupo de edad y sexo se muestra en el cuadro I.

Cuadro I

Grupo de edad:	Fem.	Masc.	Total:
Lactantes	20	32	52
Preescolares	18	39	57
Escolares	20	36	56
Adolescentes	27	43	70
Total:	85	150	235

Se observó una reacción positiva para coproporfirinas urinarias en 2 de las 235 muestras (0.85%). La determinación de plomo en sangre y orina se encontró por arriba de los valores de referencia de acuerdo al Laboratorio Central del Hospital General C.M.R., sólo en uno de los 2 casos con C.P.U. positivas (Pb sangre=38.75 ug/100 ml, valor de referencia: 17 ± 4 ug/100 ml; Pb orina=70.4 ug/L, valor de referencia: 0-40 ug/L). Cuadro II.

Cuadro II

Núm. de muestra	C.P.U.	Pb en orina (ug/L)	Pb en sangre (ug/100 ml)
1	+++	70.4	38.75
2	++	35.2	17.2

Valores de referencia: Plomo en orina=0-40 ug/L;
Plomo en sangre= 17 ± 4 ug/100 ml.

De los 23 niños escogidos al azar (10% de cada grupo de edad) para determinación de plomo en orina, 13 (56.5%) tuvieron niveles de plomo en orina por abajo de los valores de referencia - (Cuadro III) y 10 (43.4%) tuvieron concentración de plomo en orina por arriba de los valores de referencia (Cuadro IV).

Cuadro III

Núm. de muestra	Grupo de edad*	C.P.U.	Plomo en orina (ug/L)
1	L	Neg.	35.2
2	L	"	0
3	L	"	35.2
4	L	"	35.2
5	L	"	35.2
6	Pe	"	0
7	Pe	"	26.4
8	Pe	"	35.2
9	E	"	35.2
10	E	"	0
11	E	"	33.8
12	A	"	33.8
13	A	"	0

*L=Lactantes, Pe=Preescolares, E=Escolares, A=Adolescentes.

Valores de referencia: Plomo en orina=0-40 ug/L

Cuadro IV

Núm. de muestra	Grupo de edad*	C.P.U.	Plomo en orina (ug/L)
1	L	Neg.	52.8
2	Pe	"	105.6
3	Pe	"	105.2
4	Pe	"	211.3
5	E	"	135.3
6	E	"	50.7
7	A	"	59.9
8	A	"	105.6
9	A	"	59.8
10	A	"	88.0

*L=Lactantes, Pe=Preescolares, E=Escolares,

A=Adolescentes. Valor de referencia: Pb orina=0-40 ug/L

Los datos obtenidos de las encuestas realizadas nos muestran que el 15% de las familias emplean loza de barro vidriada para cocinar o tomar sus alimentos. El 9% de los niños tiene fenómeno de "pica", siendo la tierra el material más frecuentemente ingerido. Más de la mitad de las familias viven en calles con poco tránsito de vehículos y el resto refirieron vivir en calles con moderada a alta densidad de circulación de vehículos. Existen fábricas de acumuladores o fundidoras cercanas al hogar del 22% de las familias encuestadas. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente referidas en todos los grupos de edad fueron: irritabilidad y agresividad; dificultad en el aprendizaje se refirió más en el grupo escolar.

El único niño que presentó C.P.U. positivas y plomo en sangre y orina por arriba de los valores de referencia, refirió el empleo de loza de barro vidriada para cocinar los alimentos, y vivir cerca de una fábrica de producción de vidrio.

DISCUSION

De acuerdo a los estudios de Barry y de De Bruin,^(23,24) existe en los adultos, una correlación significativa entre la cantidad cuantitativa de coproporfirinas urinarias y niveles de plomo en sangre y orina. Así mismo, Montoya ha correlacionado la prueba cualitativa de coproporfirinas urinarias con la determinación cuantitativa de las mismas; mencionando la utilidad de dicha prueba en el diagnóstico de intoxicación por plomo.⁽⁵⁾ Sin embargo, en niños, otros autores reportan una mayor correlación entre coproporfirinuria y niveles de plomo en sangre más que en orina, e inclusive mínima correlación con esta última.^(3,9)

