

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

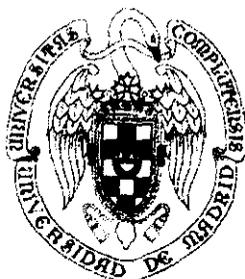


**ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PLUMBEMIA
EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**MARIA JOSE CIUDAD CABAÑAS
1998**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID FACULTAD DE MEDICINA



ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PLUMBEMIA EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID



* 5 3 0 9 8 5 0 9 4 1 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-375705-2

**TESIS PRESENTADA PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE DOCTOR
EN MEDICINA Y CIRUGIA POR MARIA JOSE CIUDAD CABAÑAS**

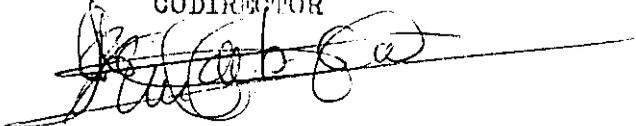
**DIRECTOR: PROF. DR. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND
CODIRECTOR: PROF. DR. JUAN DE DIOS CASAS SANCHEZ
MADRID 1998**

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D: CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, CATEDRATICO DE MEDICINA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA U.C.M.

CERTIFICA: Que el trabajo de Investigación titulado: "ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PLUMBEMIA EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID", está realizado íntegramente por Dña Mª JOSE CIUDAD CABAÑAS, bajo mi dirección y supervisión. Estoy conforme con los métodos y técnicas seguidos, así como con los resultados obtenidos. Se trata de un estudio que está bien estructurado sobre un tema de actualidad. Por lo que considero que reúne la calidad suficiente como para proceder a su matriculación y posterior lectura y defensa como Tesis Doctoral.

Vº Bº
EL TUTOR (2)
CODIRECTOR



Madrid 11-XII-98

Fdo.: J. CASAS SANCHEZ
(Fecha y firma)

DNI 24.170030

El Director de la Tesis

Madrid 11-XII-1998



Fdo.: C. PEREZAGUA CLAMAGIRAND
(Fecha y firma)

DNI 3691587

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

D. EDUARDO DIAZ-RUBIO, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por Dña. Mª JOSE CIUDAD CABAÑAS, titulado: "ESTUDIO DE LOS NIVELES DE PLUMBEMIA EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID", dirigido por los Profres. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND y D. J. CASAS SANCHEZ, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

14 DIC. 1998

El Director del Departamento



Fdo.: Eduardo Díaz Rubio
(Fecha y firma)

A mis padres

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi maestro el Prof. Dr. D. Carlos Perezagua Clamagirand, sin cuyo apoyo y dirección no hubiera sido posible mi desarrollo profesional ni la realización de esta Tesis. En la confianza de intentar ser una digna discípula de sus enseñanzas, deseo darle públicamente las gracias por considerarme merecedora de su amistad y apoyo. Gracias D. Carlos

Al Prof. Dr. D. Juan de Dios Casas Sánchez, sin cuya ayuda y orientación este trabajo no habría visto jamás la luz.

A Felisa López González, por su amistad y por haber creído en mi para darme la posibilidad de llegar hasta aquí.

Al Dr. F. Colino y todo su equipo de la Hermandad de Donantes del Hospital Clínico de San Carlos, por las facilidades para la obtención de muestras y manejo de las mismas.

A mis amigas Julia Marín Viecho, Josefa Fontecilla Castillo y Pilar Nuñez Grajero, sin cuya amistad y ayuda no hubiera podido solucionar los problemas administrativos surgidos en mis años de estudiante y doctoranda.

A Ricardo Garcia Mata, del Centro de Procesos de Datos de la U.C.M., por el tratamiento estadístico de este trabajo.

Y por último al Dr. Luis Collado Yurrita, sin cuyo inestimable esfuerzo y apoyo, capaz de soportar mi impaciencia, no hubiera sido posible el estar hoy aquí.

.....

INDICE

	Páginas
1.- Justificación del Trabajo: Hipótesis y Objetivos.....	1
2.- Introducción.....	8
3.- Bases de Conocimiento.....	11
3.1. El Plomo.....	11
3.1.1. Obtención del Plomo.....	13
3.1.2. Principales compuestos del Plomo.....	16
3.1.3. Transporte, Distribución y Transformación del Plomo en el Medio Ambiente.....	26
3.2. Metabolismo del Plomo.....	28
3.2.1. Absorción del Plomo.....	28
3.2.2. Distribución Metabolismo y Eliminación del Plomo.....	32
3.2.3. Acción del Plomo en el organismo.....	34
3.3. Intoxicación por Plomo.....	46
3.3.1. Intoxicación Aguda.....	46
3.3.2. Intoxicación Crónica o Saturnismo.....	49
3.3.2.1. Intoxicación Crónica de origen alimenticio.....	50
-.Fase de Impregnación	
-.Fase de Intoxicación franca	
-.Fase de Impregnación antigua	
3.4. Pruebas de valoración de impregnación saturnina.....	62
3.4.1. Plumbemia.....	63
3.4.2. Plumburia.....	66
3.4.3. Plomo en cabello.....	67
3.4.4. Plomo en hueso.....	68

3.5. Cuantificación del Plomo.....	69
-. Espectrofotometría con Ditzona	
-. Espectrometría de Absorción Atómica	
-. Voltimetría de disolución anódica	
3.5.1. Espectrometría de Absorción Atómica.....	75
4.- Material y Método.....	84
4.1. Sujetos estudiados.....	84
4.2. Material físico.....	85
4.3. Método empleado.....	87
4.3.1. Instrumentación.....	87
4.3.2. Reactivos y estándares.....	87
4.3.3. Procedimiento analítico.....	88
4.3.3.1. Tratamiento y preparación de la muestra.....	89
4.4. Protocolo de recogida de datos.....	90
4.5. Planteamiento del estudio.....	95
4.6. Método estadístico.....	97
5.- Resultados.....	98
5.1. Resultado de la determinación de la [Pb] en sangre total de todos los sujetos estudiados.....	101
5.2. Resultado de la [Pb] en sangre total según el sexo.....	101
5.3. Resultado de la [Pb] en sangre total según el hábito tabáquico.....	104
5.4. Resultado de la detrminación de la [Pb] en sangre total en el grupo de fumadores según el tabaco consumido.....	104
5.5. Correlación entre los niveles de la [Pb] en sangre total y los parámetros estudiados: Edad, Presión Arterial y Número de cigarrillos consumidos.....	108

6.- Discusión.....	111
6.1. Discusión del Método empleado.....	111
6.1.1. Espectrometría de absorción atómica.....	111
6.2. Discusión de los resultados.....	121
6.2.1. Niveles de [Pb] en sangre total de la población general.....	125
6.2.2. Niveles de [Pb] en sangre total: Sexo.....	135
6.2.3. Niveles de [Pb] en sangre total: Tabaquismo.....	139
6.2.4. Niveles de [Pb] en sangre total: Tipo de Tabaco.....	144
6.2.5. Niveles de [Pb] en sangre total: Edad.....	155
6.2.6. Niveles de [Pb] en sangre total: Presión Arterial.....	161
6.2.7. Niveles de [Pb] en sangre total: Número de cigarrillos.....	168
7.- Conclusiones.....	170
8.- Bibliografía.....	173



INDICE DE TABLAS

	Páginas
<u>TABLA I</u>	7
Riesgos no profesionales de contaminación por Plomo.	
<u>TABLA II</u>	19
Minerales de Plomo.	
<u>TABLA III</u>	91
Condiciones Operatorias del Equipo Instrumental.	
<u>TABLA IV</u>	94
Condiciones Operatorias del Horno de Grafito.	
<u>TABLA V</u>	99
Valores de [Pb]ug/l en sangre total en la muestra objeto del estudio.	
<u>TABLA VI</u>	110
Matriz de Correlaciones de Pearson.	
<u>TABLA VII</u>	128
[Pb]ug/l obtenidos por diversos autores.	
<u>TABLA VIII</u>	130
Ingesta de Pb por vía alimenticia en ug/día.	



INDICE DE GRAFICOS

	Páginas
<u>GRAFICO I</u>	86
Características de la Muestra Estudiada.	
<u>GRAFICO II</u>	92
Variaciones de las Señales en función de la Temperatura de Incineración.	
<u>GRAFICO III</u>	93
Variaciones de las Señales en función de la Temperatura de Atomización.	
<u>GRAFICO IV</u>	100
Histograma de Frecuencias de [Pb] μ g/l en la muestra estudiada.	
<u>GRAFICO V</u>	102
[Pb] μ g/l en la muestra estudiada.	
<u>GRAFICO VI</u>	103
[Pb] μ g/l según el Sexo.	
<u>GRAFICO VII</u>	106
[Pb] μ g/l según Hábito Tabaquico.	
<u>GRAFICO VIII</u>	107
[Pb] μ g/l según el Tipo de Tabaco consumido.	
<u>GRAFICO IX</u>	133
[Pb] Ambiental en la Comunidad de Madrid, en μ g/m ³ .	

<u>GRAFICO X</u>	138
-------------------------------	-----

Densidad de Masa Osea según la Edad.

<u>GRAFICO XI</u>	160
--------------------------------	-----

Evolución de la [Pb] en la sangre con la Edad.



**JUSTIFICACION DEL TRABAJO
HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

1. JUSTIFICACION DEL TRABAJO: HIPOTESIS Y OBJETIVOS

El conocimiento del Plomo se remonta a la antigüedad^{1,2}, siendo ya mencionado su uso en tres de las culturas más antiguas descritas por los historiadores, como fueron la cultura egipcia, la hindú y la hebrea. Así, por ejemplo el Plomo ya es citado en la lista de tributos del Faraón Tutmes III, que reinó en las orillas del Nilo hace más de tres mil años.

En la cultura hindú el Plomo (sisa, mulva), era empleado en forma de pesas para mantener tirantes las hebras de los hilos en la confección de tejidos, igualmente lo utilizaban para la limpieza de la plata e incluso lo mezclaban con aceites a fin de obtener una rudimentaria forma de minio.

En el mundo hebreo el Plomo (*opheret, bedil*) está presente en las Sagradas Escrituras en multitud de ocasiones, así y a título de ejemplo, en el libro del Exodo capítulo XV, ver. 10 puede leerse: "***Flavit spiritus tuus, et operiut cios mare: submersit sunt quasi plumbumin aquisvehementibus***" (Sopló tu espíritu y cubriólos la mar: fueron sumergidos como plomo en aguas impetuosas).

En la antigua Grecia el Plomo ya fue descrito por Homero³, aunque según los estudios existentes es posible que muchas veces lo confundieran con el

estaño (*kassiteros*), en cambio Plinio distinguió perfectamente los dos metales denominando al Plomo como "*plumbum nigrus*", y al estaño como "*plumbum album o candidum*". Los griegos extraían el Plomo de Rodas, Chipre y sobretodo de Laurión, mientras que los romanos lo sacaban preferentemente de España, Galia e Inglaterra, así como de las minas de Cerdeña.

