UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Estudio de la eficacia de la determinación del plomo en sangre como valor predictivo en el estudio de la pérdida de masa ósea.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Maria Estrella Colorado Arredondo

Directora

Maria José Ciudad Cabañas

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Estudio de la eficacia de la determinación del plomo en sangre como valor predictivo en el estudio de la pérdida de masa ósea.

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

Maria Estrella Colorado Arredondo

Bajo la dirección de la doctora

Prof. Maria José Ciudad Cabañas

Madrid, 2015

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Profesora Dra. Maria José Ciudad Cabañas sin cuyo apoyo y dirección no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A mis compañeros de informática y estadística, por su ayuda en el diseño de este trabajo.

A las pacientes, que indudablemente son las protagonistas de éste estudio, pues por y para ellas hemos realizado este trabajo.

Por supuesto, a mi familia por su apoyo y ánimo incondicional, sin ellos no habría llegado hasta aquí y seguramente a ningún otro sitio. A mis amigos, médicos y no médicos, por comprender mi vocación y mi casi continua falta de tiempo.

INDICE

ABREVIATURAS

ALA: Ácido delta amino levulínico

CDC Centro de Control de Enfermedades de EEUU

DMO: Densidad mineral ósea

DXA: Absorciometría por rayos X con doble nivel de energía o Densitometría ósea

EAA: Espectrofotometría de absorción atómica

GABA: Ácido gamma aminobutírico

GH: Hormona del Crecimiento

HTA: Hipertensión Arterial

IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer

IGFs: Factor de Crecimiento Insulinico

IMC: Indice de Masa Corporal

NADP: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NMDA: Ácido N-metil-D-Aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OP: Osteoporosis

PLE: Protoporfirina libre eritrocitaria

µg/dl: microgramo/ decilitro

µg/l: microgramo/ litro

$\mu g/m^{3:}$ microgramo/ metro cúbico.

XRF: Fluorescencia de rayos X

1. RESUMEN

1.1. RESUMEN EN ESPAÑOL

INTRODUCCIÓN

El plomo es uno de los metales pesados más abundantes en la corteza terrestre. Se ha utilizado desde tiempos prehistóricos, y ha sido ampliamente distribuido y movilizado en el medio ambiente. La exposición tanto ambiental como ocupacional siguen siendo un problema grave en muchos países en desarrollo y en proceso de industrialización. En los países más desarrollados, sin embargo, el plomo en el medio ambiente ha disminuido en los últimos años, en gran parte debido a las campañas de salud pública y a la prohibición del uso de gasolina con plomo. La intoxicación aguda por plomo actualmente es poco frecuentes en esos países, pero la exposición crónica a bajos niveles sigue siendo un problema de salud pública, especialmente entre algunas minorías y grupos en desventaja socioeconómica.

La exposición al plomo y los productos químicos de plomo puede ocurrir a través de la ingestión, inhalación y contacto dérmico ocasional. En la población general se produce principalmente por la ingesta de alimentos contaminados con plomo o agua potable. La inhalación es la segunda vía de exposición, y puede ser el mayor contribuyente a los trabajadores expuestos al plomo laboralmente.

El plomo es transportado por la sangre a los tejidos blandos, donde permanece durante períodos cortos y finalmente se deposita en el tejido óseo. Aproximadamente > 90% de la carga corporal de plomo se acumula en el esqueleto óseo. La vida media de plomo en el hueso va de años a décadas, dependiendo del tipo de hueso, estado metabólico, y la

edad del sujeto, entre otras cosas. El tejido óseo no representa un sitio de secuestro permanente de plomo, sino más bien una fuente de exposición interna continua que puede aumentar a consecuencia de los cambios en el recambio óseo presentes en diferentes etapas de la vida. Este es el caso de la menopausia, donde la pérdida de masa ósea es un fenómeno frecuente que por lo general se inicia en los años de peri menopausia y continúa con una pérdida acelerada en los primeros años posmenopausia.

La medida de plomo en el cuerpo se estima por lo general por los niveles de plomo en la sangre. La concentración media en sangre es <10µ / dl, y personas expuestas a una cantidad inusual de plomo pueden presentar > 20µ / dl.

La toxicidad del plomo es causada por su afinidad a las proteínas y su capacidad para interferir con el metabolismo de otros metales biológicamente importantes, tales como calcio, hierro y zinc, que actúan como cofactores en muchos procesos enzimáticos. El plomo altera el metabolismo del calcio en el hueso y por tanto puede determinar alteraciones en la densidad mineral ósea (DMO).

OBJETIVOS

El objetivo fue evaluar la asociación de los niveles de plomo en sangre en mujeres pre y posmenopáusicas en un área en Madrid con diferentes variables:

• Conocer los niveles de plomo en la muestra en relación con la edad

• Conocer los niveles de plomo en la muestra en relación con la menopausia.

• Conocer los niveles de plomo en la muestra en relación con el tabaquismo

• Conocer los niveles de plomo en la muestra en relación con las tasas de T-score y Z-score de columna y fémur.

MATERIALES Y METODOS

La población de estudio fue una muestra aleatoria de mujeres pertenecientes al Programa de Menopausia del Ayuntamiento de Madrid de dos Centros Municipales de Salud en los años 2012 y 2013. La muestra final estaba formada por 140 mujeres pre y posmenopáusicas. A todas las pacientes se les pasó un cuestionario, y se le realizó densitometría ósea y se hicieron mediciones de plomo en sangre mediante espectofotometría de absorción atómica.

RESULTADOS

La concentración media de plomo en sangre total en la muestra estudiada fue de 11,88 μg / l. Se observó una relación con la edad, a mayor edad mayores niveles de plomo. En relación con la menopausia, las mujeres de este grupo tenían niveles de plomo más altos que las mujeres no menopausicas. (13,8 μg / l frente a 10,7 μg / l) con diferencias estadísticamente significativas. No encontramos relación entre los niveles de plomo en la sangre y el hábito tabáquico. Por último se vio que existía relación entre los niveles de plomo y los índices de T-*score* y Z-*score*, a mayor nivel de plomo en sangre peor densidad mineral ósea, encontrándose significación estadística entre la concentración de plomo y los niveles de *T-score* columna.

CONCLUSIONES

En las mujeres estudiadas la media de los niveles de plomo en sangre es más baja que la observada en estudios previos, posiblemente debido a las medidas de reducción de plomo en el medio ambiente en los últimos años.

La media de concentración de plomo en sangre guarda relación con la edad y con la menopausia, sin embargo no se encontró asociación con el hábito tabáquico, esto se debe principalmente al pequeño número de mujeres fumadoras en la muestra. Y por último las altas concentraciones de plomo en la sangre están asociados con un mayor déficit mineral óseo.

1.2. RESUMEN EN INGLÉS

INTRODUCTION

Lead is the most abundant of the heavy metals in the Earth's crust. It has been used since prehistoric times, and has become widely distributed and mobilized in the environment. Both occupational and environmental exposures to lead remain a serious problem in many developing and industrializing countries, as well as in some developed countries. In most developed countries, however, introduction of lead into the human environment has decreased in recent years, largely due to public health campaigns and a decline in its commercial usage, particularly in petrol. Acute lead poisoning has become rare in such countries, but chronic exposure to low levels of the metal is still a public health issue, especially among some minorities and socioeconomically disadvantaged groups.

Exposure to lead and lead chemicals can occur through ingestión, inhalation or occasionally dermal contact. In the general population, it occurs primarily through ingestión via lead-contaminated food or drinking water. Inhalation is the second major pathway os expositure and may be the major contributor for occupationally lead-exposed workers.

Lead is transported by blood to soft tissues, where it remains for short periods and is finally deposited in bone tissue. As >90% of the body lead burden accumulates in the skeleton. The half-life of lead in bone is in the range of years to decades, depending on bone type, metabolic state, and subject age, among other things. Bone tissue does not represent a site of permanent sequestration of lead but rather a source of continuous

internal exposure that may increase as a result of the changes in bone turnover observed at different life stages. This may be the case with menopause, where bone mass loss is a frequent phenomenon that typically starts in the perimenopausal years and continues with an accelerated loss in the early postmenopausal years.

Lead status in the body is usually estimated by measurinf blood lead levels. The average concentration in blood is <10μ/dl, people exposed to an unusual amount of lead will have BLL>20μ/dl.

Lead toxicity is caused by its affinity to proteins and its ability to interfere with metabolism of other biologically important metals, such as calcium, iron, and zinc, which act as cofactors in many enzymatic processes. Lead may be associated with lower calcium content in bone, therefore lead in blood and bone determines alterations in bone mineral density (BMD).

OBJETIVES

We aimed to evaluate association of blood lead levels in pre- menopausal and postmenopausal women in an area in Madrid with differents variables:

- Know the levels of lead in the sample according to age
- Know the levels of lead in the sample according to menopausal status.
- Know the levels of lead in the sample according to smoking
- Know the levels of lead in the sample relative to the rates of T-score and Z-score of spine and femur.

METHODS

We analyzed a total of 140 women, 40-60 years of age, who participated in a menopause program in two Health center in Madrid between 2012 and 2013. We used a structured questionnaire. BMD was measured at the lumbar spine and femur neck with a DEXA (dual energy x-ray absorptiometry). The blood samples were analyzed with a graphite furnace atomic absorption spectrophotometry instrument.

RESULTS

The average concentration of lead in whole blood in the group of women studied was x = 11.88 μg / l. We found a relationship between age and blood lead levels. Menopausal women have higher lead levels than women pre-menopausal (13.8 μg / l vs. 10.7 μg / l) with statistically significant differences. We found no relationship between tobacco and blood lead levels. Finally it was observed that the higher the blood lead level lower rate of T-score and Z-score for both spine and femur, therefore worse rate of bone mineral density. We found that the high levels of lead in blood are associated to worse rate of t score spine.

CONCLUSIONS

In the women of the sample the average blood lead levels are much lower than that observed in previous studies, maybe due to measures in the environment in recent years. The average of blood lead levels is positively correlated with age and with the menopause. No association was found between smoking and blood lead levels, this is mainly due to the small number of women smokers in the sample. High concentrations of blood lead are associated with increased bone mineral deficit.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El plomo es un metal tóxico presente de forma natural en la corteza terrestre, y ha sido ampliamente distribuido y movilizado en el medio ambiente. Se ha utilizado para muchos propósitos desde hace miles de años gracias a sus propiedades; su ductilidad, alta densidad y poca reactividad química, así como su fácil extracción, relativa abundancia y bajo costo, lo han constituido como componente fundamental en diversos procesos tecnológicos. Se ha usado en la elaboración de medicinas, pinturas, tuberías, enseres diversos, municiones, vitrificado de cerámicas y, en épocas más recientes, en aleaciones para soldaduras, almacenaje de reactivos químicos, baterías eléctricas, protección contra radiaciones ionizantes y como aditivo antidetonante en gasolinas. Esto explica que a raíz del uso antropológico las concentraciones de plomo aumentaran de manera considerable en el medio ambiente y nuestra exposición al mismo. El mayor incremento se produjo entre los años 1950 y 2000, como consecuencia de su uso intensivo como aditivo de la gasolina.

Hoy en día, el envenenamiento por plomo es poco frecuente en los países desarrollados, pero aún representa un problema ambiental importante en ciertas áreas. Actualmente la toxicidad del plomo no sólo tiene lugar en ambientes laborales, sino que también existe toxicidad importante en las exposiciones domésticas y alimentarias[28]. Tanto la exposición ocupacional como la ambiental siguen constituyendo serios problemas en muchos países en desarrollo o en vías de industrialización, así como en algunos países desarrollados. En los países en desarrollo la regulación de la exposición ocupacional al plomo es con frecuencia inadecuada y apenas existen mecanismos de vigilancia de la exposición. Los niños en general son especialmente vulnerables a los efectos nocivos del plomo, y están más expuestos a este elemento en el medio en general. Los niveles elevados de plomo siguen representando un problema especial

entre las personas social y económicamente desfavorecidas. Las personas de estatus económico bajo habitan con más frecuencia en viviendas precarias o próximas a empresas industriales o a áreas de intenso tráfico, y corren un mayor riesgo de exposición al polvo de plomo; además los trabajadores que están en contacto con el metal lo introducen en el hogar, y son más susceptibles a este como consecuencia de la frecuente malnutrición asociada.

Gracias a las campañas de salud pública emprendidas, la liberación de plomo en el medio ha disminuido en los últimos años en los países desarrollados; a ello ha contribuido el menor uso comercial del metal, sobre todo en la gasolina. Aunque los casos de saturnismo agudo han disminuido en esos países, la exposición crónica a concentraciones bajas de plomo es aún relevante, sobre todo entre algunas minorías y entre grupos socioeconómicamente desfavorecidos.

El reconocimiento de la importancia de la exposición al plomo es cada vez mayor en los países en desarrollo, pero son relativamente pocos los que han introducido políticas y normas para reducirla de forma significativa[7]. Contrariamente a las declaraciones gubernamentales de diferentes países, acerca de que el plomo ya no es un problema ambiental, diferentes grupos de investigación han resaltado el hecho de que sigue representando un importante problema de salud pública. Aún cuando parece ser que se han reducido los niveles de contaminación ambiental con plomo, y por lo tanto las dosis de exposición, los fenómenos de biodisponibilidad y biodistribución característicos del metal provocan que la intoxicación crónica con plomo continúe siendo un problema. Esta condición tiene características de un síndrome no patognomónico, por eso puede no ser diagnosticada y confundida con muchos otros

padecimientos y no se le ha conferido la importancia que realmente tiene. Sin embargo, este padecimiento está cobrando muy cara la indiferencia con la que se maneja el problema.

El plomo es un elemento que no tiene ninguna función fisiológica conocida en el organismo humano. El organismo absorbe el plomo inorgánico por las vías respiratoria y gastrointestinal. El plomo orgánico también se absorbe por piel. La vía más importante desde el punto de vista ocupacional es la respiratoria. El plomo tiene gran afinidad por los eritrocitos: el 95% de la fracción circulante de plomo se une a ellos. La sangre transporta el plomo hacia todo el cuerpo y lo deposita en los tejidos. La mayor parte del plomo que ingresa al cuerpo es excretado por la orina o a través de la bilis por las heces. El plomo que no es excretado permanece en el cuerpo por periodos prolongados y se intercambia entre tres compartimientos -sangre, huesos y dientes- que contienen casi la totalidad del plomo, y en otros tejidos, como el hígado, riñones, pulmones, cerebro, bazo, músculos y corazón[30]. El plomo almacenado en los huesos y dientes puede volver a entrar a la circulación durante periodos de deficiencia de calcio, como el embarazo, lactancia y osteoporosis [31]. Las acciones tóxicas del plomo en el hueso se atribuyen a su afinidad por los sitios de acción molecular del calcio; el metal actúa como sustituto del calcio en varios eventos regulatorios intracelulares[34].

El plomo depositado en el hueso es importante por dos razones[48]:

- El hueso es reservorio del plomo (95% del plomo corporal total está en el tejido óseo) y puede aumentar en sangre cuando existan procesos fisiológicos ó patológicos que provoquen resorción ósea como menopausia, embarazo, lactancia, hipertiroidismo, inmovilización, sepsis

- También es órgano blanco, ya que el plomo altera el desarrollo óseo

En este trabajo se pretende en primer lugar valorar los niveles de plomo en sangre en una muestra de mujeres pre y posmenopaúsicas mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica a fin de establecer si el estudio de los parámetros de descalcificación ósea T-*score* y Z-*score* medidos por densitometría ósea guardan una relación con los niveles de plumbemia.

En segundo lugar se persigue evaluar si los niveles de plumbemia pueden utilizarse como predictores del grado de descalcificación ósea.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. EL PLOMO

3.1.1. GENERALIDADES

HISTORIA DEL PLOMO

Las condiciones de ductilidad y maleabilidad del plomo han hecho que este metal haya sido utilizado por el hombre desde la más remota antigüedad. La exposición al plomo es la exposición ambiental más antigua y frecuente de que se tenga noticia. El envenenamiento por plomo es una de las enfermedades profesionales mas conocidas y más tempranamente identificadas.

Las primeras extracciones de plomo se llevaron a cabo en la región de Anatolia alrededor del año 3500 a.C., lo que sugiere que la contaminación e intoxicación por plomo es uno de los primeros riesgos ambientales descritos en la historia de la humanidad.

A partir de entonces, los humanos hemos estado expuestos a este metal por medio de fuentes naturales y de desechos industriales y a pesar de que la concentración ambiental ha disminuido en épocas recientes, la exposición crónica continúa siendo un problema de salud pública[4]

EGIPTO Y CRETA

En Egipto el plomo fue utilizado principalmente como pesario en las redes para

pescar, empleado como polvo cosmético *(kohl)* para proteger los ojos y en esculturas y utensilios para el culto de la diosa Osiris.

En Creta, en el palacio de Knossos y en las tumbas micénicas, se han encontrado ofrendas realizadas con plomo.

GRECIA Y ROMA

En el *Corpus Hipocrático* se describen los primeros datos clínicos que pudieran corresponder a una intoxicación por este metal; sin embargo, es Nicandro de Colofón quien realizó la primera descripción detallada de la misma.

Durante el imperio romano, con el uso y contacto con el plomo se incrementó la exposición a este metal e incluso hay indicios de que Julio César y Octavio pudieron presentar intoxicación por plomo.

El médico Dioscórides (40-90 d.C.) describió en su obra *De Materia Medica* que el plomo hace a "la mente perezosa" . Plinio el Viejo (23-79 d.C.), poeta e historiador romano, describió cómo los trabajadores en minas utilizaban máscaras especiales para la protección de los humos con plomo.

Otra fuente importante de contaminación por plomo provenía de la forma de preparación del vino, ya que la adición de plomo al zumo de las uvas mejoraba el color, daba un sabor azucarado y ayudaba en la preservación del vino.

El uso de polvos faciales, ungüentos oculares y colorantes blancos son otras fuentes

frecuentes de exposición al plomo durante el imperio romano. También se recomendaba la ingesta de plomo como agente anticonceptivo y para el tratamiento de enfermedades de la piel y arrugas faciales.

EDAD MEDIA Y RENACIMIENTO

Los reportes de intoxicación por plomo posteriores a la caída del imperio romano son escasos. Pablo de Egina (625-690 d.C.) describió las primeras epidemias por intoxicación por plomo.

Durante la Edad Media el plomo fue ampliamente utilizado por los alquimistas como uno de los componentes clave en lo que se pensaba se podría generar oro a partir de otros metales base. La maleabilidad del plomo fue aprovechada por Gutenberg en la elaboración de las primeras imprentas.

Al final de la Edad Media y durante el Renacimiento se incrementó su uso por parte de orfebres y pintores, siendo ellos junto con mineros los más afectados por este metal[3]

LA REVOLUCIÓN INDUSTRIAL

En esta época se provocó una epidemia de intoxicación por metales, instando a los científicos y los médicos de la época a estudiar e identificar los síntomas específicos y alteraciones de órganos relacionados con la intoxicación crónica por plomo. Durante el siglo 20, el reconocimiento de la toxicidad ocupacional y ambiental de plomo fomentó la conciencia pública y la legislación para proteger la salud. Más recientemente, la identificación de los efectos subclínicos han modificado en gran medida el concepto de envenenamiento por plomo y los enfoques de la medicina hacia esta condición[6].

OBTENCIÓN DEL PLOMO

El plomo aparece de manera natural en la corteza terrestre, y generalmente se encuentra combinado con otros elementos formando compuestos de plomo, el más común es el sulfuro de plomo PbS, llamado galena, y menos frecuentes son el sulfato $PbSO_4$ (anglesita), carbonato $PbCO_3$ (cerusita), cromato, molibdato y fosfato de plomo. Para obtener el plomo se somete estos compuestos a distintos procedimientos físico-químicos:

MÉTODO DE PRECIPITACIÓN.

Se emplea este método cuando el mineral contiene mucha sílice y consiste en fundir la galena en presencia de hierro, con lo que el hierro se apodera del azufre y deja al plomo en libertad.

$$PbS + Fe = FeS + Pb$$

MÉTODO DE REACCIÓN.

Se emplea cuando el mineral contiene poca sílice y consiste en calentar la galena a 500 – 600ºC, con acceso de aire, transformando así parcialmente en óxido de plomo y sulfato de plomo;

$$3PbS + 5\ O2 = 2SO_2 + PbO + PbSO_4$$

después, fuera del contacto con el aire, se aumenta la temperatura para que el azufre sobrante presente en la galena que aún no ha reaccionado, reaccione con los productos de la ecuación (óxido de plomo y sulfato de plomo) y se convierta en anhídrido sulfuroso, que se desprende en forma gaseosa mientras el Plomo queda en libertad

$$2PbS + 2PbO + PbSO_4 = 3SO_2 + 5Pb$$

MÉTODO DE TOSTACIÓN Y REDUCCIÓN .

Tostación: tiene como objeto la transformación de PbS en PbO. Consiste en la eliminación del azufre con una volatilización de As y Sb (impurezas).

La condición previa para una buena tostación es la trituración, para que la reacción de PbS con O_2 sea lo más fácil posible:

$$2\ PbS + 3O_2 = 2\ PbO + 2SO_2$$

Luego se hace tostación con insuflación de aire a temperaturas mayores de 800ºC. para evitar la formación de $PbSO_4$.

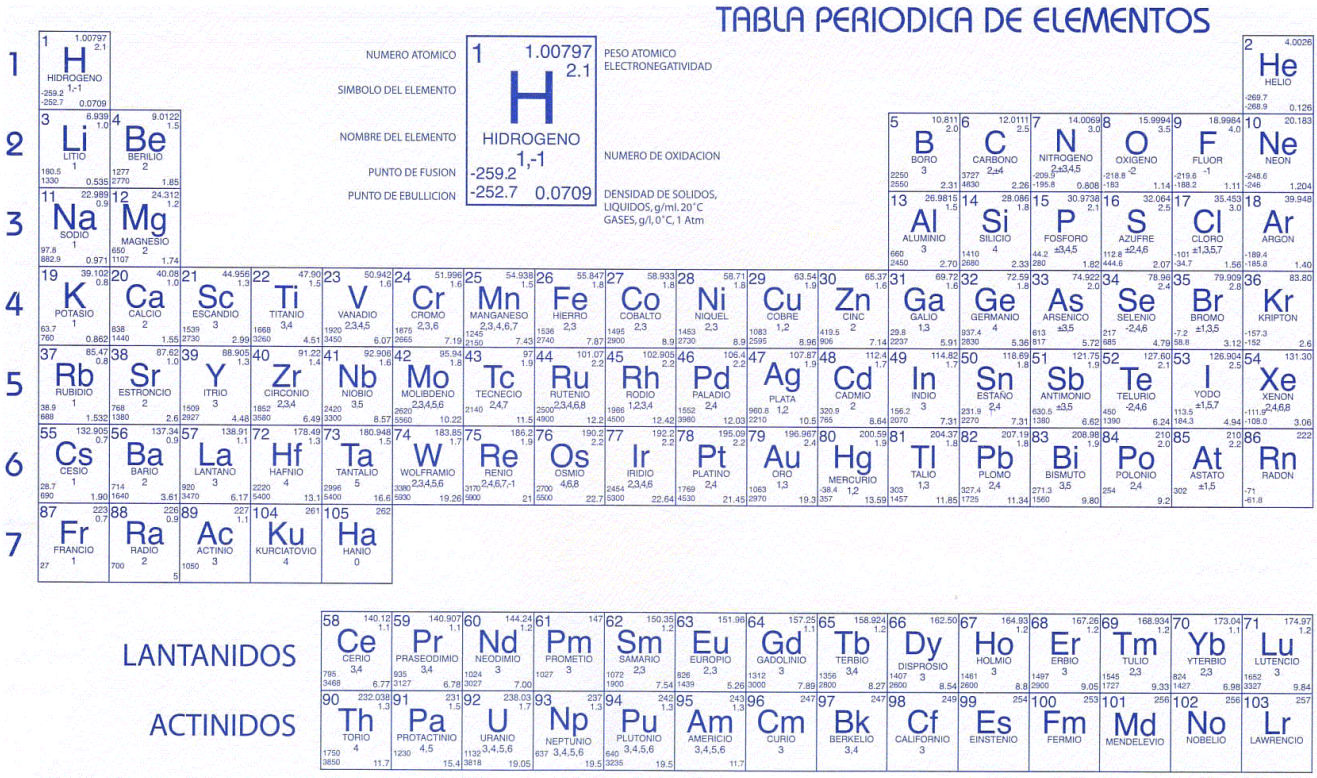
De esta manera, se forma sólo poco óxido de plomo no quedando en libertad plomo metálico y no existiendo pérdida de este metal por volatilización

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PLOMO

PROPIEDADES FÍSICAS

El plomo es un metal de color gris azulado, brillante, muy blando, tanto que se raya con la uña, muy maleable y es el menos tenaz de todos los metales, posee gran densidad y punto de fusión bajo, cristaliza en octaedros, y deja en el papel una mancha gris. Sus principales parámetros físicos son:

- Densidad: El plomo tiene una densidad alta, 11,34 lo que le convierte en un metal denso, tóxico y acumulativo. De los metales de uso cotidiano, el plomo es uno de los metales con mayor densidad, exceptuando los metales preciosos.