En nuestro estudio, uno de los 2 casos con coproporfirinas urinarias positivas tuvo correlación con niveles elevados de plomo tanto en sangre como en orina. En el otro caso, la presencia de coproporfirinas urinarias no correlacionó con niveles elevados de plomo en sangre y orina. Esto ya es conocido, por lo que dicha prueba se considera inespecífica y puede presentarse una reacción positiva para C.P.U. en casos de hepatitis tóxica aguda, discrasias sanguíneas, porfiria intermitente aguda y anemia por deficiencia de hierro.^(3,9) Por lo tanto, ante un caso similar se debe investigar dichas patologías e inclusive realizar la determinación del tipo de coproporfirinas urinarias mediante el método de cromatografía.^(21,22)

El 43.4% de la muestra aleatoria, tuvo niveles de plomo en orina por arriba de los valores de referencia (de acuerdo al laboratorio Central del H.G.C.M.R.) con una prueba negativa para coproporfirinas urinarias. Estos resultados pueden hacernos presuponer que la prueba para determinación cualitativa de C.P.U., no identifica todos los casos con niveles de plomo en orina elevados, lo que dejaría en duda su utilidad clínica. Sin embargo, tenemos que tomar en consideración algunos factores que pudieron haber influido para que la prueba resultara negativa a pesar

de niveles de plomo elevados; como serían: Un tiempo prolongado (promedio de 6 horas) entre la toma de la muestra y su procesamiento sin mantenerse en refrigeración; el procesamiento de muestras refrigeradas por más de 24 horas; lavado del material en forma inadecuada y horario diferente para la colección de las muestras.

Para la determinación de plomo en sangre y orina se deben tomar todas las precauciones posibles para tener resultados más confiables. En nuestro estudio, para la determinación de plomo en orina se utilizaron frascos de plástico lavados únicamente con mezcla crómica, sin emplear ácido nítrico que eliminaría cualquier residuo de plomo. Por otro lado, el procesamiento de la muestra no se realizó el mismo día de su colección, aunque se mantuvo en refrigeración como se recomienda cuando existe una gran distancia entre el lugar donde se toma la muestra y el laboratorio. Además, no se tomaron en cuenta algunas condiciones o situaciones que favorecen una mayor eliminación de plomo por orina, como son: la acidosis y la ingesta de cítricos.

Se recomienda el uso de sistemas eficientes de aire acondicionado y campanas de extracción para los equipos de absorción atómica, con el objeto de prevenir la contaminación del aire dentro del laboratorio, también es aconsejable abatir al mínimo el tiempo entre la toma de la muestra y su procesamiento.⁽⁹⁾

Se han realizado estudios en Europa y Estados Unidos para evaluar la confiabilidad de los análisis de plomo en sangre en diferentes laboratorios, encontrando resultados variables, principalmente con el método de absorción atómica; mencionando que el principal factor que influye en la variabilidad de los resultados, lo constituye los errores sistemáticos de cada laboratorio, y que los métodos analíticos y grado de experiencia no parecen tener influencia significativa en los resultados.⁽⁹⁾

Antes de descartar la utilidad de la prueba cualitativa de coproporfirinas urinarias para la identificación de niveles elevados de plomo en sangre y orina, se propone para siguientes investigaciones, uniformar algunas condiciones en la colección de la muestra, como serían: Mismo horario para toma de la muestra, procesamiento de la misma dentro de la primera hora de su colección y lavado adecuado de todo el material empleado.

Para la determinación de plomo en sangre y orina, se hace hincapié en el lavado adecuado del material empleado (con ácido nítrico); procesamiento de la muestra lo más pronto posible; descartar situaciones de acidosis en los niños y no ingestión de jugos de frutas cítricas 12 horas antes de la prueba. Así como realizar vigilancia periódica del aire interior de los laboratorios; y la comparación de resultados entre 2 laboratorios diferentes.

CONCLUSIONES

Mediante la metodología empleada en este estudio, no se puede establecer la utilidad de la prueba cualitativa de coproporfirinas urinarias para la identificación de niveles elevados de plomo en sangre y orina.

Habrà que cambiar la metodología en futuros estudios, para eliminar el mayor número de variantes y establecer así la utilidad de la prueba cualitativa de coproporfirinas urinarias.