No fue hasta la época de Vitrubio, cuando este metal se utilizó en grandes cantidades en la conducción de agua (*fistulae*) y cañerías de distribución urbana, siendo igualmente en este período cuando se comenzaron a hacer las primeras descripciones sobre sus efectos tóxicos.

En el siglo I, Dioscórides describió el cólico y la parálisis saturnina. Los alquimistas le dieron el símbolo de Saturno, porque tal y como éste era serio, triste y lento, el Plomo tenía el triste color de la ceniza, y era lento en las operaciones químicas; además, si Saturno devoraba a sus hijos, el Plomo destruía todos los metales. El vidriado a base de Plomo se cita por primera vez en el siglo XIII, pero probablemente los antiguos ya conocían la aplicación del óxido de Plomo en la preparación de vidrios.

Desde entonces y, por desgracia hasta nuestros días, este metal ha continuado siendo utilizado masivamente, formando parte en contenedores de alimentos, baterías eléctricas, pinturas y sobretodo y a partir de principios de este siglo, como antidetonante de la gasolina, con lo que se ha convertido en

uno de los metales con mayores riesgos tóxicos ambientales de nuestra época. Este hecho representa una auténtica paradoja puesto que a pesar de ser muy abundante en la corteza terrestre, más de 20 mg/kg⁴, no están descritos fenómenos de toxicidad por fuentes naturales tal y como ocurre con otros minerales, siendo la mayoría de sus efectos tóxicos, secundarios a los distintos usos y manipulaciones que la Humanidad ha hecho de él; en este sentido se calcula que como resultado de la minería, la fundición y el consumo de más de 3 millones de toneladas de Plomo al año, la acción antropogénica libera unas 126000 toneladas de este metal por año a la atmósfera,

Dejando a parte lo que diversos autores⁵ denominan "*riesgos laborales*", término con el que básicamente se refieren a todo el grupo de profesiones, en las que por sus especiales características existe un contacto directo con el Plomo o con derivados de este, pintores, chapistas, soldadores, etc...; la población general se encuentra expuesta a este metal o derivados del mismo en infinidad de circunstancias (Tabla I); así por ejemplo en muchos países el agua potable es contaminada por las cañerías de Plomo⁶, como indicador de la magnitud de este problema podemos decir que mediciones de Plomo realizadas en agua de manantiales, muestran valores de alrededor de 5ug/l y sin embargo en el agua corriente de grifos en viviendas cuyas tuberías de distribución está fabricadas con Plomo estos valores alcanzan cifras de 100 ug/l; la ingestión de zumos de frutas, bebida de carácter ácido, envasados en productos de cerámica son también fuente de contaminación plúmbica para el hombre.

Circunstancia que también se da por la ingesta de escabeches conservados en recipientes cerámicos⁷ o de vidrio^{8,9} con alto contenido de Plomo.

Otro ejemplo de contaminación no profesional, muy importante, es la atmosférica debida a la industrialización. En este sentido existen estudios¹⁰ en los que se han comunicado niveles superiores a $10\mu\text{g}/\text{m}^3$, presentes en el aire ambiental de zonas cercanas a funderías, mientras que en países o regiones poco industrializadas se han detectados valores inferiores a $0,2\mu\text{g}/\text{m}^3$. Algo parecido ocurre en aquellos países en los que se sigue comercializado gasolinas que utilizan como antidetonante el tetraetilo de Plomo¹¹; esta demostrado que un vehículo a motor que utilice esencia de tetraetilo en su combustible en concentraciones de $1,5\text{g}/\text{l}$, libera a la atmósfera alrededor de $2,5\text{Kg}$ de Plomo al año.

El Plomo presente en el aire puede pasar a la biota bien directamente o por absorción del suelo; en este sentido los animales pueden encontrarse expuestos al Plomo por la ingestión de hierbas y vegetales contaminados o por inhalación, contribuyendo a la biomagnificación del Plomo inorgánico. La absorción del Plomo del aire puede variar, de menos de $4\mu\text{g}/\text{día}$ a más de $200\mu\text{g}/\text{día}$.

El tabaco¹² es otra importante fuente de contaminación plúmbica debido al contenido en Plomo y Cadmio de los cigarrillos.

El deporte de la caza con la liberación, al medio ambiente, de millones de perdigones de plomo cada año, representa igualmente otro foco de contaminación ambiental no profesional

La hipótesis de este estudio se desprende de las consideraciones anteriores. Sabemos que la Población general, se encuentra expuesta al Plomo por distintas vías y que esta exposición se puede cuantificar mediante la determinación de la concentración del mismo en distintos órganos y fluidos, entre ellos la sangre.

Por consiguiente nuestra hipótesis es que aunque la presencia del Plomo en el organismo no está justificada, ya que no ejerce ni regula ninguna función biológica como oligoelemento esencial; su presencia debe ser constante en el organismo humano; y sus niveles en sangre se han de situar entre unos valores que podríamos denominar como "normales", por no ocasionar ninguna manifestación clínica, en la Población general.

El presente trabajo pretende, en un primer lugar, estudiar los niveles de Plomo en sangre, en una muestra poblacional, a fin de establecer el valor medio de Plumbemia que pudiera tomarse como valor de referencia de la

Población general no expuesta a factores de riesgo; comparar dichos resultados con los existentes en la literatura internacional^{13,14,15,16,17,18} ; y evaluar si dichos datos, obtenidos en la población española, son extrapolables a la población mundial.

Un segundo objetivo del presente trabajo, sera estudiar la posible influencia de determinados factores como la edad, el sexo, el habito tabáquico, etc..., sobre los valores de Plumbemia obtenidos y analizar la posible utilidad de la actuación sobre alguno de ellos a la hora de reducir dicha plumbemia a los niveles más bajos posibles.

Nuestro tercer objetivo es establecer si existe o no una relación entre los valores de presión arterial sanguínea y los niveles de plumbemia, circunstancia muy discutida y objeto de múltiples debates en la literatura internacional ^{19,20,21}.

TABLA I
Riesgos no Profesionales de Contaminación por Plomo

- Cocinar o Almacenar alimentos en recipientes de cerámica vidriada.
- Absorción ambiental de Plomo por contaminación atmosférica.
- Ingestión de productos de caza en escabeche.
- Ingestión de bebidas alcohólicas de destilación ilegal fabricadas en serpentines plomados.
- Ingestión de vinos tratados con Arseniato de Plomo o con Acetato de Plomo como antifementativos.
- Ingestión de aguas de consumo contaminadas por Plomo debido a la utilización de un sistema de conducción a base de este metal, en lugares donde el agua tiene un carácter ácido.
- Ingestión de harinas contaminadas por molinos plomados.
- Bricolaje, en la eliminación de pinturas en técnicas arqueológicas o de restauración.
- Ingestión de remedios populares con fines abortivos o afrodisíacos.
- Usos de cosméticos que contengan Plomo, como tintes y lociones anticanales.
- Retención y absorción de proyectiles en el cuerpo humano.
- Fenómeno de la *Pica* (niños que chupan juguetes) o ingesta de pinturas rascadas de las paredes o de envoltorios metálicos a base de Plomo.
- Inyecciones intravenosas de Heroína adulterada.
- Inyecciones intravenosas de metilamfetaminas de síntesis ilícita.
- Contenido de Plomo en pastas dentífricas y biberones.

INTRODUCCION

2.- INTRODUCCION

La presencia del Plomo en el organismo no está justificada ya que no ejerce ni regula ninguna función biológica como oligoelemento esencial²².

Por ser uno de los metales de mayor relieve en el campo industrial, dado que en nuestro país, se obtiene en gran abundancia, y los fines a que se dedican, así mismo muy variados, (pinturas, bebidas alcohólicas, plaguicidas, carburantes, baterías, etc...), la posibilidad de contaminación de la población general, es decir no laboralmente expuesta, se ve facilitada grandemente.

La contaminación plúmbica de la población general ocurre básicamente por los fenómenos de inhalación a través del aparato respiratorio y de ingestión en el aparato digestivo. Sea por cualquiera de estas vías, el Plomo presente en la naturaleza bien procedente de la contaminación atmosférica o alimenticia, es capaz de introducirse en el organismo de la población general y acumularse preferentemente a nivel de los huesos.

El Plomo en su metabolismo presenta un comportamiento casi idéntico al del calcio, en especial en cuanto a su depósito y movilización de los huesos se refiere.

Al formarse la red cristalina del hueso, el Plomo que existe en el torrente circulatorio puede sustituir al calcio, debido a su isomorfismo. De igual manera, en los casos en que tiene lugar una movilización del calcio, como ocurre en las leucemias, anemias severas, menopausia, osteoporosis, tabaquismo; el Plomo puede ser liberado y dar lugar a un aumento en su contenido sanguíneo aún cuando el individuo no haya estado expuesto al tóxico.

A lo largo de los últimos años el desarrollo de técnicas analíticas la Espectrofotometría de Absorción Atómica^{23,24}(EAA) con micromuestra en horno de grafito, ha permitido determinar de forma económica, rápida y precisa, en muestras como la sangre o la orina, el grado de contaminación que va alcanzando el organismo, por el progresivo acumulo en el mismo del Plomo a lo largo de la vida del individuo; y así conocer la intoxicación gradual que, sin manifestaciones clínicas iniciales, puede llegar a constituir un grave peligro para la salud.

Al carecer la población general de la posibilidad de acceso a los servicios especializados de toxicología, creemos que el médico de atención primaria y el especialista en Medicina Interna, debe poseer la formación básica imprescindible para poder detectar en cualquier momento signos y síntomas presentes en sus pacientes de contaminación plúmbica.

Por todo lo anteriormente expuesto y habiendo observado la ausencia en la literatura científica española de trabajos que aborden la investigación del nivel de Plomo en los habitantes de la población general de nuestro país, nos decidimos a desarrollar el presente trabajo con el fin de poder suministrar unas cifras "normales" que reflejen, con la mayor exactitud posible, la situación de esta problemática. Así mismo, también nos hemos planteado analizar la influencia de determinadas variables inherentes al individuo tales como edad, sexo, hábito tabáquico, que pudieran influir en los niveles de plumbemia de los sujetos.

En la confianza de que el presente trabajo pueda ser el germen de futuras investigaciones que eviten que determinadas catástrofes, como la ocurrida en 1998 en el Parque de Doñana de la Comunidad Autónoma de Andalucía, mantengan en estado de incertidumbre a los organismos sanitarios sobre las consecuencias en la población general de la contaminación ambiental por determinados metales pesados como el Plomo, se ha llevado a cabo este estudio.