- Número atómico: 82

- Símbolo Pb

- Peso atómico: 207,2

- Solubilidad: poco soluble en agua

- Estado físico: sólido grisáceo

- Punto de fusión: 327,4ºC

- Punto de ebullición: 1725ºC, pero a partir de 500ºC la emisión de vapores de plomo ya es importante y por tanto su toxicidad.

PROPIEDADES QUÍMICAS

- El plomo en contacto con el aire se oxida superficialmente, recubriéndose de una capa de color gris de Subóxido de plomo (Pb_2O), que le quita el brillo metálico, pero a su vez lo protege de ulterior radiación.

- Cuando está recién fundido se oxida rápidamente formando el producto PbO, que es conocido como masicot.

- El agua químicamente pura casi no lo ataca, pero como ésta contiene dióxido de carbono y oxígeno libre, se produce un ataque continuo cuando se están en contacto.

$$Pb + 2H_2O + O_2 = H_2O_2 + Pb(OH)_2$$

$$3Pb(OH)_2 + 2CO_2 = 2H_2O + 2PbCO_3 + Pb(OH)_2$$

- En presencia de agua de lluvia y del CO_2 del aire, el plomo se altera cubriéndose de una capa de carbonato hidratado, esta sal se puede disolver en agua proporcionándole toxicidad. Por eso se debe evitar la ingesta de aguas procedentes de lluvia que caen en tejados cubiertos por superficies de plomo o de envases que contengan plomo.

- En el caso de agua ordinaria o destilada es distinto ya que contiene sulfatos libres, estos reaccionan con el plomo formando sulfato de plomo, que es insoluble y evita el ataque del plomo. Pero si las aguas contienen pocos sulfatos y son ricas en dióxido de carbono, si se producen reacciones químicas.

$$Pb + SO4 = PbSO_4$$

- El plomo no conduce bien la electricidad, posee una temperatura de fusión baja, por lo que se le utiliza (fusible) en algunas partes de las instalaciones eléctricas; cuando la carga eléctrica excede un nivel predeterminado, se funde e interrumpe la transmisión eléctrica.

- Este metal también ofrece protección contra la radiación, por lo que se emplea en mandiles de trabajadores de salud y en las paredes de los salones de diagnóstico y tratamiento radiológico.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

El plomo, en las cadenas tróficas, está presente en dos grupos de especies químicas, las inorgánicas y las orgánicas, con características diferentes

Compuestos inorgánicos:

Son el metal es sus diferentes formas y sus compuestos o derivados del plomo, en forma de óxidos, sulfuros y sales, a continuación se detallan los más comunes:

- Plomo metálico, es utilizado principalmente en baterías y tuberías.
- Óxidos de plomo. Son estables y bastante insolubles y se usan en pigmentos
- haluros de plomo son poco solubles. El $PbCl_2$ se usa como pigmento o como

soldador y fundente.

- Oxosales. Las principales oxosales con riesgo tóxico son: el nitrato $Pb(NO_3)_2$, el sulfato $PbSO_4$, el cromato $PbCrO_4$, y el carbonato básico de plomo $2PbCO_3.Pb(OH)_2$. El nitrato, que es soluble en agua, se emplea como mordiente, en técnicas de grabado y en explosivos, principalmente. Tanto el sulfato como el carbonato son insolubles en agua y son pigmentos blancos, utilizados en pinturas y plásticos (blanco de plomo). Además, el sulfato en forma de sulfato tribásico $3PbO.PbSO_4.H_2O$, se emplea como estabilizante del PVC. Por último, el cromato, también insoluble, es un pigmento amarillo usado en pinturas y plásticos[35].

Compuestos orgánicos:

Los de mayor interés toxicológico son los derivados alquílicos de plomo, tetraetilo, dietilo, tetrametilo, dimetilo, empleados como antidetonantes de gasolinas, cuyo uso ha disminuido debido a la imposición de gasolinas sin plomo. Estas especies son liposolubles, volátiles y fácilmente absorbibles, acumulándose en glóbulos rojos y pueden atravesar la barrera hematoencefálica[35].

TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN Y TRANSFORMACIÓN DEL PLOMO EN EL MEDIO AMBIENTE

El plomo y sus derivados se encuentran en todas partes del medio ambiente, en el aire, en las plantas y animales de uso alimentario, en el agua de la bebida, en los ríos, océano y lagos, en el polvo, en el suelo, etc.[1]. Sin embargo los niveles de plomo han aumentado exponencialmente en los últimos tres siglos a consecuencia de la actividad humana. El mayor incremento tuvo lugar entre los años 1950 y 2000 debido al uso de la gasolina con plomo. El plomo procedente de las gasolinas supone el 76% de las emisiones de este metal a la atmósfera. En España se prohíbe la comercialización de gasolinas con plomo a partir del 1 de enero de 2002 [19]. El descenso que se ha observado en los últimos años en las plumbemias parece estar relacionado con la disminución del plomo ambiental, siendo el principal motivo la retirada de gasolinas con plomo, ya que se considera que por cada $\mu g/m^3$ de plomo en el aire aumenta 1 μg/dl la plumbemia.

El plomo se acumula comúnmente en el suelo y se libera al aire cuando se quema carbón, petróleo o desechos. Una vez el plomo entra en la atmósfera, puede viajar larga distancia.. Entre las fuentes de plomo en suelo encontramos el plomo que cae desde el aire (gasolina con plomo), los restos de pinturas de edificios, plaguicidas, desechos de minerales de plomo procedentes de municiones y de otras actividades industriales. Pequeñas cantidades de plomo pueden entrar a ríos, lagos, arroyos cuando las partículas del suelo son movilizadas por el agua de la lluvia[1].

Algunos compuestos de plomo son transformados a otras formas de plomo por la luz solar, el aire y el agua, sin embargo el plomo elemental no puede ser degradado.

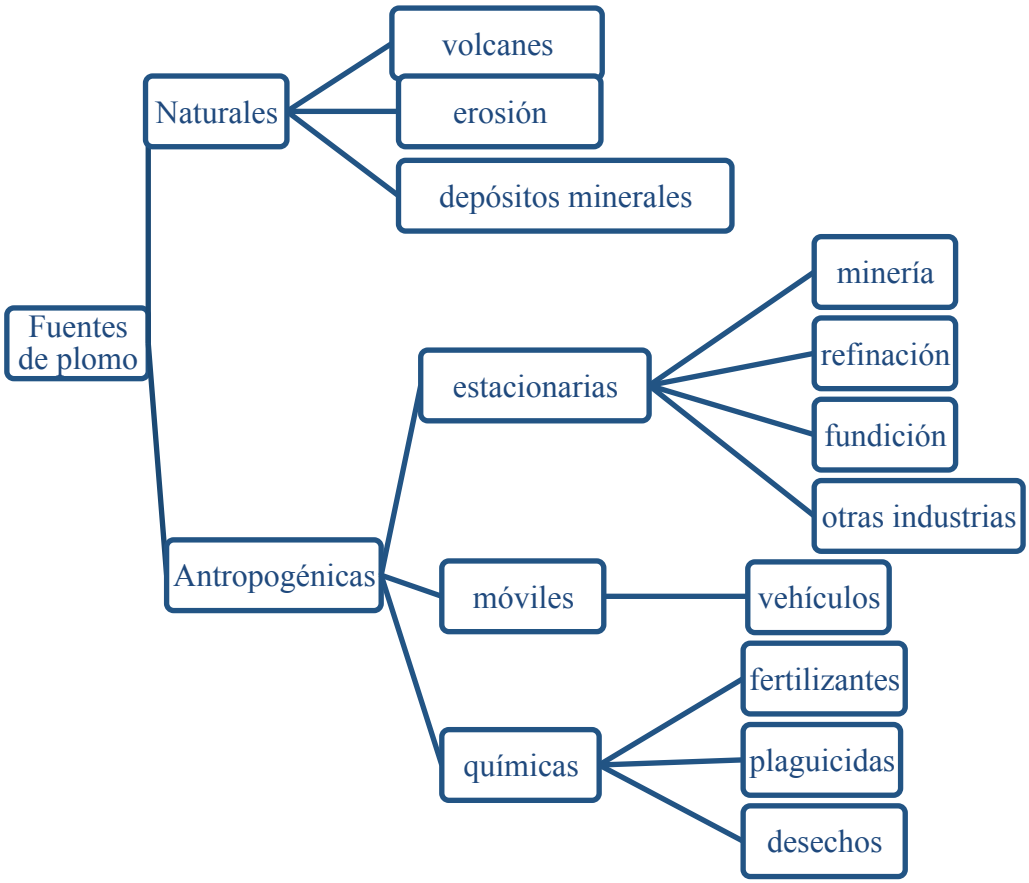
FUENTES DE CONTAMINACIÓN

FUENTE NATURAL:

La contaminación es debida fundamentalmente al proceso de biomovilización a partir de sus depósitos naturales, al propio proceso de erosión de las rocas y al vulcanismo [35].

FUENTES ANTROPOGÉNICAS:

- Estacionarias. Debidas a la minería, fundición de metales y otros procesos industriales.
- Móviles. Uso de las gasolinas con plomo en vehículos a motor.
- Químicas. Por contaminación de fertilizantes, plaguicidas y desechos orgánicos.



También se pueden clasificar las fuentes antropogénicas en ocupacionales, domésticas y alimentarias. Las principales exposiciones proceden del ambiente laboral.

EXPOSICIÓN AL PLOMO

AMBIENTAL

El plomo es más frecuente cerca de caminos, casas antiguas, huertos frutales viejos, sitios industriales, minas, incineradoras, vertederos y sitios de desecho peligrosos. La gente que vive cerca de estas zonas está expuesta al plomo al respirar aire, tomar agua y comer alimentos. El agua potable en viviendas con tuberías de plomo puede contener plomo, especialmente si el agua es ácida o "blanda". Las pinturas con plomo también constituyen una fuente de exposición, así como los huertos frutales donde usaron plaguicidas con plomo[10,11].

Los alimentos pueden contener plomo, esto ha disminuido con la eliminación de la soldadura de plomo en las latas de conserva. Las hortalizas pueden estar cubiertas con polvo que contiene plomo. Los recipientes de alfarería o cerámica también pueden transmitir plomo a los alimentos [12,13,].

En la exposición doméstica el principal problema es en niños con pica que ingieren tierra o pinturas contaminadas con plomo inorgánico, pero también niños y adultos que ingieren alimentos contaminados, por ejemplo harinas coloreadas, con compuestos de plomo[11]. Otras fuentes de exposición domésticas son los alimentos y bebidas alcohólicas de fabricación clandestina guardados en utensilios o cristales emplomados, las drogas ilícitas contaminadas. También se han encontrado niveles altos de plomo en joyas baratas, que puede pasar a la piel por contacto directo. Hay cosméticos con compuestos de plomo como el Kohl, usado en países de oriente, barras de labios, y algunos tipos de tintes de cabello que contienen también acetato de plomo[14,15,16].

LABORAL

la inhalación e ingestión son vías potenciales de exposición al plomo en minería, en particular a sus compuestos más solubles (minerales de carbonato y sulfato). Las actividades de pulverización y aglutinado producen altas concentraciones de polvo y vapores de plomo. También se produce exposición importante en la manufactura de baterías de plomo. Los fabricantes de pinturas y pigmentos están expuestos a los aditivos de plomo. Los pintores también pueden exponerse al plomo, en especial durante las actividades de pintura a pistola. Los soldadores con máquina y con latón llegan a estar expuestos ante aleaciones de plomo, fundentes y recubrimientos. Quienes trabajan en plantas con municiones y campos de tiro pueden exponerse a polvo de plomo. Por último, los fabricantes de vidrio, artistas y trabajadores de cerámica [28,30,31]

Tabla 1. Fuentes de exposición a plomo.

Ocupacional	Ambiental	Abuso de sustancias	Otras
* Fontanería * Plomería * Metalurgia de plomo * Minería de plomo * Soldadores * Construcción civil * Industria cerámica * Manufactura caucho * Manufactura de vidrio * Reparación de buques * Cortadores de metal * Manufactura de plásticos * Manufactura de baterías	* Casas pintadas con pinturas de plomo * Industria gasolinas con plomo * "Agua potable" contaminada * Polvos de suelos cercanos a: - Fundiciones, puertos o autovías - Grifos de venta de gasolinas con plomo	* Sustancias ilegales: marihuana, cocaina, meta-anfetamina * Licores caseros * "Oledores" de gasolina	* Suplementos vitamínicos * Soldadura casera (electrónica) * Cerámica glaseada * Proyectiles alojados en el cuerpo * Pesca: pesos de plomo * Reparadores de carros y botes

3.1.2. TOXICOCINÉTICA

ABSORCIÓN

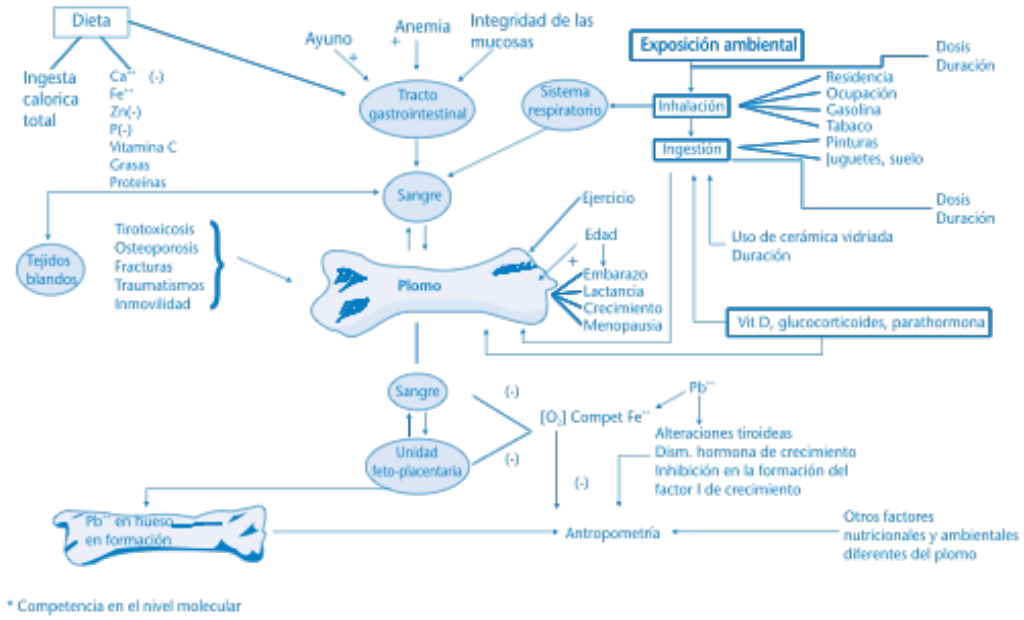
El plomo puede ser inhalado y absorbido a través del sistema respiratorio ó ingerido y absorbido por el tracto gastrointestinal; la absorción percutánea del plomo inorgánico es mínima, pero el plomo orgánico si se absorbe bien por está vía.

La vía respiratoria es la vía de absorción de plomo más importante en el medio laboral, donde produzca, se refine, se utilice o se deseche plomo o alguno de sus compuestos. Igualmente representa la puerta de entrada en las personas fumadoras. La absorción por vía respiratoria depende del tamaño de las partículas, la ventilación pulmonar y la solubilidad del compuesto. Por esta vía se inhalan vapores, polvos y humos de polvo. Aquellas partículas inferiores a una micra penetran hasta el alveolo. Las partículas que son demasiado grandes como para entrar en los pulmones pueden ser expulsadas por la tos hacia la garganta en donde son tragadas. La absorción por vía respiratoria puede llegar hasta el 50%, mientras que por vía oral es de un 10%[1,21,22]

La vía digestiva es la vía de absorción más importante de contaminación en la denominada población general no expuesta a factores de riesgo. La absorción de plomo tras la ingesta depende de varios factores; la solubilidad, forma, tamaño de la partícula, estado nutricional y edad del sujeto; hay mayor absorción de plomo si la partícula es pequeña, si hay déficit de minerales como hierro, calcio, zinc, si hay gran ingesta de grasa ó inadecuada ingesta de calorías, en situaciones de

ayuno, y si se es niño, ya que en ellos la absorción de plomo es de 30 a 50 % dada la mayor permeabilidad de la mucosa intestinal, mientras que en el adulto es 10%[27].

La vía cutánea suele ser exclusiva de los derivados orgánicos, ya que los compuestos inorgánicos tienen mínima o nula liposolubilidad[1,12,35].

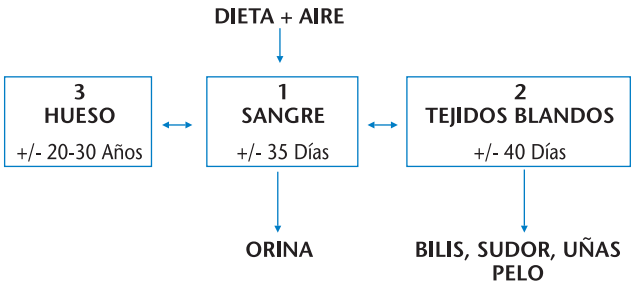


Modelo biológico del plomo. (Tomado de Sanin, Helena y cols. Acumulación de plomo en huesos y sus efectos para la salud. Salud Pública Mex 1998; 40:359-368).

DISTRIBUCIÓN

Después de su absorción el plomo se distribuye en tres compartimentos. El primer compartimento es la sangre, La sangre solo lleva una pequeña cantidad del plomo total, pero constituye su medio de transporte para su distribución en el cuerpo y su excreción. El tiempo medio de vida del plomo en la sangre es de 28 a 36 días[21]. Casi todo el plomo

en sangre (99%) se encuentra en los eritrocitos, y el resto en el plasma. El segundo compartimento está representado por los tejidos blandos como hígado, riñón, médula ósea y sistema nervioso central. En este compartimento la vida media del plomo es de 1 a 2 meses. Después el plomo difunde al hueso y dientes, que constituyen el tercer compartimento. En adultos, los huesos y dientes contienen aproximadamente el 94% y en niños 73% de la cantidad total de plomo del cuerpo. En los niños, el plomo tiende a acumularse en el hueso trabecular, y en los adultos se acumula en ambas cortical y trabecular[51.]



Distribución del plomo, modelo de los tres compartimentos en el organismo humano.

Parece que existen 2 compartimientos fisiológicos en los huesos: el compartimiento inerte (almacena plomo por décadas) y el compartimiento lábil (intercambia fácilmente su contenido de plomo con la sangre). En determinadas circunstancias, el plomo del compartimiento inerte vuelve a entrar a la sangre y a otros tejidos. Hay estados fisiológicos y patológicos en los que aumenta la resorción ósea como el embarazo, lactancia, menopausia, condiciones de estrés, enfermedades crónicas, hipertiroidismo, enfermedad renal, fracturas y edad avanzada [1,21,48,51]. Este componente inerte permanece como una fuente endógena de plomo que puede causar niveles elevados de plomo en sangre años después de la exposición. Por tanto, los síntomas pueden aparecer en ausencia de exposición actual al plomo. Los niveles de plomo en sangre son el resultado de exposición actual y contribución endógena de exposiciones anteriores.

ELIMINACIÓN

Alrededor del 90% del plomo ingerido que no es absorbido se elimina junto con las heces. Del plomo absorbido un 75% aproximadamente se elimina por la orina. El resto se elimina a través de las faneras (pelos y uñas), el sudor. El plomo también se elimina en la leche materna en concentraciones de hasta 12mg/l.

3.1.3. EFECTOS TÓXICOS EN EL ORGANISMO

El plomo es un elemento que no tiene ninguna función fisiológica conocida en el organismo humano y su presencia puede provocar efectos tóxicos, independientemente de cuál sea la vía de exposición.

Los efectos nocivos del plomo se conocen desde la antigüedad, sin embargo, sólo desde hace unas décadas y utilizando una metodología más avanzada, se han detectado los daños que ocasiona el plomo incluso en niveles bajos.

Niveles de exposición bajos pueden traer asociados efectos sutiles adversos para la salud. En el caso de los niños posiblemente no haya un umbral a partir del cual se empiecen a observar los efectos adversos en la salud, no existe un nivel de plomo en sangre que se pueda considerar inocuo en niños.

El profesional sanitario debe distinguir los síntomas clínicos y los efectos en la salud asociados a niveles de exposición altos. No obstante, el que no estén presentes determinados signos y síntomas clínicos no significa que no haya envenenamiento por plomo.

El principal sitio de almacenamiento de plomo en el organismo es el hueso, constituyendo una fuerte endógena, que representa un peligro potencial especialmente en poblaciones con exposición crónica y, por consiguiente, con gran riesgo de movilización de metales tóxicos almacenados en el hueso en situaciones fisiopatológicas que aumentan la resorción ósea.

El plomo tiene efectos tóxicos en muchos órganos, sistemas y procesos fisiológicos, incluyendo el sistema hematopoyético , los riñones, el sistema cardiovascular, el aparato reproductor y el desarrollo del sistema nervioso central. Los efectos tóxicos dependen no sólo de la magnitud de la exposición sino también de las características de la persona expuesta; Como sucede con muchos tóxicos ambientales, los niños en edad temprana son más susceptibles que los adultos debido a que tienden a ingerir y a absorber más plomo, en relación con su talla, y tomando en cuenta, por otro lado, la velocidad del desarrollo cerebral a esa edad[27].

El plomo no es un metal especialmente tóxico, su importancia toxicológica radica en las grandes cantidades que el ser humano llega a absorber de este metal. La población general, sin riesgos específicos de exposición profesional o de otro tipo, tiene niveles séricos muy elevados de este metal (media poblacional 5-15μg/dl en sangre), que comparativamente con el mercurio o arsénico darían lugar s efectos tóxicos agudos, y que sin embargo no producen clínica. El verdadero problema tóxico del plomo estriba en que sus fuentes de exposición son tan heterogéneas, frecuentes y difíciles de evitar, y su cinética de eliminación es tan lenta, que un elevado porcentaje de la población tiene concentraciones sanguíneas subtóxicas.

En este apartado se intenta resumir los principales efectos y mecanismos de acción tóxica del plomo, porque sería imposible enumerarlos todos, ya que hay miles de artículos y trabajos publicados al respecto.