REFERENCIAS

1. Krigman MR, Bouldin TW, Mushak P: Lead. En: Spencer PS, - Schaumburg H, eds. Experimental and Clinical Neurotoxicology. Williams & Wilkins 1980. Pag. 491.
2. Hammond PB, Beliles RP: Metals. En: Casarett and Doull's, eds. Toxicology. Macmillan Publishing Co, Inc. N.Y., 1980. Pag. 409.
3. Molina B, Ordoñez B, Sánchez A, Mora F, Zúñiga CH, Garza Ch: Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. Simposio. Gac Med Mex 1977; 113:213.
4. American Academy of Pediatrics: Statement on childhood lead poisoning. Pediatrics 1987; 79:457.
5. Montoya Cabrera M.A.: Plomo y otros metales. En: Toxicología clínica. Fco. Mendez Cervantes, 1987. Pag. 277.
6. Janin Y, Couinaud C, Stone A, Wise L: The "lead-induced colic" syndrome in lead intoxication. Sur Ann 1985; 17:287.
7. Mahaffey K, Annett J, Roberts J, Murphy R: National estimates of blood lead levels: United States, 1976-1980. Association with selected demographic and socioeconomic factors. - N Engl J Med 1982; 307:573.
8. Bravo A, Torres J, Saavedra R, Aguilar A: Correlation between T.S.P., F.S.P. and visibility in a high altitude city (Mexico city). The Science of the Total Environment 1982; 24:117.
9. Arena J: Poisoning. En: Toxicology . Symptoms . Treatments. Charles C. Thomas Publisher, 1974. Pag. 228.

10. Ziegler E, Edwards BB, Jensen RJ, Mahaffey KR, Forrester SJ: Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 1978; 12:29.
11. Fine PR, Thomar CW, Suhs RH: Pediatric blood lead levels. A study in 14 Illinois cities of intermediate population. *JAMA* 1972; 221:1975.
12. Landrigan PJ, Whitworth RH, Baloh RW, Staehling NW, Barthel WF, Rosenblum BF: Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption. *Lancet* 1975; 1:708.
13. Needleman H, Gunnoe C, Leviton A: Deficits in psychological and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979; 300:689.
14. Vega FL, Hernández RA, Meza CC: Concentración de plomo en la sangre en niños con hiperactividad. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1976; 33:1143.
15. Montoya Cabrera MA, Saucedo G, López M, Falcón D, Rodríguez B: Niveles de plomo en niños con hiperactividad y atención deficientes: Respuesta a la administración de D Penicilamina. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1985; 42:88.
16. Farant JP, Wigfield DC: Interaction of divalent metal ions with normal and lead-inhibited human erythrocytic protoporphyrinogen synthase in vitro. *Toxicol Appl Pharm* 1987; 89:9.
17. Whetsell WQ, Sassa S, Kappas A: Porphyrin heme biosynthesis in organotypic cultures of mouse dorsal root ganglia. *J Clin Invest* 1984; 74:600.

18. Yip R, Dallman PR: Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: Roles of iron deficiency and lead toxicity. - J Pediatr 1984; 104:710.
19. Whelzell WO, Sassa S, Bickers D, Kappas A: Studies on porphyrin-heme biosynthesis on organotypic cultures of chick dorsal root ganglion. J Neuropath Ex Neurol 1978; 37:497.
20. Piedras J, Marín A, López X, Sánchez J, Corona D, Molina NY: Exposición crónica al plomo. Repercusión en indicadores de síntesis del heme y metabolismo del hierro. Sangre 1983; 28: 738.
21. Hill RH, Bailey SL, Needham LL: Development and utilization of a procedure for measuring urinary porphyrins by high performance liquid chromatography. J Chromatogr 1982; 232:252.
22. Schreiber WC, Raisys VA, Labbé RG: Liquid-Chromatographic profiles of urinary porphyrins. Clin Chem 1983; 29:527.
23. Barry PS: Lead in man; a review. Proc. of a meeting in medical aspects of lead absorption in industrial processes. London, The Lead Development Association, p. 5.
24. De Bruin A, Hollboom H: Early signs of lead exposure. A comparative study of laboratory tests. Brit J Ind Med 1967; 23:280.