BASES DE CONOCIMIENTO

3.- BASES DE CONOCIMIENTO

3.1.- EL PLOMO

El plomo es un metal gris azulado, maleable y dúctil, perteneciente al grupo IV de la tabla periódica, con un número atómico de 82; una valencia de 2.4; un peso específico de 11,44 y un punto de fusión próximo a los 327°C.(Figura1)

Echsmier de Coninck y Gerard²⁵ han determinado el peso atómico del plomo, deduciéndolo del peso molecular del óxido del mismo metal. Tomando la media de las cuatro determinaciones hechas, resulta un valor para éste de 206.98, siendo el valor aceptado por la Comisión Internacional a partir de 1904 de 206.90. Según expusieron estos mismos autores, en una nota presentada a la Academia de Ciencias de París, determinaron también el peso atómico del plomo extraído de los minerales de uranio, y encontraron como valor medio después de tres determinaciones, 206.71.

El plomo es un metal fusible al soplete formando un botón metálico y una aureola amarilla rojiza de litargirio. Resistente al ácido sulfúrico, se disuelve en ácido nítrico y es solubilizado por los ácidos orgánicos (ácido acético, alimentos ácidos) y por el agua cuando ésta contiene nitratos y sales de amonio.

Lamina 1: Galena (Sulfuro de Plomo)



El Plomo es un metal poco elástico y poco tenaz. La adición de diversas materias, como antimonio, arsénico, azufre y óxido de Plomo, aumenta su dureza y hace variar su flexibilidad y su dilatabilidad. Al doblarlo no hace ruido a diferencia de lo que ocurre con el estaño.

3.1.1.OBTENCION DEL PLOMO

Como ya dijimos anteriormente, el Plomo se encuentra bastante esparcido en la naturaleza, pero raras veces se halla en estado nativo; principalmente lo encontraremos en forma de sulfuro y con menos frecuencia, en estado de sulfato, carbonato, cromato, molibdato y fosfato, por lo que es necesario someter estos compuestos a distintos procedimientos físico-químicos, a fin de obtener el Plomo en su estado más puro posible.

La obtención del plomo se realiza por tres procedimientos distintos²⁶; en el primero de ellos, mediante el *Procedimiento de Tostación y Reacción*, se calienta la galena a 500 o 600°C, con acceso del aire, transformando así parcialmente en óxido de Plomo y sulfato de Plomo; después, fuera del contacto con el aire, se aumenta la temperatura, para que el azufre presente en la galena todavía inalterada, mediante el oxígeno del óxido y del sulfato de Plomo, se convierta en anhídrido sulfuroso que se desprende en forma gaseosa, mientras que el Plomo queda en libertad. Este procedimiento sólo puede aplicarse a minerales ricos en Plomo que contengan, a lo sumo, de 4 a 5% de ácido

silícico, porque el silicato plúmbico que se forma dificulta la oxidación y actúa insuficientemente sobre la galena no descompuesta.

El segundo de los procedimientos utilizados para la obtención del Plomo es el denominado *Procedimiento de Precipitación*²⁷, mediante el cual la galena se calienta con carbón adicionado de materias que contengan hierro con lo que se consigue que éste último, se ponga en libertad y se apodere del azufre dejando el Plomo libre. El sulfuro de hierro que se produce junto con el Plomo, absorbe sulfuro de Plomo y forma la denominada Piedra de Plomo o Mata de Plomo, que es posteriormente sometida a tratamiento químico para separar el Plomo contenido en ella. Este procedimiento de precipitación es muy apropiado para minerales que no contienen grandes cantidades de sulfuros metálicos extraños; presenta notables ventajas en presencia de plata y de cobre, pero también tiene grandes deficiencias y por esta causa raras veces se emplea, si bien a menudo se combina con el procedimiento anterior.

El tercer método de obtención del Plomo, es el denominado *Procedimiento de Tostación y Reducción*²⁸, que es el más frecuente. En este procedimiento, los minerales sufren una tostación completa para expulsar el azufre, el arsénico y el antimonio; y los óxidos y sulfatos formados son reducidos en un alto horno por el carbón, pasando a formar escoria.

En el procedimiento de tostación y reducción, generalmente se tuestan los minerales en forma de polvo, rara vez en fragmentos, y lo más ventajoso es valerse de hornos de llamas. Las tierras silíceas se tuestan en hornos de cuba para aprovechar el anhídrido sulfuroso desprendido en la fabricación del ácido sulfúrico. Como ya indicamos anteriormente, los hornos de llamas con hogares de 10 a 15 metros de longitud, son los más corrientemente utilizados. Según la proporción de plata y cobre presente en el metal plúmbico se modifica el tipo de tostación y, así, cuando el mineral es rico en plata se emplean temperaturas bajas para que se volatilice poca cantidad de la misma. Por el contrario, los minerales cupríferos pobres en plata generalmente se tuestan a temperaturas elevadas, de modo que la masa se apelmace y en este estado puede fundirse mejor en los hornos de cuba.

Si el mineral contiene suficiente cobre para que la extracción de éste sea beneficiosa, la tostación se efectúa de modo que el cobre encuentre todavía el azufre necesario para formar una piedra (*Stein*) mezcla de sulfuros de hierro, cobre, Plomo y plata, que sirve para reunir el cobre.

Según el método de Huntington y Heberlein²⁸, la galena se tuesta con un 6% de cal viva en un horno de llama, formándose sulfato de Plomo, pero quedando por lo menos un 5% del azufre del mineral combinado con el Plomo.

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.

El Plomo obtenido por cualquiera de los métodos antes descrito no es puro; generalmente contiene cobre, arsénico, hierro, bismuto, estaño, etc..., por lo que es preciso someterlo a un proceso de refinación a fin de que estas impurezas no influyan de un modo perjudicial en sus propiedades. En este sentido y únicamente a título de ejemplo, comentaremos que cuando el Plomo se encuentra contaminado por pequeñas cantidades de antimonio y/o arsénico, éstos pueden expulsarse del mismo calentando al rojo vivo en el crisol por agitación con una rama verde. Otras veces, la refinación de los Plomos arsenicales o antimoniales se realiza en hornos de llama.

3.1.2. PRINCIPALES COMPUESTOS DEL PLOMO

Al no ser objetivo de este trabajo el estudio detallado de todos los compuestos derivados del Plomo, únicamente nos detendremos en el estudio de aquellos que por su interés comercial o industrial, pueden ser y de hecho representan, focos de contaminación ambiental que en la mayoría de los casos afectan a toda la población, sin que sean exclusivos de las denominadas profesiones de riesgo. En la tabla II se detallan todos los compuestos plúmbicos, orgánicos e inorgánicos.

Básicamente, los distintos compuestos de los que forma parte el Plomo, se pueden dividir en dos grupos: compuestos inorgánicos (Plomo metálico, aleaciones, óxidos, aluros o sales aloideas y oxisales) y compuestos orgánicos.

La facilidad en la formación de polvos durante la manipulación del Plomo y la baja temperatura de fusión del mismo justifican que su manejo sea peligroso aunque el riesgo tóxico no se excesivo. Así, y en este sentido, todos aquellos procesos tales como su extracción, manufactura de piezas de Plomo, fabricación de aleaciones, etc, que supongan la fundición del Plomo, representan un peligro sanitario dado que una vez fundido es relativamente volátil.

Una de las utilizaciones más importantes del Plomo metálico es la fabricación de baterías recargables para automóviles en las que más del 90% de su peso es de este mineral³⁰.

Otra de las utilizaciones que tiene una importante trascendencia médica son las tuberías de Plomo³¹, puesto que aunque el agua pura no las ataca, la utilización de estas tuberías como línea de tierra del sistema eléctrico da lugar a la generación de corrientes parásitas que pueden y de hecho lo hacen, corroer el Plomo facilitando la contaminación por parte de éste de las aguas destinadas al consumo humano.

Este hecho fue entre otros el desencadenante de que a partir de los años 60 las tuberías plúmbicas fueran desechadas para la construcción de las redes de distribución de agua potable.

Las aleaciones de Plomo son combinaciones o mezclas de este metal con otros. Las aleaciones de Plomo y antimonio reciben el nombre de *Plomo duro* que se emplea como tipos de imprenta.

TABLA II

Minerales de Plomo

- Galena, SPb . Regular
- Nagyagita, $\text{S}_{15}\text{Te}_6\text{Sb}_2\text{Au}_2\text{Pb}_{10}$. Rómbico
- Jamesonita, $\text{S}_7\text{Sb}_2\text{Pb}_2$. Rómbico
- Boulangerita, $\text{S}_{11}\text{Sb}_4\text{Pb}_2$. Rómbico
- Freibergita, $\text{S}_{11}\text{Sb}_4(\text{PbAg}_2)_2$. Monoclínico
- Bourmonita, $\text{S}_6\text{Sb}_2\text{Pb}_2\text{Cu}_2$. Rómbico
- Plattnerita, PbO_2 . Tetragonal
- Masicot, PbO . Tetragonal y Rómbico
- Cotunnita, Cl_2Pb . Rómbico
- Boleíta, $\text{Cl}_2\text{Pb}+\text{Cu}(\text{OH})_2+1/3\text{ClAg}$. Regular
- Cerusita, CO_2Pb . Rómbico
- Fosgenita, $\text{CO}_2\text{Pb,Cl}_2\text{Pb}$. Tetragonal
- Molibdomenita, SeO_3Pb . Rómbico
- Minio, PbO_4Pb_2
- Anglesita, SO_4Pb . Rómbico
- Crocoíta, CrO_4Pb . Monoclínico
- Wulfenita, MoO_4Pb . Tetragonal
- Stozita, WO_4Pb . Tetragonal
- Gumita, $\text{SiU}_2\text{O}_{12}(\text{Pb, Ca, Ba})$
- Plumbojarosita, $\text{SO}_4\text{Fe}_2\text{OHPb}$. Hexagonal
- Linarita, $\text{SO}_4(\text{CuPb})(\text{OH})_2$. Monoclínico
- Lanarhita, $\text{SO}_4\text{Pb}(\text{PbO})$. Monoclínico
- Vauquelinita, $(\text{CrO}_4)_2\text{PbCo, Pb}_2\text{O}$. Monoclínico
- Caracolita, $\text{SO}_4\text{Na}_2+\text{ClPbOH}$. Rómbico
- Caledonita, $\text{SO}_4\text{Pb}+3\text{CO}_3(\text{CuPb})$. Rómbico
- Berasovita, $(\text{CrO}_4)_2\text{CO}_3\text{Pb}_2(\text{Pb}_2\text{O})_2$
- Leadhillita, $3\text{CO}_3\text{Pb}+\text{SO}_4\text{Pb}$. Monoclínico
- Susanita, $3\text{CO}_3\text{Pb}+\text{SO}_4\text{Pb}$. Hexagonal
- Arzrunita, $(\text{SO}_4\text{Pb}_2\text{O})\text{Cl}_6\text{Cu}_4(\text{OH})_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Rómbico
- Partzita, $\text{Sb}_2\text{O}_6(\text{Ag}_2\text{Pb, Cu, Fe})_3+\text{NH}_3\text{O}$
- Nadorita, $\text{SbO}_4(\text{Pb, Cl})$. Rómbico
- Heliofilita, $(\text{AsO}_4)_2(\text{PbCl})_2\text{Pb}_2\text{O}$. Rómbico
- Ocolita, $(\text{SbO}_4)_2(\text{PbCl})_2\text{Pb}_2\text{O}$. Rómbico
- Monimolita, $(\text{SbO}_4)_2(\text{Pb, Mn, Fe, Ca})$. Regular
- Carminita, $(\text{SbO}_4)_{12}\text{Fe}_{10}\text{Pb}_2$. Rómbico
- Piromorfita, $(\text{PhO}_4)_3\text{Pb}_2\text{Cl}$. Hexagonal
- Kampilita, $[(\text{AsPh})\text{O}_4]_3\text{Pb}_2\text{Cl}$. Hexagonal
- Mimetesita, $(\text{AsO}_4)_3\text{Pb}_2\text{Cl}$. Hexagonal
- Vananidita, $(\text{VO}_4)_3\text{Pb}_2\text{Cl}$. Hexagonal
- Endlichita, $[(\text{AsV})\text{O}_4]_3\text{Pb}_2\text{Cl}$. Hexagonal
- Deacloizita, $\text{VO}_4\text{PbZn}(\text{Pb, OH})$. Rómbico
- Laxmannita, $\text{CrO}_4\text{Pb}+(\text{PhO}_4)_2(\text{PbCo})_2$. Monoclínico
- Bleinierita, $(\text{SbO}_4)_2\text{Pb}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.
- Plumbogumita, $(\text{Co}_3)_2(\text{PhO}_4)_2\text{Pb}_2\text{Al}_{10}(\text{OH})_{30}\text{O}_3+\text{PhO}_4\text{Pb}_2\text{Cl}$.
- Barisilita, $\text{Si}_2\text{O}_7\text{Pb}_2$. Hexagonal