MECANISMOS TÓXICOS DEL PLOMO

El principal mecanismo tóxico del plomo es la suplantación de cationes polivalentes (esencialmente calcio y zinc) en el funcionamiento molecular del organismo. El plomo tiene una estructura iónica que le permite establecer interacciones muy favorables con los grupos que coordinan los cationes polivalentes en las proteínas, en ocasiones con más afinidad que la del propio ion suplantado. De esta manera se alteran las proteínas transportadoras de metales, canales iónicos, proteínas de adhesión celular, diversas enzimas metabólicas y proteínas de unión al ADN, entre otros blancos moleculares. El plomo interactúa con las proteínas de forma diferente al ion nativo propiciando la adopción de conformaciones anormales en las proteínas a las cuales se une, lo que repercute directamente sobre su funcionamiento. Los sitios de unión al calcio ocupados por el plomo cuentan con una amplia distribución en la fisiología celular y desempeñan un papel importante de toxicidad. Muchas de las alteraciones ocasionadas por el plomo se relacionan con el metabolismo celular del calcio y los distintos procesos celulares que dependen de él.

En la membrana citoplasmática, además de causar daños peroxidativos en lípidos y proteínas, el plomo afecta funcionalmente a proteínas extracelulares de unión a calcio. La unión de plomo a estas proteínas provoca una alteración conformacional que impide su funcionamiento, a la vez que activa, por medio de su dominio intracelular, diversas cascadas de señalización relacionadas con la expresión genética. Diversos canales iónicos, tanto activados por voltaje como por ligando, son susceptibles a la acción del plomo. Al ser estos canales la base de la excitabilidad celular, constituyen uno de los blancos patogénicos de mayor importancia para el organismo[26].

En el caso de las proteínas reguladoras intracelulares el plomo es un activador más potente que el calcio para la calmodulina, la protrein-cinasa C (PKC) y la sinaptotagmina I, todas ellas proteínas involucradas de forma importante en la señalización intra e intercelular. La alteración que el mal funcionamiento de estas proteínas provoca en los sistemas de segundos mensajeros y procesos exocíticos contribuye en gran medida a la neurotoxicidad de este catión.

El plomo afecta en forma distinta las diferentes organelas celulares, algunas de las cuales tienden a acumularlo. El plomo se concentra y produce daños en la mitocondria, reduciendo el metabolismo energético celular y favoreciendo la generación de radicales libres [50]. También inhibe la captura mitocondrial del calcio citoplasmático a la vez que favorece la liberación del calcio contenido en esta organela. Al promover la apertura del poro de transición mitocondrial, con la consiguiente liberación de citocromo C al citoplasma, induce la muerte celular por apoptosis[34]. La síntesis del grupo hemo, otra tarea de la mitocondria, también resulta afectada.

El retículo endoplasmático es uno de los principales reservorios de calcio en el interior celular. El plomo inhibe el funcionamiento de ATPasas de calcio del retículo, lo que incrementa la concentración citoplasmática del calcio con una consecuente reducción luminal del ion.

El núcleo es uno de los sitios que más plomo acumulan en el interior celular al unirse este metal con la cromatina y diversas proteínas nucleares.

La elevada afinidad del plomo por los sitios de unión a metales hacen que aun a bajas concentraciones usualmente consideradas como “seguras”, pueda interferir con el funcionamiento celular [26].

La incapacidad del organismo para manejar y eliminar de sus tejidos el plomo en forma efectiva propicia que este metal se acumule en su interior. Mientras que la vida media del metal en sangre es de sólo 35 días, en el cerebro es de alrededor de dos años, y en hueso es de décadas. Estos depósitos a largo plazo sirven a su vez como reservorios del metal, lo que eleva los niveles sistémicos de plomo al ser movilizados tiempo después de la exposición inicial [35.]

EFECTOS TÓXICOS SOBRE LA HEMATOPOYESIS

El plomo altera la síntesis del grupo hemo; inhibe selectivamente 3 enzimas implicadas en la síntesis del grupo hemo: a) la ALA-deshidratasa, por lo que aumentan los niveles del ALA (ácido delta-amino-levulínico). El ALA se elimina eficazmente por la orina, experimentando reabsorción tubular; b) la coproporfirinógeno III descarboxilasalo que produce el aumento en la eliminación urinaria de coproporfirina; y c) la ferroquelatasa, cuya función es introducir un átomo de hierro en el anillo de protoporfirina IX, por lo que aumenta la protoporfirina intraeritrocitaria, en forma de Protoporfirina libre intraeritrocitaria (PLE). La acción del plomo en el reticulocito produce también quelatos de plomo con ARN, que aparecen con punteados basófilos intraeritrocitarios, que durante muchos años se han usado como elemento de diagnóstico de esta intoxicación. El plomo ejerce además otras acciones sobre el eritrocito. Parece

ser que fragiliza la membrana, que su presencia en la misma favorece también su destrucción por envejecimiento, por lo que la semivida eritrocitaria está disminuida. En los casos de intoxicación aguda pueden producirse fenómenos hemolíticos[26].

EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Sus efectos más graves ocurren en el Sistema Nervioso en desarrollo, por lo que la intoxicación en niños suele causar estragos importantes en sus habilidades motoras y cognitivas[35]. La exposición infantil al plomo se correlaciona usualmente con decrementos irreversibles en el coeficiente intelectual, Sin embargo, sus efectos van más allá de las alteraciones cognitivas, y numerosos autores han señalado la inconveniencia de enfocarse únicamente en las pruebas de inteligencia para evaluar el daño en una intoxicación de bajo nivel [35]. Un hallazgo preocupante es la presencia de trastornos conductuales con predisposición a las conductas violentas en los infantes que sufrieron intoxicación por plomo. En estos individuos se ha observado un aumento en la agresividad e impulsividad, así como el desarrollo de déficits de atención [25].

Se ha propuesto también la participación del plomo en la generación de trastornos neuropsicológicos más graves como la esquizofrenia, aunque aún se carece de evidencia experimental concluyente. Entre los mecanismos por los que el plomo causa daños en el sistema nervioso, podemos mencionar la peroxidación de lípidos, la excitotoxicidad, las alteraciones en la síntesis, el almacenamiento y la liberación de neurotransmisores, en la expresión y el funcionamiento de receptores, las alteraciones en el metabolismo mitocondrial, la interferencia con los sistemas de segundos mensajeros, los daños a las

células cerebrovasculares, la astroglía y la oligodendroglía, que causan defectos en la mielinización, la interferencia con los receptores NMDA y, en forma indirecta, la formación de ALA, lo que inhibe la neurotransmisión por GABA [34,35].

Los problemas neurológicos se pueden presentar aún en individuos con niveles de plomo en sangre considerados seguros (<10 μg/dl). Individuos aún sin síntomas, especialmente niños, pueden tener daño neurológico [1]. En los niños, la exposición aguda a dosis altas de plomo puede causar encefalopatía, con la presencia de ataxia, convulsiones, hiperirritabilidad, estupor, coma y muerte. Varios estudios en niños se refieren a diferentes niveles sanguíneos de plomo asociados con encefalopatía, pero un nivel ≥70 μg/dl indica un riesgo alto de presentar la complicación. Este nivel está asociado con daño neurológico o alteraciones de conducta a largo plazo, aunque el niño aún no presente síntomas y signos de encefalopatía [35].

Los individuos expuestos al plomo como adultos pueden presentar las mismas complicaciones que presentan los niños, pero a niveles más altos de plomo en sangre.

EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL S. NERVIOSO PERIFÉRICO

El plomo afecta específicamente a los troncos nerviosos motores. Anatomopatológicamente, la neuropatía saturnina se caracteriza por degeneración segmentaria de las vainas de mielina, y posteriormente del axón. Esto produce parálisis, sin afectación de la vía sensitiva.

Clínicamente afecta a los músculos más activos. La forma clásica de presentación es una parálisis antebraquial que compromete a los músculos extensores de la muñeca y más concretamente a los extensores de los dedos medio y anular. Los miembros inferiores también pueden verse afectados como consecuencia de la polineuritis motriz y lesiona especialmente la función de los músculos peroneos y los extensores de los dedos gordos de los pies[26].

EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL RIÑÓN

Una exposición severa por un periodo breve se asocia con alteraciones reversibles de la función tubular proximal - glicosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia. Sin embargo, exposiciones continuas o repetidas pueden conducir a nefropatía crónica (nefritis intersticial), que es generalmente irreversible. A modo de resumen, podríamos decir que ante la exposición prolongada a Pb, el riñón responde en tres fases:

Fase 1a: Se caracteriza por una excreción urinaria elevada de Plomo sin lesión funcional alguna. Estructuralmente, se acompaña de inclusiones intranucleares. Su duración no suele ser inferior a un año.

Fase 2a: Tras varios años de exposición al metal, las células tubulares han perdido capacidad de crear inclusiones intranucleares. La excreción urinaria de Plomo disminuye, la función renal sigue sin alterarse, pero empieza a aparecer un cierto grado de fibrosis intersticial.

Fase 3a: En ella se instaura un cuadro de insuficiencia renal.

la exposición a dosis consideradas incluso como «normales» tiene un efecto directo sobre el funcionamiento del riñón y mayor riesgo de morbilidad cardiovascular[39]. Existe controversia sobre cuáles deben ser considerados como los niveles máximos no tóxicos de Pb en sangre y orina, ya que cada vez existe mayor evidencia de que niveles anteriormente considerados como no tóxicos se asocian a una mayor morbimortalidad de la población general[39].

Tampoco existe alguna prueba de diagnóstico de daño renal temprano. La enfermedad renal puede mantenerse asintomática hasta sus estadios tardíos, a menos que se la descubra mediante pruebas de laboratorio.

En el contexto fisiopatológico el Pb unido a proteínas de bajo peso molecular (< del 1% del total) se filtra libremente a través del glomérulo y es reabsorbido por las células del TCP (túbulo contorneado proximal). En el interior de la célula, el Pb causa daño mitocondrial, formación de radicales libres, depleción intracelular de GSH (glutatión) y apoptosis. El Pb afecta también a reacciones enzimáticas en las cuales interviene el calcio, lo cual sugiere otros mecanismos de nefrotoxicidad por este metal.

El Pb induce activación del factor de transcripción nuclear-κβ, la activación del sistema de renina-angiotensina y la atracción de macrófagos, lo cual genera un proceso inflamatorio en el intersticio renal que podría estar implicado en el desarrollo de daño tubulointersticial y en la hipertensión arterial[37].

En células endoteliales, se ha demostrado que el aumento de formación de radicales libres por Pb disminuye la producción de óxido nítrico y la expresión de la enzima

guanilato-ciclasa. Estos efectos permiten explicar la patogénesis de la hipertensión arterial inducida por este metal[37]. Además, estimula la actividad de la NADP(H) oxidasa incrementando la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno, lo que afecta al estrés oxidativo y el potencial REDOX intracelular[40].

A nivel clínico la exposición aguda a dosis elevadas de Pb podría causar lesión en el TCP, lo cual se manifiesta clínicamente como aminoaciduria, glucosuria e hiperfosfaturia. Otras manifestaciones clínicas son la anemia hemolítica, ataques agudos de gota, dolor abdominal intenso («saturnismo») y encefalopatía .

El diagnóstico de nefropatía crónica por Pb es difícil, ya que los síntomas y hallazgos urinarios son variables y poco específicos, por lo que el diagnóstico se encuentra basado en gran parte en los antecedentes clínicos de exposición. La exposición crónica se asocia con una nefropatía túbulo-intersticial y el deterioro progresivo de la función renal.

EFECTOS TÓXICOS CARDIOVASCULARES

La hipertensión arterial está relacionada con varios factores de riesgo; estos factores incluyen la edad, peso corporal, dieta y actividad física. La exposición al plomo contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular. Hay estudios que han demostrado un vínculo entre la exposición al plomo y el posterior desarrollo de la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad cardiovascular mediante el aumento de estrés oxidativo, la disminución de óxido nítrico, el aumento de la actividad adrenérgica, aumento de endotelina, alteración del sistema renina-angiotensina,

aumento de prostaglandinas vasoconstrictoras, disminución de prostaglandinas vasodilatadoras, que promueven la inflamación, alteración de la señalización de Calcio en músculo liso vascular, y modificación de la respuesta vascular a los agonistas vasoactivos[37].

Por otra parte, el plomo se ha demostrado que causa la lesión endotelial, impide la reparación endotelial, inhibe la angiogénesis, reduce el crecimiento celular endotelial, suprime la producción de proteoglicanos, estimula la proliferación de células de músculo liso vascular y la transformación fenotípica, reduce el activador tisular del plasminógeno, y eleva el Inhibidor del activador del plasminógeno.

Vistas estas acciones, la exposición al plomo provoca HTA y promueve la arteriosclerosis, aterosclerosis, trombosis, y la enfermedad cardiovascular. En conclusión, los estudios realizados en animales de experimentación, tejidos aislados, y las células cultivadas han proporcionado pruebas de que la exposición crónica a niveles bajos de plomo puede causar HTA, endotelial lesión / disfunción, arteriosclerosis, y la enfermedad cardiovascular. Estos estudios han dilucidado mecanismos celulares y moleculares de la acción de plomo en los sistemas cardiovasculares / renales que sería imposible de lograr mediante exámenes clínicos y epidemiológicos solo [37]

EFECTOS TÓXICOS REPRODUCTIVOS

Los efectos en el aparato reproductor incluyen la cuenta de espermatozoides, la fertilidad y los resultados de embarazos.

En los hombres la exposición al plomo causa disminución de la cuenta total y aumento en la proporción de espermatozoides anormales. Estos efectos pueden presentarse desde niveles de plomo en sangre de 40 µg/dl [1]. La exposición crónica, aparte del efecto de una exposición aguda, también disminuye la concentración, cuenta total y motilidad de los espermatozoides. Se desconoce la duración de estos efectos nocivos, después que cesa la exposición al plomo[26].

En el embarazo no se conoce con certeza si el plomo a niveles bajos afecta el resultado. Pero parece existir una asociación entre la exposición a nivel ocupacional y resultados adversos en el embarazo.

EFECTOS TÓXICOS ÓSEOS

El sitio primario de almacenamiento de plomo en el organismo es el hueso. El depósito de plomo en hueso está influido por prácticamente todos los procesos que afectan el depósito o la movilización del calcio en el mismo. El hueso opera como reservorio de plomo, el cual puede ser movilizado en estados fisiológicos y patológicos en los que aumenta la resorción ósea (embarazo, lactancia, menopausia, inmovilidad, senectud, tirotoxicosis, etc.), causando efectos adversos en otros tejidos y atravesando la barrera placentaria con graves consecuencias para el feto. Y por último el esqueleto es un importante blanco de la toxicidad causada por el plomo, cuyos efectos incluyen perturbación del desarrollo óseo y de la formación y resorción óseas. Esto último se ampliará más adelante.

3.1.4. INTOXICACIÓN POR PLOMO

Clásicamente y desde el punto de vista toxicológico podemos clasificar la intoxicación por Plomo en dos grandes grupos. La denominada intoxicación aguda y la conocida como intoxicación profesional o intoxicación crónica.

INTOXICACION AGUDA

Es la que se suele dar en los ambientes no profesionales y puede tener su origen en una ingestión voluntaria o accidental de una sal de Plomo. Por lo que se refiere a las intoxicaciones accidentales merecen especial atención las producidas en primer lugar, por la ingesta de productos alimenticios contaminados con derivados del plomo.

Básicamente, la intoxicación aguda y subaguda de Plomo, se caracteriza por ser un cuadro tóxico acompañado de trastornos digestivos cuyos síntomas se inician unas horas después de ingerido el tóxico.

En un primer momento se produce una sensación de sabor azucarada; después, áspera y desagradable; un poco más tarde, el sujeto siente constricción en la garganta y una sensación de quemazón en la boca, el esófago y el estómago.

Los vómitos son frecuentes y de color blanquecino debido a la transformación en el estómago de la sal soluble en cloruro poco soluble o en otras combinaciones más

complejas (albuminatos, cloroalbuminatos). Aparecen a continuación vómitos más violentos, con diarreas y heces negruzcas debido a la formación de sulfuro de Plomo en el intestino, seguidos muy rápidamente de un pertinaz estreñimiento.

A estos síntomas gastrointestinales precoces que suceden más o menos rápidamente, según la dosis absorbida, le siguen unos trastornos resultantes del paso del tóxico a la circulación general. Los más importantes son el ataque a los riñones dando lugar a la denominada "Nefritis Saturnina", caracterizada por la aparición de signos de albuminuria, cilindruria, oliguria e hiperuricemia. La afectación hepática, no siempre presente, suele acompañarse de hepatomegalia y un cierto nivel de ictericia.

Por último, la afectación nerviosa suele manifestarse en forma de convulsiones, cefaleas, obnubilación y posible coma. Estas Manifestaciones que suelen tener su origen en el edema cerebral existente en la encefalopatía postexposición aguda al Plomo. Además de todos estos signos y síntomas, se observa un enlentecimiento progresivo de la circulación, debilidad del pulso, palidez, enfriamiento y parálisis de las extremidades. Puede llegar a ocasionar la muerte de forma tardía secundaria a fallo cardiaco. Si se sobrevive, se observa durante un tiempo más o menos largo, trastornos digestivos, aturdimiento y varios síntomas de un posible envenenamiento crónico**:** fetidez de aliento, fenómenos nerviosos, etc.

INTOXICACION CRONICA O SATURNISMO

Este tipo de intoxicación está condicionada por la larga acumulación del Plomo en el organismo, susceptible de provocar efectos nocivos desde insidiosos hasta generales e irreversibles. Tal intoxicación a largo plazo tiene dos orígenes principales: alimenticio y profesional[26,30,31].

En la intoxicación Crónica de origen alimenticio hay dos razones que pueden explicar situaciones de fácil contaminación de determinados alimentos con plomo. La primera, por vía ambiental, en absoluto desdeñable, se habría de tener en cuenta en las zonas industriales y en las de tráfico rodado muy intenso, tales como zonas agrícolas adyacentes y vecinas a las grandes rutas de las autopistas (viñedos, frutales, etc.). Aunque esta última, ha disminuido notablemente desde la prohibición del uso del plomotetraetilo en las gasolinas. La segunda derivada de la fácil solubilización del plomo en ácidos débiles inorgánicos y orgánicos

Clásicamente, la intoxicación crónica saturnina en la población general no expuesta a factores de riesgo se clasifica en tres fases:

PRESATURNISMO O FASE DE IMPREGNACIÓN:

En el adulto se caracteriza por una plumbemia inferior a los 70ug/dl . Esta fase no puede ser considerada como una enfermedad establecida pero sí existen ya datos indicadores de alteraciones metabólicas acompañada de una sintomatología vaga e imprecisa que

nos indican los primeros efectos del Plomo. Algunos de esos síntomas inespecíficos son irritabilidad, artromialgias, tendencia a la depresión, fatiga, y trastornos gastrointestinales.

Dentro de los síntomas gastrointestinales, los más característicos son el estreñimiento por hipertonía del intestino grueso que puede acompañarse tras varios días de cuadros diarreicos. El aumento de la secreción ácida gástrica es prácticamente constante y en algunos pacientes puede incluso dar lugar a ulcus gastroduodenal.

A nivel neurológico existe una reducción de la capacidad mental y psicomotriz. Algunos autores han demostrado en el adulto una relación entre la exposición al Plomo y el rendimiento neuropsíquico[26], cuyo origen podría radicar en una reducción de la velocidad de la conducción del flujo nervioso, habitualmente dosis-dependiente.

En esta fase de impregnación, también se han descrito afectaciones en el Sistema Nervioso Autónomo y en el complejo óculo-motriz, debido ésta última, probablemente, a una afección subclínica del nervio óptico secundaria a una exposición al Plomo.

A nivel pediátrico se han realizado numerosos estudios en los que se ha comprobado que el nivel de impregnación por Plomo se acompaña de trastornos del comportamiento manifestados en forma de hiperreactividad, del rendimiento psicomotor, así como de una reducción del cociente intelectual[35].

En esta fase de impregnación saturnina, pueden verse alteraciones orales. El plomo eliminado por la saliva, precipita parcialmente en forma de sulfuro negro. Pudiendo dar lugar a tatuajes mucosos. Actualmente este signo es excepcional, pues la mayor higiene oral impide su desarrollo. Clásicamente el ribete de Burton se describe como un ribete

de color gris-azulado que aparece en la cara externa de la encía superior junto a la raíz de los dientes. Al contrario que en las intoxicaciones por otros metales que pueden producir tatuaje (Hg, Cd), en el saturnismo nunca se producen alteraciones inflamatorias (estomatitis) orales.

FASE DE INTOXICACIÓN FRANCA.

Esta segunda fase de los cuadros de intoxicación crónica se caracteriza por manifestaciones plurisistémicas, trastornos en el estado general del individuo caracterizados por mialgias, cefaleas, pérdida del apetito, adelgazamiento y palidez.

En esta fase tiene lugar el Cólico Saturnino. Esta es sin duda la manifestación más frecuente del saturnismo y es un episodio agudo habitualmente relacionado con una absorción masiva de Plomo. En pacientes con saturnismo crónico, el cólico se relaciona con la absorción de grandes cantidades de plomo, o con fenómenos como infecciones, ayuno, intoxicación etílica, etc., capaces de librear mediante acidosis metabólica, u otros mecanismos, grandes cantidades de plomo desde el hueso.

Clínicamente, el cuadro tras unos cuantos días de estreñimiento, cansancio y malestar, se produce el ataque cólico caracterizado por dolores periumbilicales muy intensos acompañado de diaforesis, palidez y emésis.

Los signos hematológicos del saturnismo son la anemia microcítica-hipocrómica, con reticulocitos y eritrocitos con punteado basófilo. La anemia se produce cuando la

inhibición de la síntesis del Hemo es suficientemente intensa. Aunque este punteado basófilo no es patognomónico, autores con gran experiencia como Moeschlin consideran como patológico valores por encima de 2º/00.

El Sistema Nervioso Periférico se afecta, en la intoxicación saturnina, mediante un mecanismo de degeneración axónica. Clínicamente afecta a los músculos más activos. De distribución siempre bilateral, las parálisis saturninas son indoloras y de evolución paulatina. La vía sensitiva no está afectada, y no se producen parestesias o disminución de la sensibilidad. Las parálisis son lentamente recuperables una vez que han disminuido los niveles sanguíneos de plomo. La más frecuente en adultos es la radial, y en niños la peronea. Se han dado casos excepcionales de parálisis laríngea, sin una etiología clara.

Por lo que se refiere al Sistema Nervioso Central, la impregnación saturnina se manifiesta clínicamente por un cuadro de encefalopatía de presentación más habitual en niños que en adultos. En los niños puede presentarse como un cuadro insidioso caracterizado por disminución del rendimiento escolar y afectación del proceso de aprendizaje en general, irritabilidad y, en los casos graves, letargia. También pueden darse episodios convulsivos por encefalopatía hipertensiva. En los adultos sigue una evolución crónica e insidiosa con periodos de agudización. Sobre un cuadro demencial, con sensación de fatiga, trastornos del sueño, cefaleas, alteraciones visuales, ataxia, trastornos del habla, etc., pueden producirse episodios agudos como convulsiones, delirio, coma. La recuperación de estos cuadros puede ser lenta, e incluso no llegar a la recuperación total. Puede producirse atrofia cortical, con afectación neurológica irreversible. Aunque la encefalopatía saturnina hoy en día está en franca recesión, y sólo

se ve excepcionalmente en los trabajadores expuestos a la contaminación profesional por Plomo, es posible seguir describiendo algunos casos de encefalopatía saturnina en niños como consecuencia del fenómeno de la pica[34].