Las aleaciones de Plomo con cobre, estaño, y bismuto, se utilizan como metales de antifricción. El arsénico hace al Plomo más duro y más apropiado para la fabricación de pedigones, empleandose para éstos una aleación que contiene de 0.3 a 0.8% de Plomo.

Dentro de los óxidos de Plomo mencionaremos por su especial interés, el **Subóxido de Plomo o óxiduro de Plomo** (Pb_2O) el cual se obtiene, en forma de polvo de color gris oscuro, cuando se funde el Plomo a baja temperatura en contacto con el aire (cenizas de Plomo). Se puede obtener, en estado de pureza y en forma de polvo negro, calentando el oxalato de Plomo a unos 300° . Calentado fuera del contacto del aire, se descompone en Plomo y óxido de Plomo; si se calienta en contacto con el mismo se convierte completamente en óxido de Plomo, que por una oxidación posterior puede transformarse en minio.

El segundo de los compuestos que debemos mencionar en este apartado es el denominado **Oxido de Plomo**, también llamado **Masicot**, **Litargirio**, **Litargirio de plata**, **Litargirio de oro** y **Oxido Plúmbico** (PbO). Este compuesto ya fue conocido en la antigüedad. Dioscórides distinguía por el color el Litargirio de oro y el de plata; el primero fue recomendado para la preparación de emplastos.

El óxido de Plomo obtenido artificialmente se emplea en dos formas: en la denominada forma de Masicot, que es el óxido de Plomo amarillo sin fundir

y amorfo, y el ya mencionado Litargirio u óxido de Plomo amarillo rojizo, fundido y cristalino.

El Masicot se utiliza en la fabricación de pinturas; a pequeña escala se obtiene tras un proceso de calentamiento lento del carbonato o el nitrato de Plomo; industrialmente se consigue calentando hasta el rojo incipiente en contacto con el aire y separando continuamente la capa de óxido que se forma.

El Litargirio se consigue en la extracción de la plata de los Plomos argentíferos oxidados por una corriente de aire.

En general, el óxido de Plomo se emplea en la fabricación del cristal, en la preparación de diversos barnices oleosos y del emplasto simple, en el vidriado de los objetos de barro, etc...

El *Minio*, *Oxido de Plomo rojo* ó *rojo de París*, fue conocido en la antigüedad con el nombre de *Minium* aunque a menudo se le confundió con el cinabrio. Su componente esencial es un óxido de Plomo que responde a la fórmula química (Pb_3O_4); sin embargo esta combinación, más que un óxido especial de Plomo, es una combinación de óxido plúmbico con el sesquióxido de Plomo ($PbO+Pb_2O_3$), del óxido plúmbico con el peróxido de Plomo ($2PbO+PbO_2$) o quizás una sal de ácido ortoplúmbico ($Pb_2 \cdot PbO_4$).

El Minio se obtiene a gran escala calentando el óxido de Plomo amarillo (Masicot) a una temperatura de 300° a 450° en un horno de llama agitando continuamente la masa y sin que cese en ningún momento la entrada de aire. El Minio se emplea principalmente en pintura como elemento de imprimación anticorrosiva aunque también se utiliza en la fabricación de vidrios ricos en Plomo, vidrios cerámicos, y como agente de vulcanización y pigmento en plásticos y caucho.

Por último el *Peróxido de Plomo* (PbO_2), también llamado *minio oxidado*, se obtiene en forma de polvo pardo oscuro cuando se trata el minio con ácido nítrico diluido y se separa luego por loción el nitrato de Plomo que se ha formado y queda disuelto. También se puede obtener hirviendo una solución de cloruro o de acetato de Plomo con solución de cloruro de cal. Industrialmente el peróxido es un oxidante enérgico, de manera que el azufre y los compuestos orgánicos se inflaman triturados con él; por esto sirve el peróxido de Plomo como oxidante en la industria fosforera (mezclado con nitrato de Plomo).

Otro grupo de compuestos inorgánicos del Plomo son los denominados Aluros o Sales Aloideas; dentro de éstos, mencionaremos por su interés industria el *Cloruro de Plomo o Cloruro Plúmbico* ($PbCl_2$), que se obtiene artificialmente hirviendo el Plomo finamente dividido o el óxido de cobre, o bien añadiendo ácido clorhídrico o un cloruro soluble a una solución concentrada de una sal de Plomo, por ejemplo, el acetato de Plomo. El cloruro de Plomo funde

a 498° y se solidifica al enfriarse, formando una masa córnea. Se volatiliza al rojo blanco. Comercialmente los cloruros plúmbicos encuentran aplicación como pigmentos blancos y amarillos (blanco de Plomo Pattison, amarillo verona, etc,) o como soldador y fundente.

El **Sulfuro de Plomo** (PbS), se obtiene artificialmente fundiendo una mezcla de Plomo y azufre ó precipitando una solución de una sal de Plomo con el ácido sulfhídrico. El sulfuro de Plomo natural, Galena, se utiliza con el nombre de alquifona y alcohol de alfareros para el vidriado de los objetos de loza.

Dentro de las Oxisales mencionaremos por su interés industrial los siguientes compuestos: en primer lugar el denominado **Sulfato de Plomo**, **Sulfato Plúmbico**, (PbSO₄), que se obtiene en forma de precipitado blanco, pesado, tratando una solución de una sal plúmbica con ácido sulfúrico diluido o con sulfato soluble. Este compuestos suele utilizarse industrialmente en procesos de tintorería como pigmento blanco, aunque en la actualidad ha sido prácticamente sustituido por el blanco de titanio, menos tóxico y con mejores cualidades como pigmento de pinturas.

En segundo lugar, debemos nombrar el **Nitrato de Plomo** o **Nitrato de Oxido de Plomo** (Pb[NO₃]₂), descrito ya por Libavius en 1595 con el nombre de *calix plumbi dulcis*, que se obtiene por dilución de 23 partes de ácido

nítrico puro al 25% con 23 de agua destilada; calentando posteriormente la mezcla en un matraz, al baño de vapor, y añadiendo al líquido caliente, 10 partes de Litargirio; para a continuación filtrar la solución y tras añadirle ácido nítrico dejarlas cristalizar.

El nitrato de Plomo tiene utilidad industrial en la obtención de otros compuestos de Plomo, también en la preparación de mordientes en tintorería y estampado, la industria fosforera es otra fuente de utilización de este compuesto.

Otra oxisal interesante en el mundo industrial es el *Cromato de Plomo* ($PbCrO_4$) obtenido en forma de un hermoso precipitado amarillo tras la mezcla de una solución de una sal de Plomo con otra de cromato o dicromato potásico. La principal utilidad de este compuesto es, como ya hemos nombrado anteriormente, en forma de pigmento amarillo para el marcaje de las carreteras; si lo mezcláramos con azules de hierro, obtendríamos pigmentos verdes de amplia utilidad en el campo de las pinturas y de los plásticos.

Dentro de los compuestos orgánicos, merecen especial mención el *Acetato de Plomo* ó *Azúcar de Saturno* ($[CH_3CO.O]_2Pb+3H_2O$). Obtenido por primera vez por Basilio Valentín en el siglo XV mediante la disolución de óxido plúmbico en vinagre. Industrialmente se obtiene disolviendo óxido de Plomo finamente molido, calentado en ácido acético destilado, diluido al 50%.

El acetato de Plomo se emplea en medicina y como reactivo, sirve en tintorería para la obtención de acetato aluminico destinado a mordiente; se usa en la preparación de barnices, en la obtención de colores de Plomo, especialmente el blanco de Plomo y el amarillo de cromo.

El empleo en medicina del acetato plúmbico se inició en 1760 en que Goulard preparó un *extractum Saturni*, hirviendo con vinagre óxido plúmbico en exceso, y se empleó éste, mezclado con alcohol y agua, con el nombre de *Agua de Goulard ó Eau vegetominerale de Goulard* (agua mineral de Goulard o agua de vegeto).

Según la farmacopea española (7ª ed.)³², el extracto de Saturno o vinagre de Plomo o de Saturno, se prepara poniendo en un frasco de cristal con tapón esmerilado 300 gr de acetato plúmbico y de 100 de Litargirio en polvo fino, añadiendo agua y agitando con frecuencia la mezcla; cuando ésta no contiene puntos rojos de Litargirio, se filtra y se conserva en frascos llenos y bien tapados.

El extracto de Saturno sirve para la clarificación de mucilagos o gomas y antiguamente se utilizó como astringente.

El segundo grupo de compuestos orgánicos a los que debemos hacer mención son los derivados alquílicos; en este sentido nombraremos el Plomo tetraetilo, dietilo, tetrametilo y dimetilo que se emplean masivamente como antidetonantes de gasolina, sobre todo en países poco industrializados en los que las gasolinas con Plomo siguen representando en la actualidad el principal combustible de los vehículos a motor.

Estos compuestos alquílicos son muy liposolubles y volátiles, descomponiéndose lentamente en Plomo metálico que, como ya hemos comentado en otra parte del presente trabajo, representa uno de los mayores problemas de contaminación ambiental existente en nuestros días. Un dato importante a resaltar en este apartado de los compuestos orgánicos del Plomo, es que en los cilindros de los motores de gasolina, el Plomo metálico es arrastrado por los derivados alquílicos del Plomo o Bromo, con lo que se libera a la atmósfera el haluro correspondiente.

3.1.3. TRANSPORTE DISTRIBUCION Y TRANSFORMACION DEL PLOMO EN EL MEDIO AMBIENTE

El transporte y distribución del Plomo procedente de las fuentes fijas móviles y naturales, tienen lugar principalmente a través del aire. Aunque la mayor parte permanece cerca de la fuente de origen,³³ algunas partículas de

materia (<2 μm de diámetro) recorren largas distancias y contaminan lugares remotos como los glaciares árticos³⁴.

El plomo del aire puede contribuir a la exposición humana no profesional, mediante la contaminación de los alimentos, del agua y del polvo, así como por inhalación directa. La eliminación del Plomo del aire depende de las condiciones atmosféricas y del tamaño de las partículas. Estas pueden descargarse en grandes cantidades en el suelo y en el agua.

El Plomo depositado en el agua, bien porque provenga del aire o de la escorrentía del suelo, se distribuye rápidamente entre el sedimento y la fase acuosa, según el pH y otras circunstancias y características propias del suelo.

Así y a título de ejemplo, podemos decir, que con un pH superior a 5,4, las aguas duras pueden contener aproximadamente 30 μg de Plomo por litro y las aguas blandas aproximadamente 500 μg por litro³⁶.

Muy poco Plomo depositado en el suelo se transporta a las aguas superficiales o a las subterráneas.

Por otro lado el Plomo presente en el aire puede contaminar las hojas de los vegetales³⁶ y a través del consumo de estas por los herbívoros, contaminar de forma secundaria al hombre; por ello no es de extrañar que existan

estudios^{37,38} confirmando que más del 50% del Plomo que se detecta en niños proceda de las gasolinas de los automóviles.

En la población general, exenta de factores de riesgo profesionales, los principales focos de exposición al Plomo son los alimentos y el agua. El Plomo presente en el aire puede contribuir apreciablemente a la exposición, lo cual dependerá de factores tales como el consumo de tabaco³⁹, la proximidad de caminos transitados por vehículos automóviles, de funderías de Plomo, etc... y ciertas actividades de esparcimiento, como por ejemplo artesanía de cerámica.

Como ya comentamos anteriormente en los niños pequeños de hasta 4 a 5 meses, las principales fuentes de contaminación plúmbica son el aire, la leche, el agua y las preparaciones comerciales de leche para lactantes⁴⁰

3.2.- METABOLISMO DEL PLOMO

3.2.1. ABSORCION DEL PLOMO

Desde cualquiera de las fuentes contaminantes, antes expuestas. El Plomo puede introducirse en el cuerpo humano por tres vías de absorción, la vía respiratoria, la digestiva y la cutánea⁴¹.

La vía respiratoria es sin duda la más importante en el medio laboral⁴², donde se produzca, se refine, se utilice o se deseche Plomo o alguno de sus compuestos. Igualmente representa una puerta de entrada del metal plúmbico en las personas fumadores. Para su absorción respiratoria se requiere que la sal plúmbica sea soluble y forme polvos con facilidad. De esta forma los vapores de Plomo fundido y el carbonato, aunque no muy solubles, son más peligrosos que el acetato, que aún siendo más soluble genera menos polvo⁴³.

Durante un turno de ocho horas, los trabajadores pueden llegar absorber nada menos que 400 μg de Plomo, además de los 20-30 $\mu\text{g}/\text{día}$ que absorben de los alimentos, del agua y del aire ambiente.

Los niveles de Plomo presentes en el aire dependen del grado de desarrollo industrial y de urbanización y de factores relacionados con el nivel de vida. En diferentes estudios⁴⁴ se han demostrado niveles superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, en zonas urbanas cercanas a funde⁴⁴rias, mientras que en ciudades donde se ha dejado de utilizar gasolina con Plomo, se han detectado niveles inferiores a 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La absorción del Plomo del aire puede variar de menos de 4 $\mu\text{g}/\text{día}$ a más de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.

La vía digestiva, es sin duda alguna la vía más importante de contaminación en la denominada población general no expuesta a factores de riesgo. Las sales inorgánicas, dependiendo de su solubilidad son más o menos

absorbibles por vía digestiva. Se estima que la cantidad de Plomo que entra en el organismo por esta vía oscila entre 400 a 500 y/día.

La ingestión del Plomo a través del aparato digestivo tiene dos vertientes; por un lado el Plomo puede absorberse mediante la ingestión de alimentos contaminados, (harinas contaminadas con insecticidas que contengan Plomo, etc...), a través de manos sucias, o por ejemplo, en el caso de los niños muchas veces la contaminación plúmbica tiene su origen en el denominado fenómeno de la "pica", descrito por Gibson⁴⁵ en 1892, y consistente en la ingestión, por parte de estos, de trocitos de pintura de Plomo procedentes del deterioro de las pinturas plumbíferas de los edificios.

Curiosamente este tipo de contaminación alimenticia sigue un ritmo estacional siendo más frecuente en época estival. La razón de este hecho, parece radicar en la acción de los rayos ultravioletas, que al aumentar la concentración de vitamina D, facilitarían de forma secundaria la absorción intestinal del Plomo⁴⁶.

Por otro lado la absorción digestiva del Plomo puede tener su origen en la deglución del Plomo que quedo atrapado en el moco bronquial y/o nasofaríngea.

Como ya comentamos anteriormente el Plomo absorbido por vía digestiva suele ser insoluble, por lo que su absorción es muy escasa y no suele ser superior al 5-10% del Plomo ingerido. La absorción del Plomo procedente de los alimentos esta condicionada por varios factores; así, por ejemplo, en situaciones de ayuno⁴⁷ está facilitada la absorción del mismo. En el caso de los lactantes y niños, estos pueden llegar a absorber hasta el 50% del Plomo presente en la alimentación, pero la absorción del Plomo del polvo/suelo y de desconchones de pintura puede ser menor y depende de su biodisponibilidad⁴⁸.

Las dietas pobres en calcio, fosfato, selenio o zinc pueden dar lugar a una mayor absorción del Plomo. El hierro y la vitamina D también influyen en este aspecto. El sexo también es otro factor que puede influir en la absorción plúmbica, así esta demostrado que es mayor la absorción en la mujer que en el hombre⁴⁹.

Por último la absorción cutánea del Plomo inorgánico, contrariamente a la del Plomo tetraetilo es muy escasa. La explicación a este hecho radica en la mínima o nula liposolubilidad de los compuestos inorgánicos. El naftanato de Plomo, presente en ciertas grasas y aceites industriales puede ser absorbido por vía cutánea⁵⁰.

3.2.2. DISTRIBUCION, METABOLISMO Y ELIMINACION DEL PLOMO

Estudios cinéticos en el hombre sugieren que la distribución del Plomo en el organismo, podría explicarse por un modelo tricompartmental. El primero compartimento comprendería la sangre.

El 90% del Plomo absorbido por cualquiera de las vías antes expuestas, circula en sangre en forma de fosfato insoluble y glicerofosfato.

La semivida del Plomo en la sangre es de aproximadamente 28-36 días aunque existen importantes variaciones individuales.

El segundo compartimento está representado por los tejidos blandos y contiene alrededor de 0.3-0.9 mg de Plomo; en este compartimento la vida media del metal plúmbico está situada cercana a los 40 días.

El esqueleto representa el tercer compartimento de distribución del Plomo almacenado en el organismo. La cantidad de Plomo total almacenado en los órganos oscila entre 100 y 400 mg, encontrándose en su mayor parte depositado en los huesos⁵¹. Una parte del depósito óseo se halla en forma inestable en el denominado tejido óseo trabecular, por lo que es fácilmente liberable a sangre en procesos tales como la acidosis y la descalcificación⁵². Este último hecho podría en parte justificar los mayores niveles de Plomo en

2) Aumento en la concentración de coproporfininógeno III en los glóbulos rojos.

3) Aumento de coproporfirina III en la orina.

4) Incremento de la sideremia.

5) Incremento en la excreción urinaria de porfobilinógeno, uroporfirina I y coproporfirina I.

6) Elevación en los hematíes de la protoporfirina IX.

Existen estudios en los que parece que la acción del Plomo sobre la hemoglobina no sólo afecta a la síntesis del grupo Hem, sino también a la de la globina, lo que justificaría que se hallan observado cuadros de anemia en niños con concentraciones de Plomo en sangre superiores a 40ug/dl.

El segundo grupo de efectos del Plomo sobre el sistema hematopoyético lo podemos centrar y resumir en su acción sobre los precursores de las células plasmáticas en la médula ósea, y así en este sentido, está demostrado que el Plomo es capaz de producir alteraciones morfológicas en los precursores de los hematíes en la médula ósea.

Algunos autores⁶⁴ han comprobado, en la biopsia de médula esternal de sujetos afectados por intoxicación plúmbica, la presencia de eritoblastos polipoides, megaloblastos y eritroblastos con punteado basófilo. En estos últimos, se sospecha⁶⁵ que estos punteados son acumulaciones de ácido

precoz, como más adelante veremos, para la determinación de la impregnación plúmbica.

Así, y en este sentido, podemos resumir la acción del Plomo sobre el sistema hematopoyético en dos grandes grupos. El primero de ellos, hace referencia a la interferencia que el Plomo ocasiona en la síntesis del grupo Hem a nivel de los eritroblastos de la medula ósea⁶⁰.

Las enzimas inhibidas por el Plomo en el proceso de síntesis del grupo Hem son básicamente la D-LA-sintetasa, la D-ALA-deshidrasa, el coproporfirinógeno III-descarboxilasa y la quelasa. Hay que señalar que in vivo no se ha observado inhibición de la D-ALA-sintetasa⁶¹. En cambio, otros autores⁶² han descrito la existencia de una estimulación de esta enzima por el acetato de Plomo cuando in vitro han utilizado cultivos de células hepáticas.

Esta actividad según otros estudios, vendría estimulada por un mecanismo de retroalimentación secundario a la deficiencia del grupo Hem⁶³.

Las consecuencias biológicas de la inhibición enzimática que el Plomo ocasiona se podrían resumir en los siguientes puntos:

- 1) Aumento de la tasa de D-ALA-sintetasa en sangre y en la excreción urinaria.

concentración en el líquido biliar es 10 veces superior a la de la orina, es probable que el metal eliminado por esta vía sea en una gran parte reabsorbido en el intestino para ser finalmente excretado en la orina⁵⁷.

En el sujeto normal, el Plomo eliminado por heces representa alrededor del 95% del ingerido. Se puede estimar en pocos microgramos⁵⁸, menos de 10, la cantidad retenida en los adultos no profesionalmente expuestos.

3.2.3. ACCION DEL PLOMO EN EL ORGANISMO

En el ser humano, el Plomo puede tener una amplia variedad de efectos biológicos según el nivel y la duración de la exposición. Se han observado⁵⁹ efectos en el plano subcelular y también en el funcionamiento general del organismo que van desde la inhibición de las enzimas, hasta la producción de acusados cambios morfológicos y la muerte. Dichos cambios se producen a dosis muy diferentes; en general, el ser humano que se está desarrollando es más sensible que el adulto.