La afección testicular es otro de los efectos nocivos de la intoxicación crónica por el Plomo. Se han encontrado reducciones en la concentración de espermatozoides.

A nivel hormonal, se han encontrado cifras de tiroxina sérica disminuida en sujetos con intoxicación saturnina. Hay disminución de la captación de yodo por la glándula tiroides.

Por último, dentro de los cuadros de impregnación franca, la intoxicación saturnina puede dar lugar a cuadros de hipertensión paroxística debido a espasmos de la musculatura lisa de los vasos.

FASE DE IMPREGNACIÓN ANTIGUA.

La absorción prolongada de plomo puede tener como consecuencia hipertensión permanente, nefritis crónica, y alteraciones cardiacas. La nefropatía por plomo es una complicación potencial de la exposición prolongada.

Algunos estudios en animales han encontrado que el plomo inorgánico es cancerígeno, sobre todo para los tumores renales[42]. Los estudios epidemiológicos de trabajadores han revelado resultados mixtos con respecto a un mayor riesgo de cáncer,

pero falta información cuantitativa de la exposición, la información sobre la contribución de fumar y la exposición a otros metales. Aunque los datos en humanos todavía no son concluyentes, el Programa Nacional de Toxicología del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos determinó que el plomo es un probable carcinógeno humano [45].

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha determinado que la evidencia de carcinogenicidad de los compuestos inorgánicos del plomo en humanos es inadecuada y ha clasificado estos compuestos como posibles carcinógenos en humanos [42]

En algunos estudios epidemiológicos de exposición al plomo se ha relacionado con una mayor incidencia de algunos tipos de cáncer como el de estómago, pulmón y vejiga cánceres. Hay varios mecanismos propuestos para comprender mejor las propiedades cancerígenas de plomo y las condiciones requeridas para este propósito. Estos mecanismos incluyen la mitogénesis, alteraciones en la transcripción de genes, el daño oxidativo y varios mecanismos de genotoxicidad indirectos [46].

La variabilidad encontrada en los diferentes estudios podría ser debido a la influencia de diferentes variables experimentales que pueden actuar como factores de confusión, como la duración y la vía de exposición al plomo, tiempo de cultivo celular después de la exposición, el hábito de fumar y la exposición simultánea a otros agentes tóxicos que podría actuar mediante la modificación de la respuesta genotóxica de las células a la exposición al plomo y de manera similar, la modificación de los resultados de los estudios. Con respecto a este último factor, muchos de los estudios

epidemiológicos revisados sugieren la posibilidad de que múltiples exposiciones presentes en el ambiente laboral, y no solamente de plomo, son responsables de los resultados obtenidos.

En conclusión, la genotoxicidad inducida por el plomo es altamente dependiente de ciertas variables experimentales, especialmente tiempo de cultivo, el tipo celular y la presencia simultánea de otros contaminantes. Además, parece que el plomo ejerce su acción a través mecanismos indirectos, tales como la inhibición de la reparación del ADN o la producción de radicales libres. Aunque la evidencia de un riesgo genético asociado a la exposición al plomo en realidad existe, todavía hay datos contradictorios sobre las condiciones en que su genotoxicidad se hace evidente [43].

ACUMULACIÓN DE PLOMO EN HUESO

En este trabajo se parte de dos fundamentos en relación al papel del plomo en el hueso: Se sabe que el hueso actúa como reservorio de plomo, el cual puede ser movilizado en estados fisiológicos y patológicos en los que aumenta la resorción ósea, y que el hueso es un blanco de la toxicidad del plomo, ocasionando alteraciones óseas.

PLOMO EN HUESO COMO FUENTE DE EXPOSICIÓN ENDÓGENA.

El depósito y la remoción del plomo en hueso sigue exactamente la fisiología del calcio, que está sometida a los efectos de factores generales, tales como la nutrición y el

ejercicio, y de factores específicos como las influencias hormonales y metabólicas. Entre los elementos que modifican la fisiología del plomo están los factores de crecimiento, las proteínas derivadas del hueso y otras señales fisiológicas como el 1,25-dihidroxicalciferol, los estrógenos, la hormona paratiroidea, la calcitonina, la hormona del crecimiento, la prolactina, la tirotropina y nutrimentos como el calcio, el zinc y el fósforo [48, 53,55]

La concentración y la vida media del plomo en hueso no parecen ser iguales en hueso trabecular y hueso cortical. Algunos trabajos experimentales sugieren que hay una mayor movilidad del plomo en hueso trabecular que en el cortical. Por otra parte hay evidencia de que el plomo óseo puede regresar a la sangre en proporciones sustanciales (45 a 70% del total de plomo en sangre completa), después de disminuir la exposición exógena o en circunstancias patológicas o fisiológicas que implican mayor resorción ósea. Los niveles sanguíneos pueden mantenerse altos o iguales a partir de los depósitos óseos, aun después de retirar la exposición aguda a plomo. El plomo puede interactuar con otros factores en el curso de la osteoporosis postmenopáusica, para agravar el curso de la enfermedad, ya que el plomo es conocida para inhibir la activación de la vitamina D, la absorción de calcio en la dieta, y varios aspectos de regulación de la función celular ósea[91]

El embarazo implica una mayor demanda de calcio, tanto de la dieta como de los almacenamientos fisiológicos en tejido óseo. Estas demandas surgen de los requerimientos fetales para osificación y crecimiento, los cuales tienen su acmé durante el tercer trimestre del embarazo. El hueso materno actúa como fuente de calcio en esa etapa. Se observan cambios en la tasa de formación y de resorción, especialmente en

mujeres embarazadas con dietas deficientes en calcio. Esta movilización ósea estimula en gran medida la liberación de plomo, el cual atraviesa libremente la barrera placentaria, de tal forma que el plomo de hueso se convierte no sólo en fuente endógena para la madre sino también para el feto en desarrollo.

Al estudiar el plomo en hueso como fuente de exposición endógena, es muy importante considerar los factores que pueden agravar la remoción ósea en los estados fisiopatológicos.

EL HUESO COMO TEJIDO BLANCO DE TOXICIDAD DEL PLOMO

Las evidencias experimentales que permiten proponer algunos mecanismos fisiopatológicos probables para el establecimiento de una lesión ósea son[53]:

- Alteración del cristal de hidroxiapatita y, por consiguiente, alteración de la adhesión de la célula ósea a la matriz mineralizada.
- Competencia entre el plomo y el calcio en sus sitios de unión, con alteración de la homeostasis del calcio.
- Alteración de la capacidad de las células óseas para responder a las hormonas.
- Daño a la capacidad de las células óseas para sintetizar y/o excretar componentes de la matriz (colágeno, sialoproteínas).
- Inhibición de la producción de osteocalcina por parte de los osteoblastos.
- Alteración en el acople funcional de osteoblastos y osteoclastos.

El esqueleto en desarrollo parece ser más sensible que el esqueleto adulto a la acción tóxica del plomo.

3.1.5. PRUEBAS DE VALORACION DE LA IMPREGNACION SATURNINA

Los procedimientos analíticos destinados a valorar el grado de impregnación saturnina, se pueden agrupar básicamente en dos categorías. En primer lugar, las que evalúan el grado de exposición del organismo al Plomo mediante el análisis de la concentración del mismo en diversos medios biológicos y en segundo lugar, las que evalúan la importancia de las alteraciones biológicas producidas por el plomo, es decir, las que valoran la intensidad de la acción del plomo metabólicamente activo.

Dado el objetivo de este trabajo, consistente en valorar los niveles de plomo en sangre en una muestra de mujeres pre y posmenopausicas y su relación con el grado de descalcificación ósea, únicamente nos centraremos en el estudio de aquellas pruebas que nos permitan valorar dicho grado de exposición.

PLUMBEMIA

Esta prueba nos permite valorar los niveles de Plomo presente en la sangre. Su determinación viene influenciada por la carga corporal en Plomo y por la exposición reciente al mismo. En la práctica, se considera que la cantidad de Plomo circulante refleja esencialmente la dosis media de este metal absorbida durante las semanas precedentes a la extracción de sangre. Pero no informa sobre la cantidad de plomo acumulada en el organismo. Cuando la exposición al Plomo cesa, la plumbemia disminuye progresivamente con una vida media de aproximadamente 30 días, aunque el

metal acumulado en el organismo puede seguir ejerciendo su acción tóxica durante un tiempo[1].

Los valores normales de plumbemia en la población general se hayan en constante revisión. El límite de concentración de plomo en sangre considerada como segura ha ido disminuyendo desde los 60 μg/dl en los años 60, hasta los 10 μg/dl que es el nivel al que el Centro de Control de Enfermedades de EEUU (CDC) recomienda en la actualidad que se inicien actuaciones para la protección de la salud pública[89].

Sin embargo, estudios recientes han mostrado efectos adversos sobre distintos sistemas sugiriendo la posibilidad de que no existan niveles de exposición seguros.
Además, una vez que el plomo es absorbido por el organismo, permanece en la sangre unos 25 días y en los huesos más de 25 años. Así, tras una sola exposición, es posible que los niveles de plomo en sangre vuelvan a los niveles normales, pero la carga corporal total continuará siendo elevada.

No existe un nivel de concentración de plomo en sangre que pueda considerase exento de riesgo. Sí se ha confirmado, en cambio, que cuanto mayor es el nivel de exposición a este metal, más aumentan la diversidad y la gravedad de los síntomas y efectos a él asociados.

La recogida de la muestra se hace mediante la extracción de sangre venosa en recipientes exentos de plomo, utilizando heparina o EDTA como anticoagulantes. El mantenimiento de las muestras debe hacerse a temperaturas entre 2^0C y 8^0C.
La plumbemia se determina por espectroscopia de absorción atómica.

PLUMBURIA

A veces, este parámetro de exposición es preferido a otros por la simple ventaja de no necesitar extracción sanguínea

Aunque no siempre existe una correlación satisfactoria entre los niveles de Plomo en sangre y en orina, sobre todo debido a las grandes fluctuaciones que este ultimo parámetro presenta en el curso del tiempo.

Se consideran como valores normales de plumburia cifras inferiores a 50*u*g/g de creatinina; En la práctica diaria, debido a Las variaciones diuréticas individuales y el riesgo de contaminación externa de la muestra hacen que esta prueba sea poco indicada para medir la exposición.

PLOMO EN CABELLO

Analizar el contenido de plomo de cabellos y uñas constituyen métodos poco fiables para determinar la carga corporal de plomo, debido a que estas estructuras están sujetas a la contaminación ambiental externa. Por esta razón, no se recomienda su uso para estos fines.

PLOMO EN SALIVA

La variación no controlada en las tasas de flujo salival, la falta de materiales de referencia estándar o certificados, y la ausencia de valor de referencia fiable para las poblaciones humanas son los principales factores que limitan la utilidad de la saliva en mediciones de plomo. Además, los niveles muy bajos de plomo presente en la saliva limitan la gama de técnicas analíticas adecuadas, por lo tanto disminuyendo aún más la utilidad y la fiabilidad de este biomarcador para evaluar la exposición.

PLOMO EN HUESO

El interés de la medición del plomo presente en el hueso, es debido a que éste Plomo no es metabólicamente inerte, tal y como ya describimos anteriormente, pudiendo ser movilizado por diferentes situaciones fisiológicas y patológicas, como por ejemplo, durante el embarazo, la lactancia, y la osteoporosis.

Existen varias técnicas para evaluar los niveles de Plomo en el hueso y su correlación con los niveles del mismo en sangre en población no expuesta. Actualmente se ha desarrollado una técnica, mediante rayos X fluorescentes (XRF), que permite valorar el plomo en los huesos in vivo, especialmente en las falanges y en la tibia.

El principio de esta inocua técnica de XRF es la utilización de una radiación gamma de bajo nivel para provocar la emisión de fotones fluorescentes del área anatómica de interés. Los fotones son detectados y caracterizados, según su longitud de onda, mediante un programa de computadora diseñado especialmente. La técnica no es invasiva, es indolora y requiere de muy poca exposición a la radiación.

El plomo en hueso constituye una alternativa como biomarcador para efectos crónicos y para aquellos efectos respecto a los cuales surge controversia al utilizar otro tipo de biomarcador. Se restringe su uso para fines de investigación, ya que hacerlo en forma generalizada o con fines clínicos no representa una alternativa viable en cuanto a la relación costo/beneficio[48].

3.1.6. CUANTIFICACIÓN DEL PLOMO

El diagnóstico clínico de la intoxicación por plomo es difícil de establecer cuando no existen antecedentes claros de exposición, porque los intoxicados a veces no tienen síntomas y porque los signos y síntomas, cuando están presentes, son relativamente inespecíficos. Las investigaciones de laboratorio son la única vía fiable para diagnosticar a las personas expuestas al plomo, por lo que su papel en la identificación y el tratamiento de la intoxicación por plomo, y en la evaluación de la exposición ocupacional o ambiental, es esencial.

Actualmente, los laboratorios evalúan la exposición al plomo principalmente a través de la determinación de las concentraciones de plomo en la sangre total. A pesar de que la exposición al plomo también se puede detectar en otros tejidos y líquidos corporales, como el pelo, los dientes, el hueso y la orina, las determinaciones de la concentración de plomo en la sangre ha resultado el más útil para la detección sistemática y las pruebas diagnosticas.

En cuanto a la elección del método analítico de los existentes en la actualidad, para la determinación de los niveles de Plomo en el organismo depende de varios factores, tales como:

a) La disponibilidad del equipo.

b) El número de muestras que deber ser examinadas.

c) El propósito del análisis.

d) La experiencia del personal encargado de los análisis.

El límite de detección requerido es un elemento importante a tomar en cuenta. En

muchos países el límite para considerar de importancia clínica las concentraciones de plomo en la sangre se ha ido reduciendo progresivamente. Esto sucede porque indicios cada vez más numerosos sugieren que es probable que no haya un umbral de concentración de plomo en la sangre por debajo del cual no se producen efectos adversos para la salud. Además, las medidas de salud pública adoptadas en algunos países han tenido éxito y logrado disminuir la media de las concentraciones de plomo en la sangre en la población. Un ejemplo se observa en los Estados Unidos, donde la media geométrica de la concentración de plomo en la sangre en la población ha disminuido de 15–17 μg/dl a mediados de la década de 1970 al valor actual inferior a 2 μg/dl. Estos elementos han aumentado el interés por detectar concentraciones cada vez más bajas de plomo en la sangre y crearon la necesidad de contar con métodos analíticos más sensibles [1].

Básicamente y a modo de resumen, podemos clasificar los métodos para el análisis cuantitativo del Plomo en tres grupos:

- **Espectrofotometría con ditizona**
- **Espectrometría de Absorción Atómica (EAA)**
- **Voltamperometría de redisolución anódica**

ESPECTROFOTOMETRÍA CON DITIZONA

Es el método usado históricamente para analizar el Plomo, tanto en muestras biológicas como ambientales. Este procedimiento se basa en un análisis de tipo colorimétrico cuantitativo; en el que a partir de una muestra de aproximadamente 10ml de sangre, y tras una oxidación ácida se calcina la misma a fin de eliminar la materia orgánica[102].

Luego se redisuelven las cenizas en agua acidificada, se ajusta el pH a 9 ó 10, se agrega cianuro para impedir la reacción con otros metales y se hace reaccionar con difeniltiocarbazona (Ditizona) para formar el complejo rojo Plomo-ditizonato. El complejo es extraído con cloroformo y se mide su absorbancia por espectrofotometría a 510 nm.

ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA (EAA)

Se basa en el principio de que los átomos libres absorben la luz a longitudes de onda características del elemento que se desea estudiar. La cantidad de luz absorbida se correlaciona linealmente con la concentración del analito en la muestra. Se han publicado muchas técnicas para la preparación y concentración de las muestras. Sin embargo, todas ellas poseen las mismas características:

a) La digestión o tratamiento de la muestra para separar el Plomo de la matriz orgánica.
b) La aspiración del Plomo iónico en una llama o por calentamiento de la solución por medios eléctricos, siendo reducido al estado atómico. Este proceso, llamado

atomización, se puede realizar mediante una llama (espectrometría de absorción atómica por llama) o una fuente electrotérmica, la mayoría de las veces un horno de grafito (espectrometría de absorción atómica por horno de grafito).

c) Determinación cuantitativa por medición de la luz absorbida por el Plomo en su frecuencia de resonancia característica, 283.3 nm.

A pesar de que los principios de las espectrometrías de absorción atómica por llama y por horno de grafito son similares, estos métodos difieren mucho en su aplicación a la determinación directa del plomo en la sangre (por ejemplo, en cuanto a los límites de detección, el tamaño o la preparación de la muestra).

ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA POR LLAMA

La espectrometría de absorción atómica por llama utiliza una llama de flujo laminar de una mezcla de acetileno y aire o de óxido nitroso, acetileno y aire para atomizar el plomo a temperaturas de entre 2000 y 3000 °C, según la mezcla de gases. El límite de detección depende de la preparación de la muestra y del método utilizado. Por ejemplo, el método de la cubeta de Delves permite analizar muestras de 50–100 µl con un límite de detección de alrededor de 10–30 µg/dl. En cambio, si se usan métodos de nebulización, el límite de detección es de alrededor de 100 µg/dl y se precisan muestras de mayor tamaño. Incluso el límite de detección más bajo posible es demasiado alto para que la espectrometría de absorción atómica por llama sea útil para el cribado de poblaciones con concentraciones de referencia bajas de plomo en la sangre.

Los dispositivos de espectrometría de absorción atómica por llama se pueden combinar

con un cargador de muestras automático que permite procesar gran cantidad de muestras. Sin embargo, como utilizan gas inflamable, los dispositivos por llama no se pueden dejar funcionando sin supervisión. Debido a la relativa facilidad de uso, la rapidez, las relativamente escasas interferencias y el costo moderado, la espectrometría de absorción atómica por llama se ha utilizado durante décadas y en muchas partes del mundo se sigue utilizando habitualmente. En numerosos países, no obstante, este método ha sido sustituido por la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito, que permite determinar concentraciones mucho más bajas de plomo en la sangre[100,101].

ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA POR HORNO DE GRAFITO

La espectrometría de absorción atómica por horno de grafito utiliza un tubo de grafito calentado mediante electricidad para vaporizar y atomizar el analito a temperaturas de hasta 3000 °C, antes de su detección. Se pueden analizar muestras de volúmenes de 10–50 µl. Como la totalidad de la muestra se atomiza en un volumen pequeño, se obtiene una alta densidad de átomos. Esto hace que este tipo de espectrometría sea sumamente sensible. Se han desarrollado métodos que permiten medir concentraciones por debajo de 0,1 µg/dl [99]; sin embargo, en la práctica habitual el límite de detección es de alrededor de 1–2 µg/dl. Actualmente, la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito es uno de los métodos más utilizados para determinar las concentraciones de plomo en la sangre. La posibilidad de interferencias con este método es mayor que con la espectrometría de absorción atómica por llama. Este potencial de interferencia se ha reducido mejorando el diseño de los instrumentos y

aplicando diferentes modificadores a la matriz. De todos modos, la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito requiere personal de laboratorio capacitado para su configuración y funcionamiento correctos.

Los equipos de espectrometría de absorción atómica por horno de grafito modernos son fiables y precisos. Por lo general, los dispositivos están equipados con un cargador de muestras automático, que permite procesar un gran número de muestras y obtener mayor exactitud. Como este método utiliza gases inertes, los equipos pueden funcionar con seguridad sin supervisión. Algunos fabricantes comercializan instrumentos de espectrometría de absorción atómica por horno de grafito que ya vienen configurados para la determinación de plomo en la sangre. La espectrometría de absorción atómica por horno de grafito se puede usar para el análisis secuencial limitado de múltiples elementos (por ejemplo, plomo y cadmio) en una sola muestra. Es posible configurar el equipo para medir una gran variedad de elementos, de uno por muestra[100,101].

VOLTAMPEROMETRÍA DE REDISOLUCIÓN ANÓDICA

Para realizar determinaciones mediante voltamperometría de redisolución anódica, se colocan en la muestra de sangre un electrodo de referencia y un electrodo de grafito con película fina de mercurio. Luego se aplica un potencial negativo al electrodo de mercurio durante algunos segundos, lo que hace que el plomo y otros cationes presentes en la muestra se concentren en la superficie del electrodo de mercurio cargado negativamente. Luego se invierte la dirección del potencial para aplicar un potencial cada vez mayor durante algunos minutos. Cuando el voltaje alcanza el voltaje específico

y característico para el plomo, el electrodo libera todos los iones (redisolución) y, por lo tanto, produce una corriente que se puede medir. La corriente producida es proporcional al número de iones de plomo liberados y se puede comparar con soluciones de calibración para determinar la concentración de plomo en la muestra. Esta técnica analítica requiere plomo en forma de catión Pb^{2+} acuoso libre y no en complejos y, por lo tanto, es preciso preparar la muestra.

Si bien la voltamperometría de redisolución anódica se puede usar para medir distintos elementos, se utiliza principalmente para determinar la concentración de plomo en la sangre, y se comercializan instrumentos especialmente diseñados para esta aplicación. De acuerdo con el método de preparación de la muestra que se utilice, el instrumento requiere calibración con materiales a base de sangre, que también se comercializan.

Con la voltamperometría de redisolución anódica se pueden analizar muestras de volúmenes microlíticos. Algunos dispositivos comercializados para el laboratorio pueden medir concentraciones de plomo de entre 1 y 100 μg/dl; no obstante, la reproducibilidad es mayor cuando las concentraciones de plomo en la sangre superan los 10 μg/dl. Diferentes factores pueden afectar las determinaciones de plomo mediante voltamperometría de redisolución anódica; entre ellas, la presencia en la muestra de otros metales reducibles que pueden generar picos falsos, el uso de reactivos que forman complejos con el plomo y alteran su potencial reductor, la presencia de quelantes o las concentraciones elevadas de cobre en la muestra (concentraciones que pueden aumentar durante el embarazo o en otros estados fisiológicos). Además, es importante asegurar la calidad de los electrodos y la pureza de los reactivos[1]. Por todo

esto, para su funcionamiento óptimo, la voltamperometría de redisolución anódica requiere operadores especializados.

Debido a su adecuada sensibilidad para detectar concentraciones relativamente altas de plomo en la sangre en la población general y de su costo relativamente bajo, la voltamperometría de redisolución anódica fue uno de los métodos más utilizados para las determinaciones de plomo, por lo menos hasta la década de 1990. A pesar de que algunos laboratorios la siguen utilizando, los que precisan medir concentraciones muy bajas de plomo en la sangre (por ejemplo, los laboratorios que prestan servicio a poblaciones con medias de concentración de plomo bajas) han optado por otras técnicas, más sensibles y precisas[100].

Resumen de métodos analíticos para medir concentraciones de plomo en sangre

Método	Ventajas	Limitaciones
Espectrometría de absorción atómica por llama	• Requiere solo conocimientos básicos de laboratorio • Prueba rápida • Tamaño reducido de la muestra con la copa de Delves (50–100 µl) • Bajo precio y bajos costos de funcionamiento • Relativamente pocas interferencias • Interfaz robusta	• Límite de detección relativamente alto (~10 µg/dl) • Tiempo necesario para la preconcentración o digestión de la muestra si no se utiliza la cubeta de Delves • Se necesitan muestras de gran tamaño para los métodos de nebulización • No se puede dejar el equipo funcionando sin atención
Espectrometría de absorción atómica por horno de grafito	• Buen límite de detección (<1–2 µg/dl) • Tamaño reducido de la muestra • Precio y costos de funcionamiento moderados • Moderada capacidad para analizar múltiples elementos • Relativamente pocas interferencias (aunque más que con la espectrometría de absorción atómica por llama) • Ampliamente utilizada, existen múltiples proveedores	• La prueba lleva más tiempo • Requiere algo de experiencia de laboratorio (más que con la espectrometría de absorción atómica por llama) • Mayor potencial de interferencia espectral que con la espectrometría de absorción atómica por llama
Voltamperometría de redisolución anódica en el laboratorio	• Buen límite de detección (2-3 µg/dl) • Precio y costos de funcionamiento bajos • Rapidez • Tamaño reducido de la muestra (~100 µl) • Equipo relativamente simple	• Requiere algo de experiencia de laboratorio (similar a la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito) • Requiere pretratamiento de la muestra • Algunos factores pueden afectar la medición (por ejemplo, la presencia de cobre) • Hay cada vez menos proveedores

3.2. OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea metabólica frecuente cuya principal consecuencia clínica son las fracturas, de las cuales las más prevalentes son las de vértebra, extremidad proximal del fémur y extremidad distal del radio. Se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de cincuenta años en todo el mundo va a presentar una fractura osteoporótica.

Se trata de un importante problema de salud pública, que afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo, predominantemente a mujeres posmenopáusicas.

Como resultado, la osteoporosis impone una carga significativa para el individuo y la sociedad, constituye un grave problema sanitario, no solo por la repercusión en la salud y calidad de vida del paciente sino por el coste económico y social que supone su tratamiento y las secuelas que produce. Durante las últimas dos décadas, una gama de medicamentos se ha hecho disponible para el tratamiento y prevención de la osteoporosis. El objetivo principal de la terapia farmacológica es reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas.

3.2.1. DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis se define como un trastorno esquelético que se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la arquitectura microscópica del tejido óseo que origina un incremento en la fragilidad, lo que conlleva una disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura[66].

Los principales puntos de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura hace referencia a la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas, junto con otros factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea[60]. En su totalidad, en la osteoporosis se produce una alteración en la estructura del hueso que favorece la fragilidad esquelética y conlleva un incremento del riesgo de fracturas.

Aunque la definición actual incide en el problema fundamental de la osteoporosis, que es la existencia de una mayor fragilidad ósea que condiciona un incremento en el riesgo de sufrir fracturas, esta definición no tiene una aplicación clínica directa, porque no permite identificar a los pacientes que la sufren. Por ello, en la práctica clínica, se utiliza la definición propuesta por la OMS, basada en la obtención en una densitometría de una puntuación T inferior a -2,5, aunque esta definición tiene la limitación de basarse exclusivamente en criterios cuantitativos. Aun no siendo perfecta, la definición de osteoporosis atendiendo a la densidad mineral ósea (DMO) es válida, ya que existe una fuerte asociación entre DMO y riesgo de fractura.

IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa hasta que se complica por fracturas que se producen después de un traumatismo mínimo o, en algunos casos, sin trauma previo. La osteoporosis es un proceso prevenible y tratable, pero la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas, conlleva que muchos pacientes no sean diagnosticados en las fases tempranas y tratados de forma precoz y efectiva. Así, en muchas ocasiones los pacientes que presentan una fractura por fragilidad no tenían un diagnóstico previo de osteoporosis.

La fractura de los cuerpos vertebrales, la de la extremidad proximal de fémur o fractura de cadera, la de la extremidad distal del radio y la proximal del húmero, por éste orden, son las fracturas que con más frecuencia se relacionan con la osteoporosis.

Las fracturas osteoporóticas presentan un patrón de aparición exponencial con la edad; la fractura vertebral se incrementa a partir de los 65 años, la fractura de cadera a partir de los 75 años. Se considera que la fractura vertebral es la fractura osteoporótica más frecuente, mientras que la fractura de cadera o de la extremidad proximal del fémur, es sin duda la de mayor morbilidad y mortalidad y la que produce mayores secuelas funcionales, esta última aparece además en pacientes de más edad y posiblemente con una osteoporosis más avanzada.

La importancia clínica de la osteoporosis radica en las fracturas, que conllevan deterioro de la calidad de vida, aumento de la morbilidad y mortalidad, y mayor consumo de recursos sociosanitarios. El deterioro en la calidad de vida se debe a la

sensación de tener una enfermedad crónica que precisa de un tratamiento a largo plazo y al temor a sufrir una fractura; esto condiciona que la depresión sea más frecuente en pacientes con osteoporosis, y por tanto empeore su percepción de calidad de vida[72]. La osteoporosis en si misma no aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades, exceptuando probablemente el síndrome depresivo. Sin embargo, muchas enfermedades o la medicación utilizada para tratar a las mismas son capaces de producir osteoporosis e incrementar el riesgo de fractura. En estos casos se considera a la osteoporosis como secundaria. Por otro lado, las fracturas por fragilidad incrementan el riesgo de sufrir otras fracturas[65]

Otra de las consecuencias de las fracturas es la mortalidad, que depende del tipo de fractura. Es especialmente alta en las fracturas vertebrales y de cadera. Asociada a las fracturas de cadera es mayor en varones que en mujeres y se incrementa con la edad así como en aquéllos sujetos con mayores comorbilidades y con peor estado funcional pre-fractura. El riesgo de muerte es máximo inmediatamente tras la fractura y se reduce paulatinamente con el tiempo. La causa de muerte no es usualmente atribuida a la fractura de forma directa sino a otras comorbilidades presentes. En contraste con lo que ocurre con las fracturas de cadera, las fracturas vertebrales se asocian a un aumento del riesgo de muerte más allá del año posterior tras la fractura. Nuevamente el exceso de riesgo parece deberse a las comorbilidades presentes pero, de nuevo a diferencia de las fracturas de cadera, empeora con el paso del tiempo [73].

3.2.2. FISIOPATOLOGÍA

El tejido óseo está constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. Entre sus funciones destacan: ser sustento y protección de las partes blandas, servir de anclaje muscular y base de los movimientos, y constituir un gran reservorio de iones como el calcio, que se liberarán de forma controlada según las necesidades de cada momento, y por último la hematopoyesis.

La función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos: la densidad ósea y la calidad del hueso, que se refiere a la arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones y mineralización correctas. El desequilibrio de estos factores conlleva un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas[62,63].

La salud del hueso refleja tanto la genética como la biografía de cada individuo, por lo que sería recomendable la educación poblacional sobre hábitos saludables desde el punto de vista óseo (alimentación, ejercicio, tóxicos, etc.).

Los cambios de masa ósea dependen de los cambios en el balance entre la resorción y formación óseas, que varía a lo largo de la vida; así en la infancia y adolescencia se da una situación anabólica, existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, resultando un aumento de la masa esquelética. El pico máximo de masa ósea se alcanza aproximadamente en la tercera década, tras la cual, normalmente la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea.

El desarrollo de una baja masa ósea está determinado por unos mecanismos

patogénicos:

- alcance deficitario de pico de masa ósea óptimo. Influido por factores genéticos y ambientales: estilo de vida, dieta, actividad física, oct. Durante la etapa de crecimiento óseo.
- Incremento en la resorción ósea. Mecanismo implicado en la osteoporosis. Influyen citokinas, cambios hormonales de la edad (déficit de estrógenos), cambios en la respuesta al ejercicio, etc.
- Formación ósea alterada, por excesiva resorción o por déficit de actividad osteoblástica, por factores locales o sistémicos.

El tejido óseo, al igual que el resto de tejidos del organismo humano, sufre un proceso de crecimiento y desarrollo, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Es un proceso dinámico donde se implican los procesos de modelado (control del crecimiento y morfología del hueso) y remodelado (equilibrio entre resorción y formación). La baja masa ósea es consecuencia por tanto de dos variables por un lado el pico de masa ósea conseguido durante la juventud y por otro lado la pérdida ósea en las etapas más tardías de la vida [63].

La OP suele ser la consecuencia de una pérdida ósea durante la edad adulta, sin embargo un individuo que no alcance su masa ósea optima durante la juventud puede desarrollar una OP sin sufrir una gran pérdida ósea posterior. Por eso es tan importante tener en cuenta que un crecimiento insuficiente de hueso durante la niñez y adolescencia puede ser junto con la pérdida ósea tardía la causa de que aparezca OP.

La fractura va a ocurrir cuando una fuerza o trauma es aplicada sobre un hueso

osteoporótico venciendo su resistencia. La OP por tanto es un factor de riesgo para la aparición de las fracturas por fragilidad.

Entre los factores que influyen en la baja masa ósea y en el riesgo de fracturas están los siguientes:

- Genética. Las ¾ partes de la varianza en el pico de masa ósea es atribuible a la genética. La osteoporosis sin embargo no sigue un patrón monogénico, sino poligénico, interviniendo alelos polimórficos con múltiples factores ambientales.
- Etnia. Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de fracturas es mucho menos en personas de raza negra que en los caucásicos.
- Ejercicio físico y calcio dietético.
- Situación hormonal. Hay diversas hormonas implicadas en el crecimiento y desarrollo esquelético: hormonas sexuales, GH, IGFs, Hormonas tiroideas.
- Estilo de vida. Influyen negativamente en la adquisición de masa ósea, el sedentarismo, el tabaquismo y el hábito enólico [88].

FACTORES DE RIESGO DE FRACTURAS

Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de fracturas óseas, algunos influyen directamente sobre la resistencia ósea y otros se relacionan con la tendencia a las caídas y las características de las mismas.

Los dos principales factores del desarrollo de fracturas son la edad y la DMO. La edad influye en la trascendencia de la disminución de la masa ósea: en edades jóvenes

(50-60 años) el descenso de la DMO supone mucho menor riesgo de fractura que en edades avanzadas. El antecedente de fractura por fragilidad es otro factor de gran peso, por lo que, añadido a los dos anteriores, suma precisión en predecir el riesgo de fractura. El sexo es también un factor fundamental, porque en lo referente a la menopausia de la mujer, ha dado lugar a que se haya definido la osteoporosis postmenopáusica como una entidad clínica. Otros factores asociados de forma estrecha con el desarrollo de fracturas, y al menos parcialmente independientes de la DMO, son el antecedente de fractura por fragilidad en al menos un familiar de primer grado (especialmente una historia materna de fractura de fémur), el tabaquismo y la ingesta alcohólica excesiva (más de tres unidades diarias). El peso corporal bajo (índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m^2), en cambio, aunque también se asocia al desarrollo de fracturas por fragilidad, lo hace por cursar habitualmente con valores bajos de masa ósea[71]

Factores de riesgo reconocidos son, además, las enfermedades y tratamientos causantes de las denominadas osteoporosis secundarias (hipogonadismo, menopausia precoz, amenorrea, anorexia nerviosa, malabsorción, artritis reumatoide, la diabetes -en particular la tipo 1-, inmovilización, tratamiento esteroideo, inhibidores de la aromatasa, agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas).

La asociación de varios factores de riesgo independientes de la DMO supone un efecto sinérgico sobre el riesgo de fractura.

Conclusión: la valoración clínica combinada con la medición de la DMO es un método eficaz de valoración del riesgo de fractura

3.2.3. DENSITOMETRÍA ÓSEA

El término densitometría ósea engloba aquellas pruebas no invasivas que miden la DMO en diferentes regiones del esqueleto mediante distintas técnicas. De entre las diversas tecnologías disponibles, la técnica de absorciometría por rayos X con doble nivel de energía (DXA) es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura[77]. Otras técnicas de medición como la tomografía computarizada cuantitativa, o los ultrasonidos proporcionan valores que guardan relación con el riesgo de fractura, pero no pueden utilizarse como procedimientos diagnósticos.

La densitometría ósea permite cuantificar el contenido mineral existente en los huesos explorados. Tiene 3 objetivos principales: a) confirmar o descartar el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis; b) valorar el riesgo de fractura, y c) monitorizar los cambios óseos, ya sean fisiológicos o derivados de una actuación terapéutica.

Se trata de un procedimiento fácil, rápido, efectivo, seguro, que somete al paciente a muy baja radiación (en torno al 10% de una radiografía de tórax); no invasivo e indoloro de obtener, aportando información importante sobre los huesos. Representa buenos resultados de precisión y fiabilidad: coeficiente de variación: 0,5–3%; error de exactitud: 3–5% [65].

Respecto a su capacidad para predecir fracturas, principal complicación de la osteoporosis, presenta una elevada especificidad pero una escasa sensibilidad (no es útil como prueba de cribado) y una baja utilidad predictiva individual.

El concepto del funcionamiento de la absorciometría se sustenta sobre la base de que, al atravesar un hueso, un haz de radiación de baja energía experimenta una atenuación dependiente de las características del material y de su densidad. De hecho, cualquiera de los diferentes componentes atómicos o moleculares del cuerpo tiene diferentes coeficientes de absorción radiológica. El uso de doble energía permite el cálculo de la densidad de los huesos independientemente de los tejidos blandos que los rodean.

Desde un punto de vista estructural, en el esqueleto pueden distinguirse dos componentes diferentes: el hueso cortical, que supone el 80% del total, y el hueso trabecular, con el 20% restante. El hueso trabecular dispone de una mayor superficie y riego sanguíneo, que, junto a la proximidad de las células de la médula ósea, hacen que su metabolismo sea muy superior al hueso cortical. Las fracturas óseas por fragilidad se suelen producir en las regiones óseas con mayor proporción de hueso trabecular.

La exploración de zonas concretas donde existe una mayor proporción de hueso trabecular tiene un mayor rendimiento diagnóstico. Las regiones óseas de mayor interés clínico son la columna lumbar y el tercio proximal del fémur, debido a que son las zonas que tienen fracturas de mayor relevancia. Otro de los sectores explorados es el antebrazo (radio y cúbito), y puede ser una alternativa si no pueden utilizarse las mediciones de columna o de cadera.

En la columna lumbar se utiliza el resultado promedio de varias vértebras, que pueden ser del sector L1-L4 o L2-L4 En el tercio proximal del fémur, las regiones clínicamente recomendadas son el cuello de fémur y el área total de cadera [76.]

Los sistemas de medición DXA están calibrados frente a cantidades conocidas de ceniza de hueso o de sales minerales similares a las presentes en el hueso. Los resultados del contenido mineral óseo se obtienen en forma de gramos de hidroxiapatita o como densidad mineral ósea en g/cm^2.

Las mediciones conseguidas en el paciente se contrastan con valores de referencia tomados en sectores amplios de población. La selección del valor de referencia que se utiliza en cada paciente tiene en cuenta la edad, el sexo, el origen étnico y el peso. Existen valores de referencia específicos para cada una de las regiones exploradas.

En los resultados obtenemos imágenes de las regiones exploradas y las mediciones correspondientes del contenido mineral (g), del área explorada (cm^2) o de la densidad mineral aparente (g/cm^2).

Las mediciones deben ser contrastadas con respecto a valores de referencia:

A) COMPARACIÓN CON EL PICO MÁXIMO DE DENSIDAD ÓSEA

Las propiedades mecánicas del esqueleto, y especialmente la resistencia ósea, se justifican en un 75-80% por la densidad mineral de los huesos. El nivel máximo de densidad ósea se alcanza entre los 20 y 40 años. La desviación de la medición ósea en relación al valor de referencia puede hacerse en forma de puntuación, utilizando como unidades la desviación estándar de la población en la que se han tomado los valores de normalidad. Esta puntuación, o escala, recibe la denominación internacional de T-*score* y es el método que refleja mejor la fragilidad ósea y riesgo de fractura.

En 1994, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud adaptó la definición de osteoporosis para que el diagnóstico se hiciera de forma cuantitativa sobre mediciones óseas y antes que aparecieran las fracturas óseas. El uso de estos umbrales diagnósticos divide a la población en varias categorías:

- Normal: Cuando el T-Score es superior a -1 DE.
- Osteopenia: Si el T-Score se sitúa entre -1 y -2,5 DE.
- Osteoporosis: Cuando el T-Score es inferior a -2,5 DE.
- Osteoporosis establecida: Cuando el T-Score es de osteoporosis y hay fracturas.

B) COMPARACIÓN CON LA DENSIDAD ÓSEA ESPERADA PARA LA EDAD

Las mediciones óseas disponen de distintos valores de densidad mineral ósea, que dependen de la edad y el sexo del sujeto. La comparación con el valor de referencia que corresponde a la edad y el sexo del paciente también se hace en forma de puntuación, utilizando la desviación estándar como unidad. Este contraste se denomina internacionalmente como Z-*score*.

La existencia de un T-*score* disminuido es un indicador de fragilidad ósea. El Z-*score* debe utilizarse cuando no se ha alcanzado aún el pico máximo de densidad ósea (en niños o adolescentes) o para el diagnóstico diferencial de las situaciones de fragilidad ósea.

La ISCD[68] recomienda utilizar el índice Z con fines diagnósticos para la valoración de la DMO en mujeres premenopáusicas. Un valor Z de -2 o inferior a -2 se considera “inferior al esperado para la edad del paciente”.

4. OBJETIVOS

El plomo es un metal tóxico que afecta a diversos sistemas del organismo, y se acumula principalmente en hueso con el paso del tiempo, ocasionando alteraciones óseas. El hueso actúa como reservorio de plomo, y desde ahí puede ser movilizado al torrente sanguíneo en estados fisiológicos y patológicos en los que aumenta la resorción ósea, como en el caso de la menopausia.

Debido a estas características, nos planteamos un estudio descriptivo de una muestra aleatoria de mujeres pre y posmenopausicas, que pretende aportar información sobre la influencia del plomo en el hueso, para lo cual hemos marcado los siguientes objetivos:

1. Conocer los niveles de plomo en la muestra atendiendo a la edad
2. Conocer los niveles de plomo en la muestra atendiendo a estado de menopausia.
3. Conocer los niveles de plomo en la muestra atendiendo al hábito tabáquico, al número de cigarrillos diarios de las fumadoras, y al tipo de tabaco
4. Conocer los niveles de plomo en la muestra en relación a los índices de T-*score* y Z-*score* de columna y fémur.
5. Valorar si el hábito tabáquico influye en los índices de T-*score* y Z-*score*.
6. Valorar si el nivel de plomo en sangre es predictivo para la determinación de pérdida de masa ósea.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo del tipo serie de casos. Se seleccionó de forma aleatoria una muestra de mujeres del Programa de Menopausia del Ayuntamiento de Madrid, perteneciente a los Centros Municipales de Salud Villaverde y Usera en los años 2012 y 2013. La muestra contó con 140 mujeres de edad alrededor de 50 años.

PARTICIPANTES

A todas las pacientes se les informó de los objetivos del trabajo y se les solicitó su consentimiento informado.

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

A las participantes en el estudio se les efectuó un cuestionario dirigido, en el que se recogieron los datos relacionados con la presencia o no de menopausia, hábito tabáquico, número de cigarrillos/día y tipo de tabaco. A todas se les realizó Densitometría Ósea en el Centro Diagnóstico Médico ubicado en la c/ Montesa 22, perteneciente al Ayuntamiento de Madrid. Se recogió los datos de T-*score* y Z-*score* en columna y fémur. Y finalmente se estudió la cantidad de plomo en sangre mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

MATERIAL FÍSICO

Se obtuvo la muestra de sangre mediante venopunción en la flexura del codo.

INSTRUMENTAL DE MEDIDA

Se ha empleado un Espectrofotómetro de Absorción Atómica modelo Perkin-Elmer 1100 B equipado con un horno de grafito HGA, suministrado por Perkin-Elmer, y una lámpara de cátodo hueco de cromo. El equipo está provisto de un corrector de fondo de deuterio. Para la atomización electrotérmica se han usado tubos de grafito pirolítico con plataforma.

REACTIVOS Y ESTANDARES

A. Solución de ataque y modificadora de matriz:

- Ácido nítrico concentrado (Merck, Suprapur).
- Solución amoniacal de Molibdato amónico: 715mg de Molibdato amónico (Merck, Suprapur) y 50 ml de amoniaco concentrado (Merck, Suprapur) más agua hasta obtener 100ml de solución.

B. Solución patrón concentrada:

- Solución de Plomo de 1000*u*g/ml.

C. Solución patrón diluida:

- Solución de Plomo de 100*u*g/ml.

D. Solución intermedia de patrón diluida:

- Solución de Plomo de 10*u*g/ml.

E. Soluciones de trabajo:

1) Solución de Plomo de 50*u*g/l.
2) Solución de Plomo de 100*u*g/l
3) Solución de Plomo de 200*u*g/l

El agua utilizada fue desionizada , destilada y filtrada en un sistema Mill-Q. (Reagent grade water system-Milipore Bedfor, MA, USA).

PROCEDIMIENTO ANALITICO

TRATAMIENTO Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Se parte de 5 cc de sangre heparinizada; se escogen 0.5 cc de la misma, adicionandole a esta muestra 2 cc de ácido nítrico concentrado. La solución obtenida se somete a una calefacción y agitación muy suaves durante unas horas hasta la total mineralización de la muestra; una vez concluido el ataque ácido, la misma se deja enfriar.

Del volumen final se extraen 0.8 cc y se les adicciona a los mismos 1.2 cc de molibdato amónico, y se procede a la homogenización de la muestra durante 10 segundos. A partir de estas soluciones, se verifican las determinaciones correspondientes. De la misma manera se procede con las soluciones de trabajo.

Fijadas en el equipo las condiciones para el Plomo y, a partir de las muestras ya preparadas, se hacen las tomas correspondientes (20µl) que se depositan en el tubo de grafito y se procede al paso secuencial de temperaturas. Las áreas de pico proporcionadas por las distintas muestras y patrones son analizadas por el sistema informático que lleva el equipo.

VARIABLES RECOGIDAS

a. Datos sociodemográficos:

- Edad
- Sexo

b. Variables clínicas:

- menopausia
- hábito tabáquico
- nº cigarrillos / día
- tipo de tabaco: rubio /negro

c. Índices de densitometría ósea:

- T-*score* columna
- T-*score* fémur
- Z-*score* columna
- Z-*score* fémur

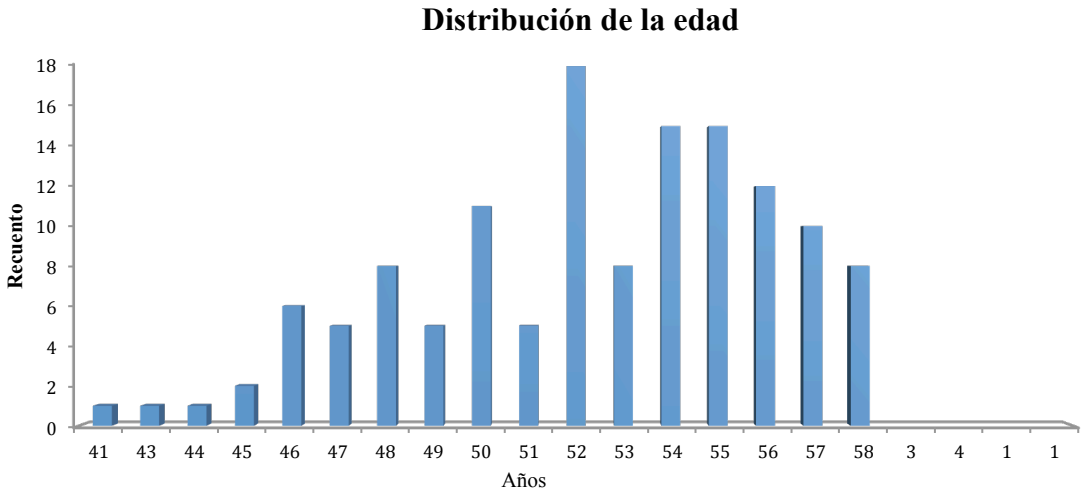
d. Variable objetivo:

- Nivel de plomo en sangre mediante la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica por horno de grafito

1. EDAD

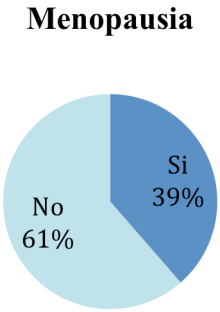
	Edad
N	140
Mínimo	41
Máximo	62
Media	52,89
Desv. típ.	4,098

Una de las principales variables recogidas es la edad. Esta oscila entre 41 y 62 años, concentrándose la mayoría de ellas entre los 52 y los 56. La media de edad es de 52,89.