Se ha demostrado que el Plomo tiene efectos en muchos procesos bioquímicos; en particular, se han estudiado los efectos sobre el sistema hematopoyético pues aun cuando en el terreno clínico la acción del Plomo sobre este sistema no sea probablemente la más importante, su conocimiento ha permitido establecer y desarrollar importantes métodos de diagnóstico

sangre que se observan en las mujeres postmenopausicas respecto de la población general, tal y como afirman algunos autores⁵³.

En general, podemos decir que el Plomo sigue en el organismo el mismo camino que el calcio, principalmente en lo que se refiere a su deposito y movilización del tejido óseo. Se estima que en el tejido óseo compacto la vida biológica del mismo es de unos 7 años⁵⁴.

La retención porcentual de Pb en los depósitos corporales es mas elevada en los niños que en los adultos.

La trasferencia de este metal desde la madre al niño, puede ocurrir tanto en la etapa de gestación⁵⁵ como en la de la lactancia⁵⁶.

El nivel de Plomo en sangre es la medida más utilizada para determinar la exposición al mismo. Sin embargo, hoy en día ya se disponen de técnicas para determinar la cantidad de Plomo presente en los dientes y los huesos, aunque aún no se conoce del todo su cinética.

Por lo que se refiere a su eliminación, la principal vía del Plomo ya absorbido es la urinaria, a través de la cual, prácticamente se excreta el 80% del mismo. Una pequeña cantidad puede ser eliminada por la bilis, las secreciones gastrointestinales, el sudor y las faneras. Dado que la

ribonucleico (RNA) que podrían tener su origen en la inhibición de la piridín-5-nucleotidasa por el Plomo.

El segundo nivel orgánico en el que el Plomo tiene un efecto tóxico importante, es sobre los hematíes ya circulantes. En este sentido, se ha podido demostrar⁶⁶ que in vitro el Plomo modifica la permeabilidad de la membrana celular para los cationes, como consecuencia de una pérdida de potasio, la cual ocasiona una disminución en la presión osmótica de los glóbulos rojos; lo que explicaría la mayor fragilidad mecánica de los mismos en los casos de saturnismo, factor que junto al déficit en la síntesis de hemoglobina podría contribuir a justificar la anemia presente en los niños con intoxicación de Plomo⁶⁷.

In vivo, el principal efecto tóxico del Plomo sobre los hematíes es la inhibición de la ATP-asa activada por el sodio y el potasio de la membrana de los glóbulos rojos⁶⁸.

En el animal y en el hombre, la vida media de los glóbulos rojos está disminuída, lo que nos permitiría clasificar la anemia antes comentada como una anemia corpuscular de tipo hemolítico⁶⁹.

Los efectos del Plomo sobre el sistema cardiovascular son confusos y contradictorios. A nivel del corazón se producen, a través del sistema nervioso

autónomo, ligeras modificaciones en el ritmo cardíaco⁷⁰; el Plomo no tiene efectos directos sobre el miocardio. Datos colectivos procedentes de diversos estudios^{71,72, 73} de poblaciones adultas indican asociaciones muy contradictorias entre la concentración de Plomo en sangre y los niveles de presión arterial sistólica y/o diastólica.

En relación a este tema, estudios anatomopatológicos han permitido comprobar que el Pb es capaz de actuar sobre las arterias y arteriolas produciendo fenómenos de proliferación de la íntima y la media, así como la hialinización de la pared que llegan a obliterar la luz arterial⁷⁴.

Se sabe que el Plomo es capaz de provocar lesiones en los túbulos proximales del riñón que se manifiesta por una aminociduria generalizada, hipofosfatemia con hiperfosfaturia relativa y glucosuria acompañada de cuerpos de inclusión nuclear, junto a modificaciones mitocondriales y citomegalia de las células epiteliales de los túbulos proximales⁷⁵.

Los efectos tubulares se manifiestan después de una exposición relativamente breve⁷⁶ y suelen ser reversibles, mientras que los cambios escleróticos y la fibrosis intersticial, requieren una exposición crónica a niveles elevados de Plomo⁷⁷.

Se advertido un mayor riesgo de nefropatía en los trabajadores que tienen niveles de PB superiores a 60ug/dl Recientemente⁷⁸ se han observado efectos renales tras haberse utilizado indicadores de función más sensibles.

Por último, dentro de las lesiones renales por la impregnación plúmbica se han descrito los efectos que esta puede tener sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona⁷⁹, así como la Kalicreína, proteína sintetizada por el riñón y que se encuentra disminuida en los sujetos hipertensos. Estos hechos junto a los anteriormente mencionados de la acción del Plomo sobre la pared vascular, podrían explicar la posible influencia de los niveles de plumbemia sobre los valores de la presión arterial.

A modo de resumen, podríamos decir que ante la exposición prolongada a Pb, el riñón responde en tres fases:

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

Fase 2^a: 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 3^a: En ella se instaura un cuadro de insuficiencia renal.

A nivel del Sistema Nervioso, se han efectuado estudios epidemiológicos prospectivos y transversales para evaluar la medida en que la exposición al Plomo ambiental afecta a las funciones psicológicas regidas por el sistema nervioso central. Así, se ha podido demostrar que el nivel de plumbemia está asociado a deficiencias neurocomportamentales en los niños⁸⁰.

Igualmente se han observado deficiencias psicológicas y neurocomportamentales en trabajadores que habían estado expuestos al Plomo durante un tiempo prolongado⁸¹. Los parámetros electrofisiológicos han demostrado ser indicadores útiles de los efectos subclínicos del Plomo en el sistema nervioso central.

A nivel estructural, los efectos del Pb sobre el sistema nervioso central son inespecíficos y consisten básicamente en una combinación de mecanismos vasculares anóxicos y lesiones directas, en las que se observan fenómenos edematosos, multiplicación de células endoteliales, proliferación glial, etc.

A nivel bioquímico, en el sistema nervioso central, el Plomo produce inhibiciones enzimáticas y alteraciones en el metabolismo al reducir entre otros factores, el transporte del ácido glutámico y el GABA.

Igualmente, se ha podido demostrar que el Plomo interfiere en la liberación de la acetilcolina o la reabsorción de la colina y la síntesis subsiguiente de acetilcolina⁸². También parece inhibir la adenilato-ciclase del Sistema Nervioso Central.

Algunos autores han confirmado la existencia de una perturbación a nivel del metabolismo de las catecolaminas, lo cual se ha podido comprobar mediante el descubrimiento de una mayor excreción urinaria de los ácidos homovalínico y vanilmandélico en niños intoxicados por este metal⁸³.

Por último, a nivel del Sistema Nervioso Central, la contaminación por Plomo parece asociarse a una reducción en el nivel de Dopamina en el cerebro, lo cual explicaría que a nivel experimental, las ratas amamantadas por madres sometidas a una intoxicación por Pb presenten estados de hiperreactividad⁸⁴.

Desde hace tiempo se sabe que la exposición a niveles elevados de Plomo produce neuropatías en el sistema nervioso periférico de tipo motor que afectan principalmente al hombre más que al niño, y con especial repercusión en los miembros superiores⁸⁵. Se ha observado a menudo, que dichos efectos son reversibles después de cesar la exposición y dependen de la edad del sujeto y de la duración de la misma.

Ultraestructuralmente el tipo de lesión ocasionada por la intoxicación plúmbica está confuso aunque la mayoría de los autores, hablan en favor de una degeneración segmentaria, acompañada a nivel electrofisiológico por una reducción o enlentecimiento en la conducción del impulso que tendría su origen en el aumento de la permeabilidad que el Pb ocasiona en la barrera vaso-nerviosa, acompañada de un edema endoneural; hechos ambos que ocasionarían a su vez una degeneración miélnica y alteraciones en la circulación intrínseca del nervio, produciendo una necrosis focal.

A nivel pulmonar, el efecto principal del metal plúmbico es la reducción en el número de macrófagos, cuya intensidad y aparición en el tiempo se encuentra en función de la concentración presente en el aire. Así, a concentraciones de 10 ug/m^3 , concentración habitual en situaciones de contaminación atmosférica importante, la reducción del número de macrófagos se observa después de 8-10 días de exposición.

Por otra parte, la administración crónica de Plomo deprime la síntesis de determinados anticuerpos, principalmente la Ig G⁰²; esta circunstancia junto a la anterior podría explicar en parte la mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas o víricas en personas intoxicadas por Plomo.

A nivel hepático la acción del Pb es poco clara; algunos autores han observado la reducción en la concentración de citocromo P 450 en el hígado,

y con ello, el metabolismo oxidativo de diversas sustancias extrañas⁸⁷. Curiosamente, la administración crónica por vía oral no produce este efecto.

En algunos estudios⁸⁸ se ha comprobado que en las intoxicaciones profesionales, no existen modificaciones llamativas en la vida media plasmática de la antipirina (sustancia metabolizada por las enzimas microsómicas hepáticas), lo que sugiere que la vía de la síntesis del grupo Hem se bloquea de manera más intensa en el tejido hematopoyético que en el hígado.

A nivel genético, las acciones del Plomo son múltiples y se extienden desde la comprobación de anomalías cromosómicas en los leucocitos de ratones alimentados con acetato de Pb al 1% hasta la aparición en los seres humanos de múltiples aberraciones cromosómicas⁸⁹.

Los efectos del Plomo en la reproducción humana se limitan a ligeras modificaciones en la morfología y en el número de espermatozoides. A nivel del embarazo se mantiene hoy en día la polémica sobre sus efectos adversos en el desarrollo del embrión y del feto.

El efecto cancerígeno y mutágeno del Plomo no ha podido ser demostrado de modo incontrovertible en el ser humano⁹⁰. En el caso de los animales de experimentación, la relación Plomo/tumor, sí ha podido ser confirmada feacientemente; así, por ejemplo se pueden provocar tumores pulmonares en

el hamster mediante la administración intratraqueal de Plomo⁹¹. En la rata, la administración de acetato de Plomo a dosis de 1.000 ppm en los alimentos durante 20 semanas, aumenta la incidencia de tumores renales producidos por la administración de N-etil-N hidroxietilnitrosamina al actuar como cocarcinógeno.

Aunque el mecanismo oncógeno del Plomo y de otros metales es un problema muy complejo que comporta, actualmente muchas lagunas, se cree que ciertos metales se acumularían en el núcleo celular interfiriendo con el DNA, bien alterando su replicación o bien inhibiéndola.⁹²

Existen multitud de factores que pueden modificar el metabolismo y la toxicidad del Plomo. En primer lugar, y dentro de estos factores, debemos hacer una especial mención a la relación existente entre los niveles de calcio en el organismo y la acción tóxica del Plomo. Así, en este sentido, podemos afirmar que un régimen deficiente en calcio aumenta la toxicidad del Pb administrado por vía oral. La razón de este fenómeno podría basarse en el aumento de la absorción intestinal del Plomo y su más fácil movilización desde los depósitos óseos, ambos hechos como consecuencia del déficit de calcemia existente en el animal.⁹³

Curiosamente, y en contra de lo que podría pensarse, la exacerbación de la toxicidad del Plomo al reducir el calcio de la alimentación, no se acompaña

de una disminución en la toxicidad del mismo al hacer un aporte de calcio superior al normal⁹⁴.

La reducción en los niveles de sideremia presenta el mismo efecto que el descenso de la calcemia, acompañándose de un aumento en la acción tóxica del Plomo⁹⁵.

Experimentalmente, la administración de leche o sus derivados aumenta la absorción intestinal del plomo. Este efecto parece ser debido a la presencia de lactosa en los mismos, glucoproteína que facilita la absorción intestinal del Pb⁹⁶.

La presencia de otros metales en el organismo parece representar un importante factor a la hora de modificar la distribución y fijación del Plomo en los diferentes tejidos. En este sentido, existen diferentes estudios⁹⁷ que han demostrado que los niveles de zinc y cobre interfieren en la distribución del metal plúmbico a nivel cerebral. Igualmente se ha comprobado que el plomo y el hierro sufren un proceso de competición por los mismos lugares de fijación en los hematíes circulantes⁹⁸.

En los niños se ha podido comprobar⁹⁹ que los niveles de 25-hidroxivitamina D y de 1-25-hidroxivitamina D guardan una relación inversamente proporcional con los niveles de plumbemia, a mayor nivel de esta

última, menores concentraciones de las anteriores. Los defectos de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa se acompañan de elevación en los niveles de Plomo.

3.3.- INTOXICACION 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.

3.3.1. 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. En este sentido y en primer lugar, podemos describir la existencia en la literatura internacional⁹⁹ de intentos de producir abortos ginecológicos mediante la absorción de extracto de saturno. 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.

Si las intoxicaciones por la sidras o los vinos adicionados de Litargirio para atemperar su acidez han desaparecido actualmente; todavía se encuentran sidras, vinos e incluso cervezas que pueden contaminarse con dosis

relativamente importantes de Plomo por contacto prolongado de estas bebidas con vasija recubierta de barniz o de vidriado de plomo.

Además, la ingestión de piezas de caza conteniendo numerosos perdigones escabechadas en salsa ácida; el consumo de vinagre que haya estado en contacto prolongado con un tapón vertedor conteniendo Plomo; la absorción de un agua agresiva que haya permanecido largo tiempo en contacto con una canalización de Plomo; la contaminación de las harinas resultante de la reparación de muelas de molino por las que haya escurrido el plomo fundido; el consumo de pan homeados con maderas de demolición impregnadas de pinturas plumbíferas tal y como ocurrió en Brest en 1925¹⁰⁰, son otras tantas causas que pueden eventualmente ser origen de intoxicaciones agudas o subagudas.

Otro ejemplo de intoxicaciones agudas por Plomo lo tenemos descrito en las poblaciones infantiles de Estados Unidos y Australia en las ya desde finales del siglo pasado, se observó el denominado "*Fenómeno de la Pica*"¹⁰¹, consistente en la ingestión de trocitos de pintura procedentes del deterioro de las pinturas plumbíferas de los edificios.

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 presenta de ordinario un 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 acompañados de un aliento fétido, que hace pensar en una crisis de apendicitis aguda, suceden más o menos rápidamente, según la dosis absorbida, pero siempre con cierto tiempo de latencia, 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, que por lo general es siempre moderada e inferior al gramo.

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. Manifestaciones estas 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. Cuando la muerte sobreviene, esta suele ser tardía y está ocasionada por un colapso cardíaco.

Si el colapso no es fatal, 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...

3.3.2. INTOXICACION CRONICA O SATURNISMO

Este tipo de intoxicación está condicionada por la larga retención del Plomo en el organismo, produciendo así un veneno típicamente acumulativo que es susceptible de provocar efectos nocivos tanto más insidiosos cuanto que aparecen en general, sin signos de alarma y a veces pueden revelarse como

irreversibles. Tal intoxicación a largo plazo tiene dos orígenes principales: alimenticio y profesional.

3.3.2.1 Intoxicación Crónica de origen alimenticio

La fácil solubilización del Plomo por los ácidos, incluso los más débiles, y en particular por los ácidos orgánicos presentes en numerosas materias alimenticias, desempeñan también en ellos un papel preponderante, permitiendo el ataque de recipientes o embalajes plúmbicos.

Hay que mencionar en primer lugar en este grupo, las intoxicaciones saturninas de origen hídrico, resultantes de la disolución del plomo de las canalizaciones por las aguas denominadas "agresivas". En España, desde la década de los años 60, no se emplea el Plomo para las redes de distribución de agua potable; pero son muchas las casas cuyas redes son anteriores, y por tanto de Plomo, siendo también común el incumplimiento de la normativa vigente. Por ello, la red de agua es un riesgo potencial de intoxicación que nunca debe olvidarse.

Se entiende por aguas "agresivas" las muy poco mineralizadas y ligeramente ácidas con un pH próximo a 6, provenientes de regiones graníticas que, gracias al oxígeno y al anhídrido carbónico que contienen, pueden disolver varios miligramos de Plomo por litro, sobre todo si permanece mucho

tiempo en el sistema de distribución. Es fácil remediar este inconveniente elevando el pH de las aguas por encima de 7.6. Precauciones análogas a esta deben tomarse con las aguas de lluvia destinadas a la alimentación y recogidas en aljibes, porque, al no ser mineralizadas y frecuentemente ácidas, atacan fuertemente las canalizaciones metálicas.

Otra posible causa de intoxicación crónica de origen hídrico se manifestó en los años 70 en los Estados Unidos¹⁰², a consecuencia de la utilización en ciertos casos, de pintura de minio para la protección de las paredes internas de los envases metálicos destinados al almacenamiento de agua para alimentación humana.

Los ácidos grasos contenidos en estas pinturas aumentan considerablemente la solubilidad del Plomo, cuya concentración entonces puede alcanzar proporciones susceptibles de entrañar intoxicación crónica a largo plazo.

Aparte del agua, otros muchos alimentos y en muy diversas circunstancias pueden acabar siendo fuentes de saturnismo en la población general no habitualmente expuesta al Plomo. Como ya comentamos anteriormente el Plomo sigue siendo hoy por hoy un metal ampliamente difundido entre la civilización humana, extendiéndose su utilización desde la fabricación de las pinturas que decoran muchos de los envases alimenticios, hasta en la misma

fabricación de esos envases, a pesar de que en los últimos años las normativas legales¹⁰³ lo impidan.

En este sentido, podemos hablar de la existencia de múltiples informes^{104,105,106} sobre intoxicaciones saturninas resultantes, por ejemplo, del consumo de alimentos ácidos que estuvieron en contacto con productos plúmbicos, ya se trate de barnices o de esmalte de óxido o de sulfuro de plomo, de diversas vasijas cerámicas; ó lo más frecuente.

Tan importante como lo indicado antes es el caso de los envases de las latas de conservas o de los utensilios de cocina. Elementos estos elaborados con estañados, efectuados no con estaño fino de 0.5% de Plomo, sino con estaños mucho más ricos en este tóxico; ya se trate de papeles de los llamados de plata, utilizados para el empaquetado de frutas, quesos, bombones, etc..., o se trate, de biberones de cristal susceptibles de ceder Plomo a la leche que contiene al efectuar la esterilización¹⁰⁷.

Por último dentro de los peligros alimenticios, origen de intoxicaciones crónicas o saturnismo, debemos volver a mencionar las precauciones que se deben tomar, con el depósito de salsas ácidas en bandejas bien de cobre estañado o bien con cualquier otra composición metálica contenedora del metal plúmbico. Igualmente volveremos a recordar el peligro que representan los productos derivados de la actividad cinegética cuando estos son sometidos a

procesos de escabechado, sin haberse extraído adecuadamente el Plomo de la munición que permitió su captura.

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

1.- Presaturismo o fase de Impregnación: En el adulto se caracteriza por la aparición de una plumbemia inferior a los $70\mu\text{g}/100\text{ml}$. Esta fase no puede ser considerada como una verdadera enfermedad pero sí permite distinguir una serie de signos biológicos e infraclinicos que nos va a permitir detectar una excesiva absorción de Plomo.

Sintomatológicamente, esta fase se caracteriza por la aparición de signos subjetivos bastante inespecíficos tales como 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 de despeño diarreico. El aumento de la secreción ácida gástrica es prácticamente constante y en algunos pacientes puede incluso dar lugar a ulcus gastroduodenal.

Junto a estos síntomas gastrointestinales, la fase de impregnación o presaturnina se caracteriza por alteraciones a nivel neurológico, existiendo una reducción de la capacidad mental y psicomotriz. Algunos autores¹⁰⁸ han demostrado en el adulto una relación entre la exposición al Plomo y el rendimiento neuropsíquico, cuyo origen podría radicar en una reducción de la velocidad de la conducción del flujo nervioso, habitualmente dosis-dependiente.

Basándose en una revisión de todos los estudios publicados hasta 1986, Ehle¹⁰⁹ estima que la modificación de la velocidad de conducción es excepcional cuando la plumbemia está por debajo de 60 μ g/100ml.

En esta fase de impregnación, también se han descrito afectaciones en el Sistema Nervioso Autónomo y en el complejo oculo-motriz, debido ésta última, probablemente, a una afección subclínica del nervio óptico secundaria a una exposición moderada al Plomo¹¹⁰.

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 intelectual¹¹¹.

Para terminar los síntomas presentes en la fase de impregnación saturnina, mencionaremos el cada día más escaso ribete de Burton¹¹². Se trata

de un piqueteado lineal azul oscuro en el interior del tejido gingival, situado aproximadamente a un milímetro del reborde de la encía. Se debe a un precipitado de sulfuro de Plomo producido por la acción del SH₂ sobre las sales de Plomo circulantes y eliminadas por saliva. El SH₂ se forma gracias a los microorganismos de las mucosas gingivales infectadas. La falta de higiene bucal facilita la aparición de este ribete.

2.- Fase de intoxicación franca: Esta segunda fase de los cuadros de intoxicación crónica se caracteriza por manifestaciones plurisistémicas. En un primer lugar podemos hablar de trastornos en el estado general del individuo caracterizados por mialgias frecuentes, cefaleas, pérdida del apetito, adelgazamiento y palidez¹¹³.

Dentro de las manifestaciones concretas de la fase de impregnación franca, debemos mencionar en primer lugar, el Cólico Saturnino. Esta es sin duda la manifestación más frecuente del saturnismo y suele ser un episodio agudo habitualmente relacionado con una absorción masiva de Plomo, o con fenómenos de infecciones, intoxicación etílica, etc...; situaciones estas que son capaces, mediante un mecanismo de acidosis metabólica, de liberar a sangre grandes cantidades de Plomo presentes en el hueso.