2. MENOPAUSIA

De las 140 mujeres estudiadas, un 61% tiene menopausia.



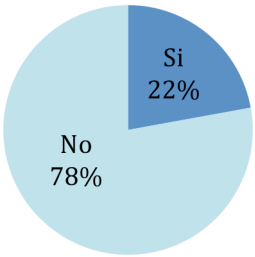
ACO.

- De las 140 mujeres estudiadas, un 22% es fumadora.

- De las 31 mujeres fumadoras, la media de cigarrillos diario es de 16,29.

- En cuanto al tipo de tabaco, el más frecuente es el rubio.

Fumadora



	Nº CIG
N	31
Mínimo	2
Máximo	35
Media	16,29
Desv. típ.	9,48

		Recuento
Tipo de tabaco	rubio	27
	negro	4

4. CONCENTRACIÓN DE PLOMO EN SANGRE (µg/l)

	Concentración de Pb (µg/l)
N	140
Mínimo	3
Máximo	25
Media	11,88
Desv. típ.	4,312

Se ha medido la concentración de plomo en sangre, donde la media en microgramos por litro es de 11,88.

	T-*score* columna	Z-*score* columna	T-*score* fémur	Z-*score* fémur
N	140	140	140	139
Mínimo	-3,58	-2,28	-3,15	-2,44
Máximo	3,60	4,10	3,72	5,70
Media	-1,12	0,04	-0,17	0,79
Desv. típ.	1,52	1,23	1,17	1,34

Se han recogido los índices de densitometría ósea T-*score* y Z-*score* columna y fémur de la muestra de 140 mujeres. Para Z-*score* fémur hay un dato no registrado.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los resultados fueron analizados empleando el programa SPSS versión 20.0

Se ha realizado un análisis descriptivo de la información recogida, para la posterior identificación de los estudios más relevantes. Este se ha realizado con gráficas para la representación de los datos y calculando los estadísticos subyacentes.

Para identificar posibles relaciones lineales con la concentración de plomo se han calculado las correlaciones bivariadas entre las variables cuantitativas estudiadas.

En el estudio de las diferencias significativas entre el grupo de mujeres con menopausia y las que no, hemos utilizado la prueba t para dos muestras independientes.

Para la comparación de las medias de concentración de plomo entre los distintos grupos de las variables de densitometría ósea, se ha utilizado la prueba ANOVA de un factor, para la cual se han realizada a priori pruebas de normalidad de los datos. Hemos tomado como significación un nivel del 5%.

Se ha realizado una regresión lineal para predecir la concentración de plomo en sangre respecto a la edad y las variables de densitometría ósea. Para la elección de las

variables del modelo se ha escogido el método de pasos sucesivos por ser el más exhaustivo del paquete estadístico. Hemos tomado como significación, $p<0,05$.

6. RESULTADOS

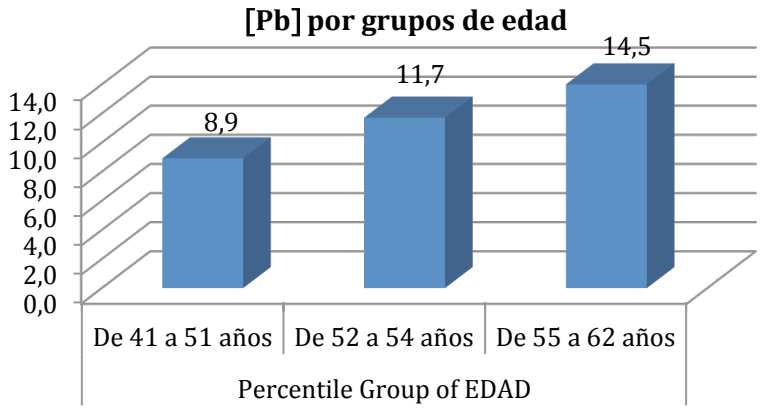
ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Inicialmente se ha realizado un análisis descriptivo de los datos para ver como se distribuyen y que características tiene nuestra muestra de 140 mujeres. Los resultados se exponen según los objetivos marcados.

Objetivo 1. Conocer los niveles de plomo en la muestra atendiendo a la edad

Representamos los niveles de plomo en sangre por distintos tramos de edad. Para ello se han realizado grupos de edad mediante sus percentiles.

FIGURA 1: [Pb] respecto a distintos grupos de edad.

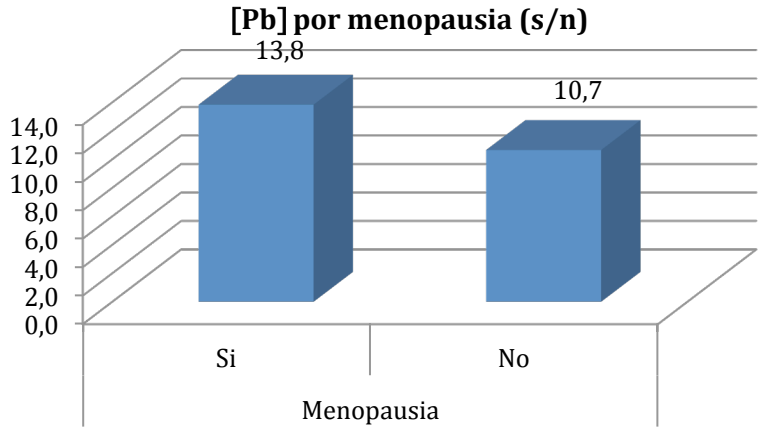


En el gráfico podemos ver que a mayor edad mayor concentración de plomo, llegando a alcanzar una media de 14,5 μ/l en sangre entre las mujeres de 55 a 62 años.

Objetivo 2. Conocer los niveles de plomo atendiendo a estado de menopausia.

Proseguimos con la media de concentración de plomo para mujeres que tienen menopausia frente a las que no.

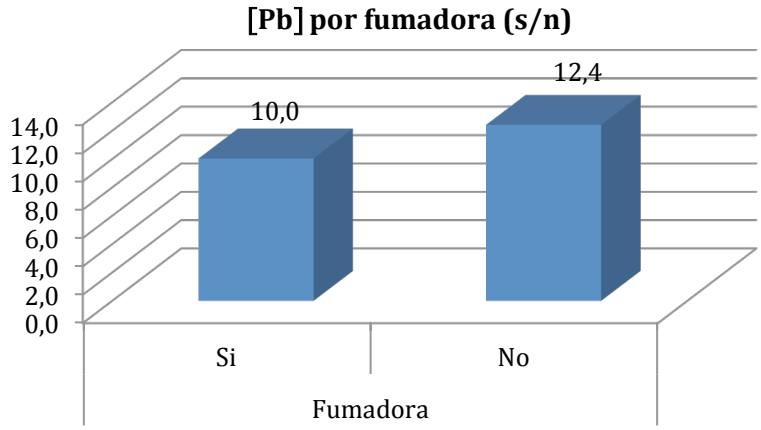
FIGURA 2: [Pb] respecto a la presencia de Menopausia.



Las mujeres con menopausia tienen en promedio mayor concentración de plomo que las mujeres que no la tienen. Posteriormente, analizaremos si estas diferencias son significativas y a su vez extrapolables a la población.

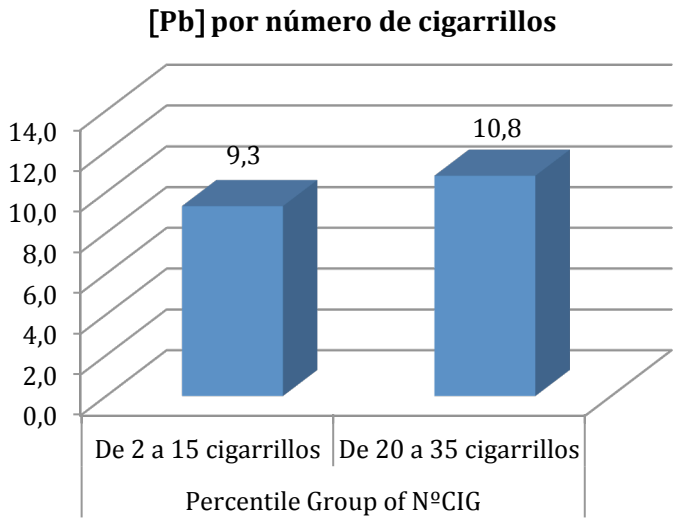
Objetivo 3. Conocer los niveles de plomo en la muestra atendiendo al hábito tabáquico, al número de cigarrillos diarios de las fumadoras, y al tipo de tabaco.

FIGURA 3.1: [Pb] respecto a si es fumador o no.



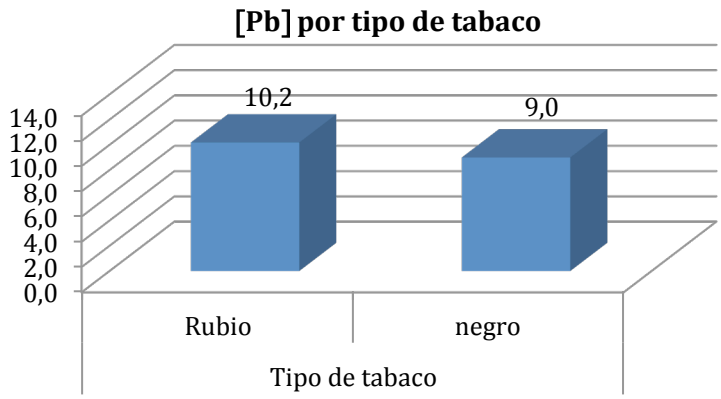
Las mujeres no fumadoras de nuestra muestra tienen en promedio mayor de concentración de plomo en sangre.

FIGURA 3.2: [Pb] respecto al número de cigarrillos.



Las que mayor media de concentración de plomo tienen son las mujeres que fuman más de 20 cigarrillos diarios, con una media de 10,8 microgramos/litro.

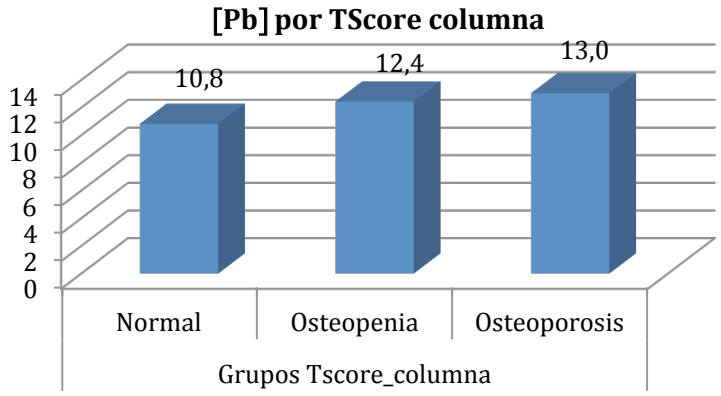
FIGURA 3.3: [Pb] respecto al tipo de tabaco del fumador.



Las mujeres fumadoras que fuman tabaco rubio tienen una mayor concentración de plomo que las que fuman tipo de tabaco negro.

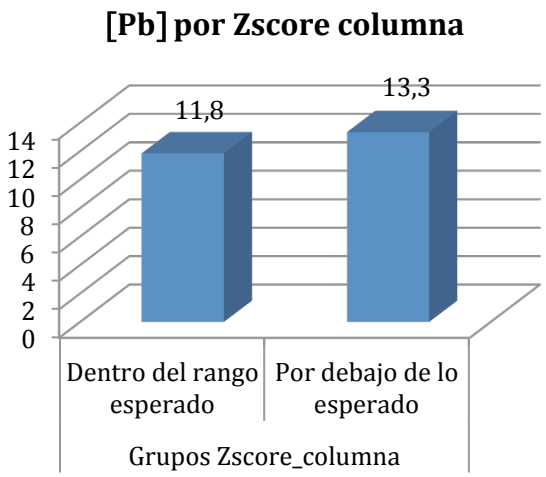
Objetivo 4. Conocer los niveles de plomo en la muestra en relación a los índices de T-score y Z-score de columna y fémur.

FIGURA 4.1: [Pb] respecto a distintos niveles de T Score Columna



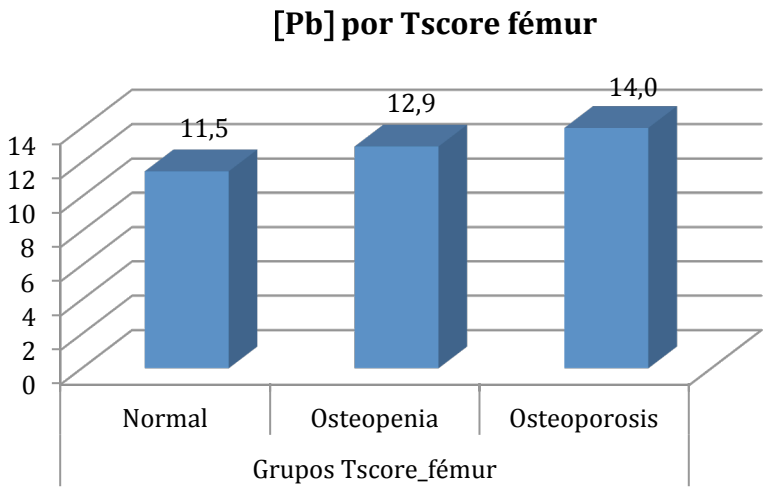
La concentración media de plomo es mayor en aquellas mujeres con mayor déficit mineral óseo en columna. Inicialmente se aprecia que a menor índice T-*score* mayor concentración de plomo.

FIGURA 4.2: [Pb] respecto a distintos niveles de Z-score Columna



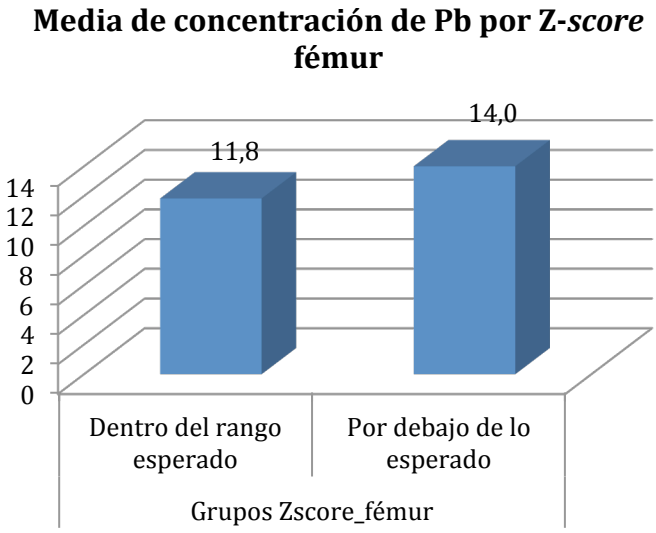
Vemos que los individuos con un Z-*score* por debajo de lo esperado (Z-*score* <= -2) tienen una media de concentración de plomo de 13,3 superior al grupo con niveles dentro del rango esperado (11,8).

FIGURA 4.3: [Pb] respecto a distintos niveles de T-score Fémur



A medida que aumenta el déficit mineral óseo en fémur también lo hace el promedio de concentración de plomo en sangre.

FIGURA 4.4: [Pb] respecto a distintos niveles de Z-score Fémur

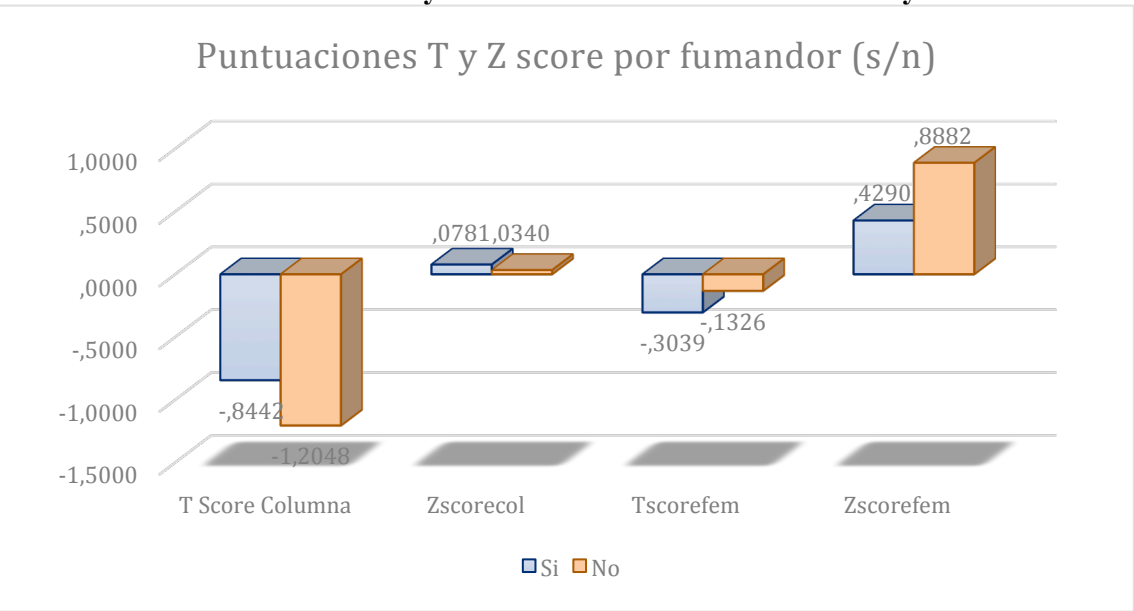


Vemos que los individuos con un Z-*score* en fémur por debajo de lo esperado (Z-*score* <= -2) tienen una media de concentración de plomo de 14,0 superior al grupo con niveles dentro del rango esperado (11,8).

Objetivo 5. Valorar si el hábito tabáquico influye en los índices de T-*score* y Z-*score*.

Para ver la relación de la densidad mineral ósea y el tabaco realizaremos la representación gráfica de la media en cada una de las variables de densitometría ósea.

Puntuaciones de T-*score* y Z-*score* entre fumadores y no fumadores



	FUMADOR	
	SI	NO
	Media	Media
T-*score* Columna	-0,8442	-1,2048
Z-*score* Columna	0,0781	0,0340
T-*score* Fémur	-0,3039	-0,1326
Z-*score* Fémur	0,4290	0,8882

Vemos que las puntuaciones T-*score* columna y fémur son mayores para las fumadoras, es decir, tienen en promedio mejor índice que las no fumadoras. Sucede lo mismo con el Z-*score* score columna. En cambio, esta relación es inversa en el Z-*score* fémur.

DIFERENCIAS DE LA [Pb] ENTRE DISTINTOS GRUPOS

Hemos visto en los gráficos que había diferencias entre los distintos grupos y los niveles de plumbemia. Vamos a comprobar si estas diferencias son significativas.

a. Diferencias entre T-*score* columna y menopausia

En el análisis descriptivo hemos visto como existía un gran impacto en la concentración de plomo entre las mujeres menopáusicas. Vamos a realizar un test para comprobar que realmente son diferencias significativas.

Estadísticos de grupo

Concentración de Pb		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Menopausia	si	54	13,83	4,192	,571
	no	86	10,65	3,937	,425

Prueba T de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Concentración de Pb	Se han asumido varianzas iguales	,089	,766	4,540	138	,000	3,182	,701	1,796	4,568
	No se han asumido varianzas iguales			4,475	107,414	,000	3,182	,711	1,772	4,592

La prueba t para muestras independientes para la diferencia de medias entre las mujeres con menopausia y las que no, es significativo a un nivel de confianza del 95% (p=0,000). Es decir, existen diferencias significativas en la media de concentración de plomo entre las mujeres que no tienen menopausia y las que sí, teniendo estás ultimas unos niveles mayores.

b. Diferencias entre T-*score* y Z-*score* columna con la [pb]

Para comprobar si existen diferencias significativas entre los distintos grupos, realizaremos el ANOVA de un factor para la [PB] entre los distintos niveles de T-*score* columna.

Diferencias respecto al T-*score* columna

Descriptivos

Concentración de Pb

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Normal		58	10,83	4,608	,605	9,62	12,04
Osteopenia		57	12,44	4,301	,570	11,30	13,58
Osteoporosis		25	13,04	3,048	,610	11,78	14,30
Total		140	11,88	4,312	,364	11,16	12,60
Modelo	Efectos fijos			4,245	,359	11,17	12,59
	Efectos aleatorios				,679	8,95	14,80

ANOVA de un factor

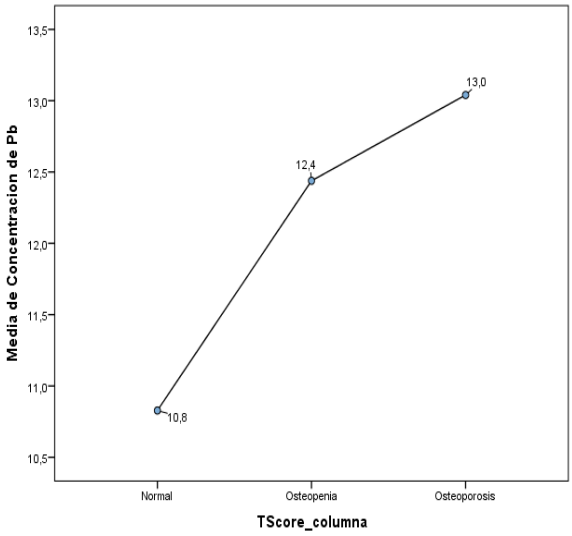
Concentración de Pb

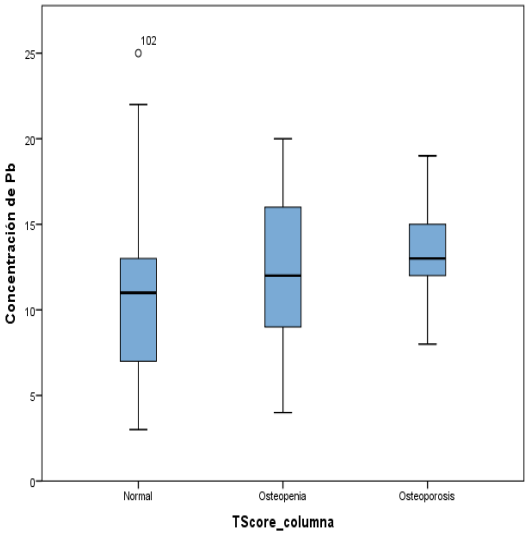
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	115,665	2	57,832	3,209	,043
Intra-grupos	2469,271	137	18,024		
Total	2584,936	139			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Concentración de Pb

(I) T-*score* columna			Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Games-Howell	Normal	Osteopenia	-1,611	,831	,133	-3,58	,36
		Osteoporosis	-2,212*	,859	,032	-4,27	-,15
	Osteopenia	Normal	1,611	,831	,133	-,36	3,58
		Osteoporosis	-,601	,834	,752	-2,60	1,40
	Osteoporosis	Normal	2,212*	,859	,032	,15	4,27
		Osteopenia	,601	,834	,752	-1,40	2,60





En primer lugar, presentamos la tabla de descriptivos para los tres grupos. En ella podemos ver el número de elementos en cada uno de ellos, la media de concentración de plomo y algunos estadísticos referente a esta.

En la segunda tabla, vemos los resultados de la prueba ANOVA, la cual sale significativa a un nivel del 5%. Esto nos indica que hay diferencias entre los distintos grupos de T-*score* columa en su media de concentración de plomo en sangre.

La tercera tabla, podemos ver entre que grupos existen esas diferencias significativas. Si nos fijamos en la columna Sig., observamos que solo existe diferencias entre el grupo de las mujeres normales y las que tienen osteoporosis.

En los gráficos, también podemos ver como aumenta el nivel medio de plomo a medida que disminuye la densidad mineral ósea.

Diferencias respecto al Z-*score* columna

Estadísticos de grupo

Z-score columna		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Concentración de Pb	Dentro del rango esperado	137	11,85	4,303	,368
	Por debajo de lo esperado	3	13,33	5,508	3,180

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Concentración de Pb	Se han asumido varianzas iguales	,047	,828	-,589	138	,557	-1,487	2,523	-6,475	3,502
	No se han asumido varianzas iguales			-,464	2,054	,687	-1,487	3,201	-14,919	11,946

No existen diferencias significativas entre el grupo de las mujeres con un nivel de Z-*score* columna dentro del rango esperando y las que están por debajo de lo esperado (P=0,557). Esto puede ser debido al bajo número de mujeres en este último grupo.

c. Diferencias entre T- *score* y Z-*score* femur con la [pb]

Diferencias respecto al T-*score* fémur

Descriptivos

Concentración de Pb

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Normal		102	11,47	4,483	,444	10,59	12,35
Osteopenia		36	12,92	3,714	,619	11,66	14,17
Osteoporosis		2	14,00	2,828	2,000	-11,41	39,41
Total		140	11,88	4,312	,364	11,16	12,60
Modelo	Efectos fijos			4,289	,362	11,16	12,60
	Efectos aleatorios				,654	9,06	14,69

ANOVA de un factor

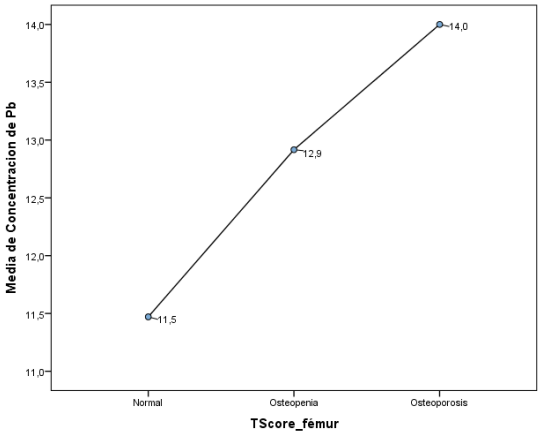
Concentración de Pb

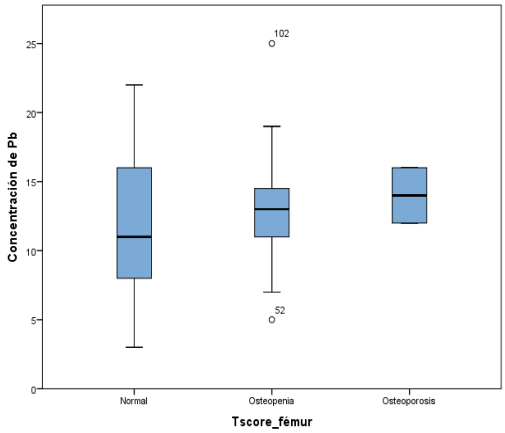
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	64,774	2	32,387	1,761	,176
Intra-grupos	2520,162	137	18,395		
Total	2584,936	139			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Concentración de Pb

(I) T-*score* fémur			Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Games-Howell	Normal	Osteopenia	-1,446	,762	,146	-3,27	,38
		Osteoporosis	-2,529	2,049	,601	-33,66	28,60
	Osteopenia	Normal	1,446	,762	,146	-,38	3,27
		Osteoporosis	-1,083	2,094	,876	-27,56	25,40
	Osteoporosis	Normal	2,529	2,049	,601	-28,60	33,66
		Osteopenia	1,083	2,094	,876	-25,40	27,56





El valor de p=0,176 en la prueba ANOVA de un factor (tabla 2), luego no hay evidencias suficientes para asumir que existen diferencias en la concentración de plomo en sangre respecto a los grupos de T-*score* Fémur. Este resultado también puede estar influenciado por el número tan pequeño de personas en el grupo de Osteoporosis.

Diferencias respecto al Z-*score* fémur

Estadísticos de grupo

Z-score fémur		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Concentración de Pb	Dentro del rango esperado	137	11,83	4,341	,371
	Por debajo de lo esperado	2	14,00	2,828	2,000

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Concentración de Pb	Se han asumido varianzas iguales	,679	,411	-,703	137	,484	-2,168	3,086	-8,269	3,934
	No se han asumido varianzas iguales			-1,066	1,070	,470	-2,168	2,034	-24,343	20,007

No existen diferencias significativas entre el grupo de las mujeres con un niel de Z-*score* fémur dentro del rango esperando y las que están por debajo de lo esperado (p=0,487). Esto puede ser debido al bajo número de mujeres en este último grupo.

RELACIÓN LINEAL ENTRE VARIABLES

Vamos a ver si existe una relación lineal entre las variables. Para ello utilizaremos la correlación de Pearson, la cual va de -1 a 1, siendo 0 que no existe relación lineal entre las variables y -1 o 1 que hay una relación lineal perfecta.

Correlaciones

		[Pb]	T-*score* col	Z-*score* col	T-*score* fem	Z-*score* fem	Edad
Concentración de Pb	Correlación de Pearson	1	-,225**	-,145	-,184*	-,029	,645**
	Sig. (bilateral)		,007	,088	,029	,737	,000
	N	140	140	140	140	139	140
T-*score* col	Correlación de Pearson	-,225**	1	,939**	,708**	,655**	-,232**
	Sig. (bilateral)	,007		,000	,000	,000	,006
	N	140	140	140	140	139	140
Z-*score* col	Correlación de Pearson	-,145	,939**	1	,664**	,655**	-,049
	Sig. (bilateral)	,088	,000		,000	,000	,564
	N	140	140	140	140	139	140
T-*score* fem	Correlación de Pearson	-,184*	,708**	,664**	1	,969**	-,139
	Sig. (bilateral)	,029	,000	,000		,000	,101
	N	140	140	140	140	139	140
Z-*score* fe	Correlación de Pearson	-,029	,655**	,655**	,969**	1	,096
	Sig. (bilateral)	,737	,000	,000	,000		,261
	N	139	139	139	139	139	139
Edad en el momento del estudio	Correlación de Pearson	**,645****	-,232**	-,049	-,139	,096	1
	Sig. (bilateral)	,000	,006	,564	,101	,261	
	N	140	140	140	140	139	140

**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*. La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Vemos que la concentración de plomo tiene una correlación positiva más o menos alta con la edad (0,645), lo cual nos indica **que a mayor edad mayor [Pb]**

Con las variables T-*score* y Z-*score* la correlación no supera ni el 0,25, lo cual nos indica que **no hay una relación lineal** entre ellas con la concentración de plomo.
También podemos ver que las variables T-*score* y Z-*score* están altamente correladas entre ellas, sobre todo entre las variables medidas en la misma localización anatómica.

MODELO DE REGRESIÓN LINEAL PARA PREDECIR LA [Pb] MEDIANTE TSCORE, ZSCORE Y LA EDAD.

Para predecir la concentración de plomo en sangre de las mujeres emplearemos la edad, y las variables de T-*score* y Z-*score*.

Para la elección de las variables que aportan o no información al modelo, utilizaremos el método de pasos sucesivos. Este método es el mejor ya que va recalculando los estadísticos a medida que se incluye una variable en el modelo.

Tabla 1: ANOVA[a]

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1072,347	1	1072,347	97,418	,000[b]
	Residual	1508,056	137	11,008		
	Total	2580,403	138			

a. Variable dependiente: Concentración de Pb
b. Variables predictoras: (Constante), Edad en el momento del estudio

Tabla 2: Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,645[a]	,416	,411	3,318

a. Variables predictoras: (Constante), Edad en el momento del estudio

(*Tabla 1 y 2*) El modelo es significativo (p=0,000), pero solo explica el 41,1% de la variabilidad de la concentración de plomo. Luego tampoco es un modelo adecuado para predecir el nivel de plomo en sangre de las mujeres con exactitud solamente con la edad.

Tabla 3: Coeficiente

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-23,987	3,643		-6,584	,000
	Edad en el momento del estudio	,678	,069	,645	9,870	,000

a. Variable dependiente: Concentración de Pb

Tabla 4: Variables excluidas[a]

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	T-*score* columna	-,081[b]	-1,204	,231	-,103	,946
	Z-*score* columna	-,114[b]	-1,759	,081	-,149	,998
	T-*score* fémur	-,094[b]	-1,437	,153	-,122	,981
	Z-*score* fémur	-,091[b]	-1,398	,164	-,119	,991

a. Variable dependiente: Concentración de Pb
b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Edad en el momento del estudio

(*Tabla 3 y 4*) Vemos que en el modelo resultante la única variable que da información de la concentración de plomo es la Edad (p=0,000), siendo las variables de Z-*score* y T-*score* no significativas (p>0,05).

7. DISCUSIÓN

El plomo es un metal pesado no esencial caracterizado por ocasionar efectos tóxicos en el organismo. Se encuentra de forma natural en la corteza terrestre en alrededor de 15 a 20mg/kg. Está presente en todas partes del medio ambiente, como por ejemplo en el aire, en las plantas y animales de uso alimentario, en el agua de la bebida, en los ríos, océanos y lagos, en el suelo, etc. Los niveles de plomo en el medio ambiente se han incrementado en los últimos 3 siglos, como resultado de la actividad humana.

El agua de mar contiene entre 0.003 y 0.20 mg/l de plomo, y esto contribuye a la contaminación de los peces que habitan en ella.

El suelo de terrenos no cultivados presenta niveles de 8 a 20mg Pb/kg mientras que en terrenos cultivados puede llegar ha 350mg/Kg, incrementándose aún más si es cercano a fuentes estacionarias.

Los niveles de plomo en aire en áreas rurales son del orden de 0.1 $\mu g/m^3$, sin embargo dependiendo del grado de contaminación, en zonas urbanas varían entre 1 y 3 $\mu g/m^3$, o incluso superiores.

La exposición humana es común, resultado de los diversos usos de este metal debido a sus propiedades excepcionales. El mayor índice de exposición humana al plomo surgió de su uso como aditivo en la gasolina. Gracias a la prohibición del uso de gasolina con plomo, las emisiones de plomo a la atmósfera se han reducido significativamente. Según la

EPA, las emisiones atmosféricas de plomo disminuyó 93% durante el periodo de 21 años de 1982 a 2002. El descenso constatado actualmente en las plumbemias parece que está directamente relacionado con la disminución del plomo ambiental, siendo el factor principal de ello el uso de la gasolina sin plomo ya que se considera que por cada $\mu g/m^3$ de plomo en el aire aumenta 1 $\mu g/m^3$ la plumbemia[1].

El reconocimiento de la gran cantidad de individuos expuestos y afectados por el plomo fue una de las señales más importantes que dieron lugar a la creación de una conciencia ecologista en los países industrializados en la década de los años 40 y que apenas hoy cobra fuerza en los países en vías de desarrollo. En la década de los años 50 surgieron las primeras normas para el control de la contaminación y la exposición al plomo, en las que se estableció como el nivel máximo permisivo de plomo en sangre los valores entre 40 y 50 $\mu g/dl$, estas normas son ahora más estrictas, de manera que el límite ha venido disminuyendo conforme avanza el conocimiento de la toxicología del plomo, hasta llegar a un valor de 10 $\mu g/dl$ sin causar daño aparente en niños.

Si bien es cierto que actualmente las intoxicaciones agudas o subyugadas no son tan comunes, ni tan intensas como las de la década de los años 60, la condición subclínica de la intoxicación crónica con plomo ha ganado terreno. Esta condición tiene características de un síndrome no patognomónico. Es por esto, quizás, que no puede ser diagnosticada, es confundida con muchos otros padecimientos y no se le ha conferido la importancia que realmente tiene.

El Plomo es un tóxico cuya presencia en el organismo humano no está justificada, ya que no ejerce ni regula ninguna función biológica como oligoelemento esencial, al contrario, es un tóxico sistémico cuya patología afecta a muchos órganos y sistemas.

La absorción del plomo depende del estado de salud, nutrición y edad de la persona.

El riesgo de intoxicación por este elemento no sólo afecta a la población laboralmente expuesta, sino que también puede implicar a la población general cuya principal fuente de exposición es la ambiental.

El plomo puede penetrar en el organismo por tres vías: respiratoria, digestiva y cutánea, siendo ésta última de escasa entidad.

El plomo circula en un 95-99% transportado por los hematíes, unido a la Hb y otros compuestos. Se distribuye desigualmente en los tejidos; cerca del 10% del plomo es almacenado en los tejidos blandos, conteniendo el tejido óseo el restante 90%.

Si las concentraciones en sangre son elevadas, el almacenamiento de plomo en los huesos se ve favorecido, pudiendo acumularse un 94% del Pb absorbido. La sangre transfiere lentamente el plomo a los huesos donde se fija siguiendo un metabolismo paralelo al del calcio.

El estudio de los niveles de Plomo en el organismo, de la población general, puede valorarse en gran cantidad de tejidos biológicos, hueso, cabello, sangre, orina, etc... Para este estudio nos hemos centrado en la valoración de la plumbemia, es decir, de los niveles

de Plomo en sangre , ya que revisada la bibliografía existente hemos encontrado que ésta determinación es la medida más precisa y utilizada para determinar la exposición reciente del ser humano al Plomo, Si además la obtención y el estudio de las muestras puede hacerse mediante unas técnicas; venoclisis, Espectrofotometría de Absorción Atómica, sencillas y económicas, se facilita el proceso.

La técnica de Espectrofotometría con horno de Grafito permite la cuantificación de Plomo en sangre total. Es una técnica que gracias a la automatización de los aparatos existentes en la actualidad, se ha vuelto sencilla y de reducido coste; facilitándonos una información bastante exacta de la concentración del metal en estudio en este caso del Plomo.

NIVELES DE [Pb] EN SANGRE

Se estima que la concentración natural – esto es, preindustrial – de plomo en la sangre del ser humano ha sido de aproximadamente 0,016μg/dl, lo que representa un nivel 50–200 veces inferior a los más bajos registrados hasta ahora, concretamente en habitantes de regiones remotas de los hemisferios austral y boreal (0,78 μg/dl y 3,20 μg/dl, respectivamente), y unas 625 veces inferior al límite actual de alarma, 10μg/dl, propuesto para los niños por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los EEUU.

Para determinar los niveles de Plomo en sangre en las 140 mujeres, hemos sometido a estudio las muestras de sangre total mediante la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica en horno de Grafito.

Hemos hallado que la concentración media de Plomo en sangre total en el grupo de mujeres estudiadas fue de X=11.88 μg/l. Estos datos difieren de los obtenidos por otros estudios. En un trabajo hecho en la Comunidad de Madrid en el año 2000[10], sobre una muestra de 189 sujetos de ambos sexos con edad especificada, se midió la tasa de plumbemia mediante la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica. Resultó que la mediana de plomo en sangre en adultos fue en torno a 30 μg/l, y en menores de 18 años de 14,5 μg /l. La tasa en adultos es superior a la de nuestro estudio.

En otro estudio posterior de 2008[9] donde se estudiaron 252 sujetos de población laboral 4 centros hospitalarios de distintas ciudades españolas, se encontró que la mediana de la concentración global de plomo en sangre fue de 20 μg /l, también superior a la cifra encontrada en este estudio.

La retirada del plomo en la gasolina ha supuesto un importante descenso de las concentraciones de plomo en la población general. En Estados Unidos los resultados obtenidos en el estudio NHANES II realizado en adultos entre 1976 y 1980 muestran una media geométrica de plomo de 130 μg/l. Sin embargo, en el estudio NHANES III[44] realizado entre 1988 y 1994 se observó que la concentración de plomo en sangre descendió

a 28μg/l, como se ha referido en el estudio, y ha seguido descendiendo a 16,4 μg/l en el estudio llevado a cabo entre los años 1999 y 2002[18].

La disminución de las concentraciones de plomo en el aire es bien clara entre 1991 y 1999, tras la promulgación del Real Decreto de 1988 que limitaba a 0,15 g/l los valores máximos de este metal en la gasolina a partir de 1991.

A su vez, con el nuevo Real Decreto de 1999 el límite máximo permitido de plomo en la gasolina se reducía a 0,005 g/l. Esto se tradujo en una disminución del 63 % de los niveles de plomo en el aire entre 1992 y 2001, año en el que se prohibió definitivamente la venta de gasolina con plomo en España (Real Decreto 785/2001)[19].

Así, ciudades como Madrid, por ejemplo, pasaron de concentraciones atmosféricas de plomo que rozaban los 0,6 $\mu g/m^3$ en 1990 a niveles muy inferiores a los 0,1 en 2010.

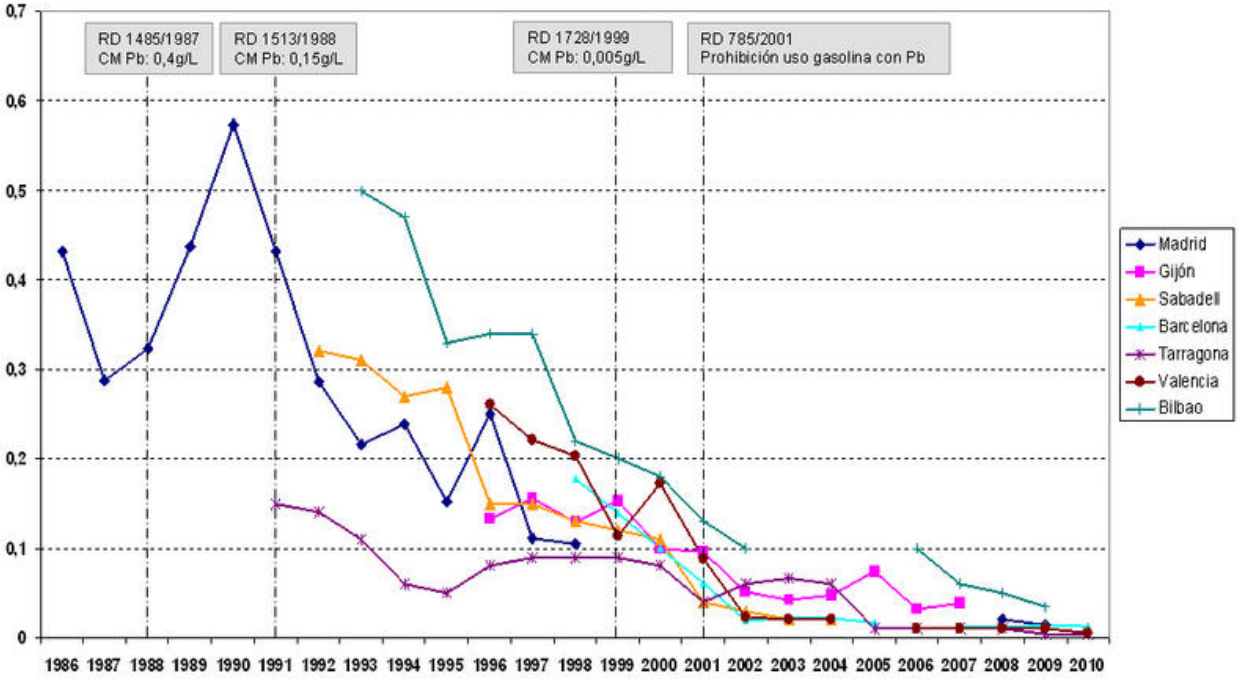


Figura 1. Evolución de las concentraciones de plomo (µg/m3) en el aire en diferentes ciudades españolas, desde 1986 hasta 2010, y Reales Decretos que han regulado los valores máximos de plomo en la gasolina.
RD: Real Decreto; CM: cantidad máxima de plomo en la gasolina.
En los años 2003-2004 hubo un cambio en la matriz de medición del plomo atmosférico, pasando de partículas en suspensión totales (PST) a partículas con diámetro inferior a 10 micras (PM10). La información sobre las concentraciones de plomo en el aire en Madrid, Sabadell, Barcelona, Tarragona, Valencia y Bilbao fue facilitada por el Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. La información sobre las concentraciones de plomo en el aire en la ciudad de Gijón fue facilitada por la Consejería de Medio Ambiente, Ordenación del Territorio e Infraestructuras.

NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: EDAD

Tal y como se ha indicado anteriormente, una de las causas más frecuentes de la movilización del plomo desde el reservorio óseo hasta el compartimento sanguíneo es la descalcificación, bien sea ésta de origen fisiológico tal y como ocurre en la menopausia y

en la senectud[48,49] o bien, cuando es de origen patológico como por ejemplo, la descalcificación presente en los cuadros de hiperparatiroidismo.

Si nos centramos en los procesos de descalcificación presentes en la senectud es lógico suponer que según el individuo presente una mayor edad, deberá presentar también una mayor concentración de Plomo en sangre como consecuencia de la movilización del mismo desde los huesos que se están descalcificando hacia el compartimento sanguíneo.

En la mayoría de los trabajos revisados [9,10,84] se han observado que los niños y adolescentes presentan por término medio valores de plumbemia inferiores a los observados en adultos (>30años).

En este trabajo, se ha observado una relación entre la edad y los niveles de plumbemia, llegando a alcanzar una media de 14,5 μ/l en sangre entre las mujeres de 55 a 62 años. En la relación lineal entre variables, vemos que la concentración de plomo tiene una correlación positiva con la edad, lo cual nos indica que a mayor edad mayor concentración de plomo.

NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: MENOPAUSIA

Los análisis químicos han revelado que, en los adultos, cerca de 95% del plomo en el cuerpo se almacena en los huesos; en los niños la cifra se aproxima al 70%[3] El hueso es un

tejido vivo, dinámico, y su proceso de formación y resorción sigue exactamente la activa fisiología del calcio y está controlado por diferentes factores metabólicos y hormonales. El plomo plasmático está influido por los niveles de plomo en hueso, que pueden ser una fuente significativa de plomo plasmático, especialmente en las situaciones en las cuales la movilización se incrementa, como en los estados fisiológicos o patológicos que promueven la resorción ósea, como en el caso de la menopausia.

En este estudio las mujeres con menopausia presentan mayor concentración de plomo que las mujeres que no la tienen (13.8 μg /l frente a 10.7 μg/l) existiendo diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados coinciden con los observados en otros estudios[81,88]. En el estudio realizado en 2013 bajo en programa NHANES[81] donde se comparó 2158 mujeres premenopaúsicas frente a 1063 mujeres postmenopaúsicas se concluyó que los niveles de plomo en sangre eran mayores en las segundas.

NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: TABAQUISMO

De las 140 mujeres estudiadas, 31 de ellas (22%) son fumadoras. En este grupo, se obtuvo una [Pb] media en sangre total de X=10 μg/litro ligeramente inferior a la concentración de Plomo obtenida en el grupo de no fumadoras, X=12.4 μg/litro. Esto difiere de lo esperado y de lo observado en otros estudios, posiblemente por el tamaño de muestra fumadora.

Tampoco se ha encontrado una relación dependiente entre el numero de cigarrillos consumidos y los niveles de plumbemia. Sin embargo, las que mayor media de concentración de plomo tienen son las mujeres que fuman más de 20 cigarrillos diarios, con una media de 10,8 μg/l.

El plomo es un componente del tabaco y el humo del tabaco. En un estudio donde se examinó la relación entre los niveles de tabaquismo y de plomo en sangre en una muestra nacionalmente representativa de 16,458 estadounidenses adultos, mayores de 17 años, que participó en el programa NHANES III (1988-1994) se obtuvo unos niveles medios de plomo en la sangre para los no fumadores, fumadores pasivos, y fumadores de 18 μg/l, 21 μg/l y 23 μg/l respectivamente. Los niveles medios de plomo en sangre eran 30% más altos (95% IC = 24% -36%) en adultos con niveles altos de nicotina que en los que tenían nicotina indetectable. En este caso tabaquismo activo y pasivo se asoció con aumento de los niveles de plomo en sangre en adultos [96].

En otro estudio de Estados Unidos de 2014[92], donde se evaluaron las tendencias en los niveles de plomo en sangre de jóvenes y adultos en relación a la exposición al humo del tabaco se concluyó que existía una relación lineal entre la exposición al humo y los niveles de plomo en sangre, y que la exposición al humo en fumadores pasivos contribuye a unos niveles de plomo en la sangre mayores que en los fumadores.

En este trabajo no se evidencia esta asociación posiblemente debido a las características de la muestra de fumadoras, ya que suponen un porcentaje muy inferior con respecto al otro grupo, y puede dar lugar a infraestimaciones de las concentraciones de plomo en sangre en relación al hábito tabáquico.

El humo del tabaco es una fuente de exposición a miles de productos químicos tóxicos, incluyendo el plomo. Se sabe que el tabaquismo esta relacionado a Enfermedades Pulmonares y Cardiovasculares y a Múltiples Cánceres (Piel, Lengua, Laringe, Esófago, Pulmón, Vejiga, etc.), pero apenas se sabe sobre el efecto nocivo que el Tabaquismo tiene en los huesos y articulaciones.

El tabaquismo afecta los huesos mediante efectos que producen su debilitamiento y disminución de masa ósea, conduciendo a la osteoporosis por:

- La acción antiestrogénica de la nicotina, que aumenta la eliminación de los estrógenos, disminuyendo su nivel en sangre y adelantando la llegada de la menopausia. Al disminuir los estrógenos disminuye la formación (osteoblastos) y aumenta la destrucción ósea (osteoclastos), sumando el efecto sobre el metabolismo de los minerales calcio y magnesio que aumentan su eliminación.
- La inhibición de los osteoblastos que parece ser un efecto directo de la nicotina.

Algunos estudios [93,94,95] han observado una asociación entre los niveles de Plomo en sangre, masa ósea y hábito tabáquico; consideramos que la acción del tabaco sobre los

niveles de Plomo en sangre sería secundaria, a la acción de la nicotina sobre la densidad mineral del hueso.

Los mecanismos hormonales antes comentados ocasionan, una movilización del calcio desde la matriz ósea a la sangre y, por tanto del Plomo presente en la misma. lo que contribuiría a que los sujetos fumadores tuvieran una menor capacidad de reserva de Plomo en los huesos, trayendo como consecuencia un aumento del nivel del mismo en sangre, superior al presentado por los no fumadores.

NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: TIPO DE TABACO

El tabaco es un producto de la agricultura originario de América y procesado a partir de las hojas de *Nicotiana tabacum*. Se consume de varias formas, siendo la principal por combustión produciendo humo. Contiene nicotina, que es un alcaloide que se al quemarse el tabaco pasa al humo y el fumador que lo inhala, y tiene capacidad adictiva.

Según el tipo de mezcla de tabacos que componen los cigarrillos estos se clasifican básicamente en dos grupos:

1.-Cigarrillos de tabaco rubio

2.-Cigarrillos de tabaco negro.

Los tabacos rubios son curados en atmósfera artificial durante un periodo de 5-7 días y poseen un alto contenido en nicotina y alquitrán.

Los Tabacos negros son curados al aire, secándose sin recurrir al calor artificial, durante un periodo de 5-8 semanas. Este proceso conlleva que presenten un menor nivel de nicotina y alquitranes que los "Tabacos rubios".

En condiciones normales prácticamente el 60% de la nicotina desaparece durante el curado, por ello los tabacos con un mayor tiempo de curación (negros) presentaran un menor nivel de nicotina y alquitranes que los curados en atmósfera artificial menos tiempo (rubios). El fumador de cigarrillos negros, presenta en términos generales mayor absorción de nicotina que el fumador de "Tabaco rubio" ya que este último solo la absorbe a nivel de los pulmones, mucosa esofágica, gástrica y entérica; en cambio los primeros también a nivel oral con lo que alcanzan niveles de absorción superiores que los segundos.

En nuestro trabajo nos hemos planteado valorar si las distintas características físico-químicas de los tabacos rubios y negros podían afectar o no a los niveles de Plomo en sangre que presentasen los consumidores de dichos tipos de tabacos.

En este estudio, de las 31 mujeres fumadoras, 27 fuman "Tabaco rubio" y 4 "Tabaco negro". El primer grupo presenta mayor concentración de plomo (10.2μg/l) que el segundo (9μg/l). Profundizando en los datos de la muestra, se trata de un número muy

escaso de fumadoras. No se han encontrado estudios sobre los niveles de plomo en relación al tipo de tabaco, lo cual podría ser una nueva línea de investigación.

NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: DENSITOMETRÍA ÓSEA

La osteoporosis es una enfermedad metabólica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. El ciclo de remodelación ósea es un proceso normal por el cual el hueso se repara y renueva continuamente. Cuando la formación de hueso se suprime o se aumenta la resorción ósea, habrá un desequilibrio entre estos dos procesos en la remodelación ósea y se desarrolla la osteoporosis. El hueso es un tejido metabólicamente activo. Además de los efectos de la fisiopatología y la genética, hay muchos otros factores que pueden ser responsables de la aparición de la osteoporosis, tales como el medio ambiente, la profesión, y la dieta. La osteoporosis es cada vez más común en todo el mundo debido al envejecimiento de la población y los cambios en el estilos de vida. El plomo es un factor de riesgo potencial para la osteoporosis debido al papel que juega el hueso en la toxicocinética del plomo. El plomo se almacena en hueso y sigue la fisiología general del metabolismo del calcio.

El objetivo principal de nuestro estudio fue la detección de efectos óseos inducidos por el plomo. Muchos estudios han demostrado asociación entre los niveles altos de plumbemia y la disminución de DMO[78,81,82,83,84,85,87,88].

En este estudio se ha observado que a mayor concentración de plomo menor índice de T y Z -*score* tanto para columna como para fémur, por tanto peor índice de densidad mineral ósea. Se analizó también el grado de significación de estas diferencias:

- T-*score* columna - [Pb]. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos niveles de T score columna y la concentración media de plomo en sangre.
- Z-*score* columna - [Pb]. No existe diferencias significativas, posiblemente debido al escaso número de mujeres en el grupo de Z-*score* columna por debajo del rango esperado.
- T-*score* fémur - [Pb]. No hay diferencias significativas.
- Z-*score* fémur - [Pb] . No hay diferencias significativas.

Los datos referentes al nivel de significación de T-*score* columna con los niveles de plomo apoya la teoría del efecto perjudicial del plomo en la densidad mineral ósea. Los otros índices no presentan diferencias estadísticamente significativas probablemente debido al número escaso de mujeres en los grupos mencionados.

8. CONCLUSIONES

De este estudio descriptivo sobre las mujeres pre y posmenopaúsicas no laboralmente expuestas, pertenecientes al área sanitaria de Villaverde y Usera en Madrid, donde se determinaron los niveles de Plomo en Sangre total durante los años 2012 y 2013, se extraen las siguientes conclusiones:

1. El plomo, a pesar de no ejercer ni regular ninguna función biológica como oligoelemento esencial, se encuentra de forma constante en la sangre de la población femenina pre y posmenopaúsica.

2. En las mujeres estudiadas hemos obtenido una concentración media de Plomo en sangre total [Pb] de X=11.88+/-4.31*u*g/l. Muy inferior a lo observado en estudios de años anteriores, posiblemente debido a las medidas de reducción de plomo en el medio ambiente de los últimos años.

3. La concentración media de plomo en sangre guarda una correlación estadísticamente significativa con la edad, a mayor edad mayor concentración de plomo. En nuestra muestra, el grupo de mayor edad (55 a 62 años) presentó las cifras mas altas de plumbemia (14.5 μg/dl)

4. Los niveles de plumbemia son mayores en las mujeres con menopausia, que en las que no la tienen, existiendo diferencias estadísticamente significativas. Esto se debe a la movilización de los depósitos de plomo del hueso a sangre, que se produce en ese periodo.

5. En relación al tabaco, no se ha encontrado asociación entre el hábito tabáquico y los niveles de plomo en sangre, esto es debido principalmente al escaso número de mujeres fumadoras de la muestra. Sin embargo si se encuentran mayores niveles de plumbemia en aquellas mujeres que fuman más de 20 cigarrillos diarios, lo cual no descarta la posible influencia del tabaco en los niveles de plomo en sangre.

6. Las concentraciones altas de plomo en sangre se asocian a mayor déficit mineral óseo. Este estudio demuestra de forma estadísticamente significativa que a mayor nivel de concentración de plomo en sangre peor índice de T-*score* columna.

7. En relación a los otros índices densitométricos T-*score* fémur y Z-*score* columna y fémur se ha visto valores más bajos cuanto mayor es la concentración de plomo sanguíneo, sin embargo en este caso la asociación no es estadísticamente significativa.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Agency of Toxic Substances and Disease Registry. Case studies in environmental medicine. Lead toxicity. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, GA: The Agency; 2007.
2. Exposure to lead: A major public health concern. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (http://www.who.int/ipcs/features/lead..pdf)
3. Robles-Osorio, María; Sabath, Ernesto. Breve historia de la intoxicación por plomo: de la cultura egipcia al Renacimiento. Rev. Invest Clin, 2014;66(1)88-91.
4. Budd P, Montgomery J, Cox A, Krause P, Barreiro B, Thomas RG. The distribution of lead within ancient and modern human teeth: implications for long-term and historical exposure monitoring. Sci Total Environ. 1998;220:121-36.
5. Flegal AR, Smith DR. Lead levels in preindustrial humans. New England Journal of Medicine. 1992;326:1293-1294.
6. Riva MA, Lafranconi A, D'Orso I. Lead Poisoning: Historical aspects of a paradigmatic "Occupational and Environmental Disease". Int J Environ Res Public Health. 2011; 8: 2593-628.
7. Tong Shilu, Schirnding Yasmin E. von, Prapamontol Tippawan. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. Bulletin of the World Health Organization. 2000;78(9):1068-1077.
8. Doadrio Villarejo, Antonio L. "Ecotoxicología y acción toxicológica del plomo." Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2006;72(3): 409-422.
9. Montserrat González-Estecha et al. Determinación de plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición. Estudio PESA, 2008. Rev Lab Clin. 2009;2(3):115–123

10. González-Revaldería J, De Paula M, Pascual T, Astray G, Pérez A, Miravalles E. Concentración de plomo en sangre en un área sanitaria de la Comunidad de Madrid. Quim Clin. 2000;19:10-3.
11. Llop S, Porta M et al. "Estudio de la evolución de la exposición a plomo en la población infantil española en los últimos 20 años. ¿Un ejemplo no reconocido de salud en todas las políticas?". Gac Sanit. 2013;27:149-55.
12. Rubio, , C., Gutiérrez, , A.J., Martín, Izquierdo, R.E, Revert, , C., Lozano, , G., Hardisson, , A.. El plomo como contaminante alimentario. Revista de Toxicología. 2004;21:72-80.
13. European Food Safety Authority; Lead dietary exposure in the European population. EFSA Journal. 2012; 10(7):2831.
14. Bocca, Beatrice, et al. Toxic metals contained in cosmetics: a status report. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2014; 68 (3): 447-467.
15. Liu, Sa, SKatharine Hammond, and Ann Rojas-Cheatham. Concentrations and potential health risks of metals in lip products. Environmental health perspectives 2013; 121(6): 705-710.
16. Hepp, Nancy M. Determination of total lead in 400 lipsticks on the US market using a validated microwave-assisted digestion, inductively coupled plasma-mass spectrometric method. Journal of cosmetic science. 2011; 63(3): 159-176.
17. Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, et al. Recommendations for Medical Management of Adult Lead Exposure. Environmental Health Perspectives. 2007;115(3):463-471.
18. Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States. Arch Intern Med. 2005;165:2155-61.

19. Real Decreto 785/2001, de 6 de julio, por el que se adelanta la prohibición de comercialización de las gasolinas con plomo y se establecen las especificaciones de las gasolinas que sustituirán a aquellas. Boletín Oficial del Estado, N.o 162 (Jul. 7, 2001).
20. Orden del Ministerio de Relaciones con las Cortes y de la Secretaria del Gobierno de 11 de diciembre de 1990 por la que se actualiza el Anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercializacion y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. Boletin Oficial del Estado, N.o 299 (Dic. 14, 1990).
21. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. J Clin Invest. 1976;58:260-70.
22. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies. Science. 1973;182(113):725–727.
23. Hu H, Shih R, Rothenberg S, Schwartz BS. The Epidemiology of Lead Toxicity in Adults: Measuring Dose and Consideration of Other Methodologic Issues. Environmental Health Perspectives. 2007;115(3):455-462.
24. Flora, G., Gupta, D., & Tiwari, A. Toxicity of lead: a review with recent updates. Interdisciplinary toxicology. 2012;5(2):47-58.
25. Wakefield J: The lead effect? Environ Health Perspect. 2002;110(10):574-580.
26. Ladrón de Guevara J, Moya Pueyo V. Toxicología Médica: Clínica y Laboral Ed. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid, 1995
27. Matte, Thomas D. Efectos del plomo en la salud de la niñez. salud pública de México. 2003;45:220-224.
28. Ramírez, A. V. El cuadro clínico de la intoxicación ocupacional por plomo. An Fac Med Lima. 2005;66(1):57-70.

29. Ferrer, A. Intoxicación por metales. Anales Sis San de Navarra; 2003:26:141-153.
30. Valdivia MM. Intoxicación por plomo. Rev Soc Per Med Inter. 2005;18(1):22-7.
31. Poma, P. A. Intoxicación por plomo en humanos. Anales de la Facultad de Medicina. University of Illinois. Chicago. 2008;69(2):120-126).
32. Organización Mundial de la Salud (OMS). Intoxicación por plomo y salud. ND N° 379, agosto 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/es/
33. Nava-Ruíz, C., & Méndez-Armenta, M. Efectos neurotóxicos de metales pesados (cadmio, plomo, arsénico y talio). Arch Neurocien (Mex). 2011;16(3):140-47.
34. Garza, A., Chávez, H., Vega, R., & Soto, E. Mecanismos celulares y moleculares de la neurotoxicidad por plomo. Salud Mental. 2005;28(2):48-58.
35. Lidsky Ti, Schneider Js: Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain, 2003;126:5-19.
36. Shih RA, Hu H, Weisskopf MG, Schwartz BS. Cumulative lead dose and cognitive function in adults: A review of studies that measured both blood lead and bone lead. Environ Health Perspect. 2007;115:483–92
37. Vaziri N. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;295:H454-65.
38. Doumouchtsis KK, Doumouchtsis SK, Doumouchtsis EK, Perrea DN. The effect of lead intoxication on endocrine functions. J Endocrinol Invest. 2009;32:175–183.
39. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. Kidney Int. 2006;70:2074-84.
40. Sabath E, Robles-Osorio ML. Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados. Nefrología (Madr.) 2012;32(3):279-286.

41. Southard, Emily B., et al. "Lead, calcium uptake, and related genetic variants in association with renal cell carcinoma risk in a cohort of male Finnish smokers." Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2012; 21(1):191-201
42. IARC, International Agency of Research on Cáncer. Inorganic and organic lead compounds. World Health Organization, Lyon France, 2006.
43. García-Lestón, Julia, et al. "Genotoxic effects of lead: an updated review." Environment International. 2010; 36(6):623-636.
44. Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. Environ Health Perspect 2006;114:1538–41.
45. National Toxicology Program, US Dept of Health and Human Services. 12th Report on Carcinogens, 2011. Lead and Lead Compounds(CAS No. 7439-92-1 (Lead)). Available at: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Lead.pdf
46. Silbergeld, E. K. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2003; 533(1):121-133.
47. Silbergeld E, Sauk J, Somerman M, Todd A, MacNeill F, Fowler B et al. Lead in bone: Storage site, exposure source and target organ. Neurotoxicology. 1993; 14(2-3): 225-236.
48. Sanín Luz Helena, González-Cossío Teresa, Romieu Isabelle, Hernández-Avila Mauricio. Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. Salud pública de México. 1998; 40:359-368
49. Rabinowitz MB. 1991. Toxicokinetics of bone lead. Environ Health Perspect 91:33-37.

50. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. Environ Health Perspect. 1991;91:17–32
51. Aufderheide AC, Wittmers L Jr. Selected aspects of the spatial distribution of lead in bone. Neurotoxicology. 1992;13: 809-19.
52. Ronis MJ, Aronson J, Gao GG, Hogue W, Skinner RA, Badger TM, et al. Skeletal effects of developmental lead exposure in rats. Toxicol Sci. 2001;62(2):321–329.
53. Conti MI, Bozzini C, Facorro GB, Lee CM, Mandalunis PM, Piehl LL, et al. Lead bone toxicity in growing rats exposed to chronic intermittent hypoxia. Bull Environ Contam Toxic. 2012;89:693-8.
54. Hu H, Rabinowitz M, Smith D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. Environ Health Perspect. 1998;106:1-8
55. Mustaqim, W. A., Firdaus, R. T., & Setiawan. Increased bone calcium dissociation in lead-exposed rats. Univ Med. 2012;31:151-8
56. Wilker E, Korrick S, Nie LH, Sparrow D, Vokonas P, Coull B, et al. Longitudinal changes in bone lead levels: the VA Normative Aging Study. J Occup Environ Med. 2011;53:850–855.
57. Sosa Henríquez, M., Gómez de Tejada Romero, MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. An Med Interna. Madrid. 2006; 23(4):151-2.
58. Sosa Henríquez, M., Díez Pérez, A. "Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. Revista Clínica Española. 2009; 209(1):3-9
59. Sosa Henríquez, M. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 5): S3-S
60. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. Curr Osteoporos Rep. 2004;2:97-100

61. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013; 8:137.
62. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. An Sist Sanit Navar. 2003; 26 (3): 7-17.
63. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(12):3318-3325.
64. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25:2359-2381.
65. Guía SEIOMM. 2014. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.
66. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
67. L. del Río. Interpretación de la densitometría ósea. Cetir Centre Mèdic. Barcelona. España. JANO; 2006. No.1.621
68. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al: International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone 2008;43:1115-1121
69. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. Scientific Review. JAMA 2002; 288: 1889-97.
70. Castel H, Bonneh DY, Sherf M, Liel Y: Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. Osteoporos Int. 2001; 12:559-564
71. Jódar E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. Rev osteoporos metab miner. 2010; 2(3): 12-21.
72. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. Trends Endocrinol Metab 2009;20:367-73.

73. Ioannidis, George, et al. "Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study." Canadian Medical Association Journal 2009;181(5):265-271.
74. Del Pino Montes J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010;2(s5):S8-S12.
75. Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, et al: Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms without BMD. Journal of Bone and Mineral Research. 2011; 26:2770-2777.
76. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al: The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. Osteoporosis International. 2006; 17:527-34,
77. Marshall D, Johnell O, Wedel H, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. 1996; BMJ 312:1254-9.
78. Lee, Byung-Kook; Kim, Yangho. Association between bone mineral density and blood lead level in menopausal women: analysis of 2008–2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. Environmental research. 2012;115:59-65.
79. Eum, K. D., Weisskopf, M. G., Nie, L. H., Hu, H., & Korrick, S. A. Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study Cohort. Environmental health perspectives. 2014;122(3),229.
80. Nash, D., Magder, L. S., Sherwin, R., Rubin, R. J., & Silbergeld, E. K. Bone Density-related Predictors of Blood Lead Level among Peri-and Postmenopausal Women in the United States The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. American journal of epidemiology. 2004;160(9):901-911.

81. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, Shenassa ED.. Menopause and lead body burden among US women aged 45–55, NHANES 1999-2010. Environmental Research. 2013;121:110–113.

82. Sun, Y., Sun, D., Zhou, Z., Zhu, G., Zhang, H., Chang, X., L & Jin, T. Osteoporosis in a Chinese population due to occupational exposure to lead. American journal of industrial medicine. 2008;51(6):436-442.

83. Akbal, A., Tutkun, E., & Yilmaz, H. Lead exposure is a risk for worsening bone mineral density in middle-aged male workers. The Aging Male. 2013;17(3):189-193.

84. Campbell JR, Auinger P.. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Environ Health Perspect. 2007;115:1018-1022.

85. Carmouche JJ, Puzas JE, Zhang X, Tiyapatanaputi P, Cory-Slechta DA, Gelein R, et al. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization and a decrease in osteoprogenitor frequency. Environ Health Perspect. 2005;113:749-755.

86. Korrick, S. A., Schwartz, J., Tsaih, S. W., Hunter, D. J., Aro, A., Rosner, B. & Hu, H. Correlates of bone and blood lead levels among middle-aged and elderly women. American journal of epidemiology. 2002;156(4):335-343.

87. Latorre FG, Hernández-Avila M, Orozco JT, Albores-Medina CA, Aro A, Palazuelos E, et al.. Relationship of blood and bone lead to menopause and bone mineral density among middle-age women in Mexico City. Environ Health Perspect. 2003;111:631–636.

88. Theppeang K, Glass TA, Bandeen-Roche K, Todd AC, Rohde CA, Links JM, Schwartz BS. Associations of bone mineral density and lead levels in blood, tibia,

and patella in urban-dwelling women. Environ Health Perspect. 2008 Jun;116(6):784-90

89. Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. Environ Health Perspect. 2005; 113:1669.
90. Hu, H., Rabinowitz, M., & Smith, D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. Environmental Health Perspectives. 1998; 106(1):1-8.
91. Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: Mobilization of lead from bone in postmenopausal women. Environ Res. 1988; 47:79-94.
92. Richter PA, Bishop EE, Wang J, Kaufmann R. Trends in Tobacco Smoke Exposure and Blood Lead Levels Among Youths and Adults in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. Preventing Chronic Disease. 2013;10:E213
93. Taylor, R., Roberts, A., & by Elizabeth, P. C. Tobacco and lead toxicity. Reported to The LEAD Group Inc., Australia. 2010. https://www.lead.org.au/Taylor_Tobacco_&_Lead_Toxicity_20101005.pdf
94. Kenneth D. Ward, Robert C. Klesges. A Meta-Analysis of the Effects of Cigarette Smoking on Bone Mineral Density. Calcified tissue international. 2001;68:259–270
95. Kanis, John A., et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporosis International. 2005;16 (2):155-162.
96. National Health and Nutrition Examination Survey Nicotine & Tobacco Research 2005 7(4):557-564 http://ntr.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/7/4/557

97. Mannino DM, Homa DM, Matte T, et al. Active and passive smoking and blood lead levels in U.S. adults: data from the Third National Health Examination Survey. Nicotine Tob Res. 2005;7(4):557-64.
98. Flanagan RJ et al. Fundamentals of analytical toxicology. John Wiley & Sons Ltd, 2008.
99. National Research Council, Committee on Measuring Lead in Critical Populations. Measuring lead exposure in infants, children, and other sensitive populations. Washington, DC, National Academy Press, 1993.
100. World Health Organization, et al. Brief guide to analytical methods for measuring lead in blood. 2011.
101. Analytical methods. En: Toxicological profile for lead. Atlanta, GA, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007
102. Jacinto Hernández, Christian. Solubilización de la ditizona y sus complejos de mercurio, plomo y cadmio en medio micelar y su aplicación en el análisis espectrofotométrico. REVCIUNI,Perú. 2006; 10 (1):23-27.
103. Lee CM, Terrizzi AR, Bozzini C, Piñeiro AE, Conti MI, Martínez MP. Chronic lead poisoning magnifies bone detrimental effects in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. Exp Toxicol Pathol. 2015.