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

A nivel hematológico la intoxicación saturnina se acompaña de cuadros de anemia poco intensos, generalmente de características normocrómicas e hipocrómicas que, según algunos autores¹¹⁴, se podría situar dentro de las denominadas anemias sideroacrísticas; debido a la frecuente presencia de sideroblastos y a una elevación del hierro sérico.

Los eritrocitos se caracterizan por la aparición de un punteado basófilo que aunque no patognomónico, sí se considera bastante característico sobre todo, cuando éstos alcanzan una concentración superior al 2 por mil¹¹⁵.

El Sistema Nervioso Periférico se afecta, en la intoxicación saturnina, mediante un mecanismo de degeneración axónica. 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 peronéos y los extensores de los dedos gordos de los pies. Existen

casos en la literatura en los que la polineuritis motriz ha afectado a la musculatura faríngea y respiratoria, lo que ha provocado la muerte por asfixia del sujeto.¹¹⁶

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. Sus manifestaciones son plurimorfas y abarcan desde el coma hasta las convulsiones pasando por cuadros de psicosis tóxica. Según Ambrosi et al¹¹⁷, las crisis convulsivas podrían tener su origen en una acción tóxica directa del Plomo sobre las células nerviosas; hecho al cual se le sumaría situaciones de crisis de hipertensión paroxística con hipertensión intracraneal y papila de éxtasis. Mantenidas en el tiempo, las manifestaciones crónicas de la encefalopatía saturnina consistirían en pérdida de la capacidad intelectual, afasias, sorderas, hemianopsias y trastornos de la memoria entre otros.

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.

Debido, a la por lo menos en apariencia, mayor sensibilidad del SNC a la acción tóxica del Plomo, se cuestiona si las impregnaciones crónicas podrían

ocasionar un trastorno en el desarrollo de dicho SNC. Este punto hoy en día sigue en franca contradicción y puede representar una importante línea de investigación¹¹⁸.

La afección testicular es otro de los efectos nocivos de la intoxicación crónica por el Plomo. Molinini et al¹¹⁹ han encontrado reducciones en la concentración de espermatozoides en personas expuestas de forma profesional al Plomo.

El efecto tóxico podría deberse a una interferencia en la función testicular por una acción en el hipotálamo, provocando una reducción de la liberación de LH, efecto al que se le sumaría una acción directa del Plomo sobre el epitelio germinal, tal y como demostraron Cohen et al¹²⁰.

A nivel hormonal, Robin et al¹²¹ han encontrado cifras de tiroxina sérica disminuida en sujetos con intoxicación saturnina no sometidos a factores de riesgo.

Por último, dentro de los cuadros de impregnación franca, la intoxicación saturnina puede dar lugar a cuadros de hipertensión paroxística que se atribuyen a un espasmo de las arterias renales.

3.- Fase de Impregnación antigua: En esta fase, las acciones lesivas de la intoxicación antigua, se manifiestan en tres direcciones.

En primer lugar debemos mencionar los efectos del Plomo sobre la patología tumoral. El conocimiento del poder carcinógeno o cocarcinógeno, atribuido a los metales viene dado sin duda alguna por la evidencia epidemiológica, tal y como ocurre en el caso de los cánceres de pulmón de los trabajadores expuestos a los compuestos inorgánicos de arsénico, así como el mayor número de muertes, frente a las esperadas, de profesionales expuestos al óxido de cadmio; Plomo, mercurio y selenio.

No obstante, en el caso de estudios epidemiológicos, y dada la etiología multifactorial del cáncer, la evaluación del efecto carcinógeno de los metales y más concretamente del Plomo, presenta problemas importantes, ligados a la interferencia de terceras variables personales, como por ejemplo, el hábito alimentario o el tabaquismo, es decir, factores que los autores denominan "estilo de vida"¹²².

Según Durlach¹²³ se distinguen en la actualidad cuatro categorías de metales en relación a su capacidad carcinogénica:

- Carcinógenos potentes: en este grupo se incluirían el arsénico, el cromo, níquel y el berilio.

- Carcinógenos no comprobados pero cuya acción cocarcinógena ha sido demostrada: cadmio, Plomo y cobalto.

- Cocarcinógenos comprobados: en este grupo se encuentran el hierro, antimonio, zinc, cobre y aluminio.

- Metales cuya capacidad carcinogénica o cocarcinogénica no se ha podido demostrar: en este grupo se incluirían el resto de los metales presentes en la naturaleza.

Por lo que se refiere al Plomo en concreto, ya hemos visto anteriormente que es capaz de producir cáncer en el animal de experimentación y aunque en el hombre existen multitud de encuestas epidemiológicas^{124,125}, que hablan en favor de una acción cancerígena del plomo; podemos afirmar que en el momento actual no existe ningún estudio que haya podido demostrar la correlación existente entre el grado de plumbemia y el desarrollo de tumores, hecho este que como ya hemos comentado anteriormente, se encuentra muy afectado por factores interferentes como el consumo de tabaco y la exposición simultánea al arsénico^{126,127}.

A nivel experimental, y en relación a este tema, se ha comprobado que la excreción urinaria del ácido beta-aminoisobutírico está aumentada en la intoxicación saturnina. Este ácido procede de la degradación de la base de timina. Su excesiva producción sugiere que la intoxicación saturnina puede dar lugar a una degradación del DNA, circunstancia esta que estaría corroborada

por el hallazgo de anomalías cromosómicas en los linfocitos circulantes de los sujetos moderadamente expuestos al Plomo¹²⁸.

Los trabajos de Batuman et al¹²⁹ sugieren que el plomo podría intervenir, en fases de impregnación antigua, en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En este sentido, estos mismos autores han podido constatar que los pacientes que padecen hipertensión arterial esencial, con afección secundaria de la función renal, tenían una carga corporal de Plomo más alta que aquellos que sufren hipertensión esencial aislada o afección renal sin hipertensión.

Se ha sugerido que la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en las zonas geográficas donde el agua potable es blanda en relación a aquellas donde el agua es dura, podría deberse en parte a una mayor concentración de Plomo en la blanda¹³⁰. En relación a la exposición de la población general, no parece que el Plomo intervenga en el desarrollo de la hipertensión arterial.

La nefropatía saturnina franca no es frecuente. Aparece después de varios años de exposición excesiva al Plomo por lo que no es raro que en muchas encuestas epidemiológicas¹³¹ se haya demostrado una mayor mortalidad por insuficiencia renal, en los sujetos que habían sufrido exposiciones profesionales intensas al Plomo¹³².

Un estudio americano¹³³ concluye indicando que una disfunción renal con afección tubular, y también glomerular, se puede descubrir en personas con plumbemias inferiores a 80 μ g/100ml. Según Hong¹³⁴ la manifestación precoz de la afección renal inducida por el Plomo, sería una perturbación en la reabsorción tubular de la glucosa, aunque no es raro observar también como primera manifestación una ligera elevación de la urea plasmática.

Otros autores como Boscolo¹³⁵ han puesto de manifiesto una notable reducción en la actividad de la Kalicrefna urinaria.

3.4.-PRUEBAS DE VALORACION DE LA IMPREGNACION SATURNINA

Los procedimientos analíticos destinados a valorar el grado de impregnación saturnina, se pueden agrupar básicamente en dos grandes 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 primordial de este trabajo, consistente en la valoración del grado de exposición de la población general al Plomo, únicamente nos

centraremos en el estudio de aquellas pruebas que nos permitan valorar dicho grado de exposición, y así, en este sentido tenemos:

3.4.1.-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.

Cuando la exposición al Plomo cesa, la plumbemia disminuye progresivamente con una vida media variable de un individuo a otro; existen estudios en los que dicha vida es de unos 35 días tal y como han descrito Ahlgren et al¹³⁶. En cambio, existen otros como los de Kang et al¹³⁷ en los que dicha vida media se extiende más allá de los 1300 días.

Esta gran variabilidad interindividual es en parte debida a que la vida media del Plomo sanguíneo se encuentra muy influenciada por la intensidad de la exposición anterior al mismo.

Según la revisión realizada de diferentes estudios^{132,138,139,140}, se considera valores normales de plumbemia en la población general a aquellos inferiores a 200ug/l de sangre.

Estos valores se hayan en constante revisión y así por ejemplo, en algunos países como Bélgica, el valor medio de la plumbemia de los adultos no profesionalmente expuestos es de unos 150ug/l.

Por lo que se refiere a nuestro país, los estudios de Torra et al¹⁴ en 247 donantes sin exposición laboral al Plomo, han encontrado como valor medio de plumbemia en la población adulta, niveles alrededor de los 78ug/l, muy por debajo de los que estos mismos autores determinaron en el estudio que en 1984 realizaron en la población de Barcelona, en la que la media encontrada fue aproximadamente de 186ug/l.

En los estudios de Ikeda et al¹⁴¹, realizados en la población japonesa se han encontrado valores de 110 ug/l. Estas variaciones entre distintos autores y poblaciones son debidas en parte a las modificaciones en la utilización de combustibles, control de alimentos, etc.

Dada la falta de uniformidad a la hora de establecer lo que podían considerarse como niveles normales de plumbemia en la población general, uno de los objetivos de este trabajo, tal y como ya se estableció al principio del

mismo, es la determinación en una muestra cuyo tamaño consideramos estadísticamente significativo, de los valores que pudieran considerarse como normales de plumbemia en la población adulta no laboralmente expuesta.

Algunos autores como De Silva¹⁴² consideran que sería más conveniente expresar los niveles de plumbemia en relación al volumen de hematíes en vez de hacerlo por volumen de sangre total, ya que más del 95% del Plomo se halla ligado a los hematíes. Esta consideración aceptada por algunos autores continúa presentando importantes dificultades técnicas, por lo que rara vez se hace esta corrección.

Es posible que en un futuro no muy lejano, la valoración del Plomo plasmático, que representa el Plomo circulante difusible en los tejidos, sustituya el análisis del Plomo hemático total. Aunque el Plomo plasmático está en equilibrio con el eritrocitario, la repartición del Plomo entre los hematíes y el plasma no es constante. Manton et al¹⁴³ encuentran que, con una plumbemia de 100 $\mu\text{g/l}$, el 0.2% del Plomo se halla en el plasma en equilibrio; este porcentaje se eleva a 0.4% para una plumbemia de 500 $\mu\text{g/l}$ y a un 1.5-2% para una plumbemia de 1.000 $\mu\text{g/l}$.

No existiendo un consenso internacional sobre qué valores deben ser considerados como normales en los niveles de plumbemia, la OMS se ha visto en la necesidad de formular las recomendaciones sobre lo que ella considera

valores máximos de plumbemia aceptables en la población general. Dichos valores han sido establecidos en 400 $\mu\text{g/l}$ en el varón adulto y 300 $\mu\text{g/l}$ en la mujer en edad de procrear.

3.4.2. PLUMBURIA

Uno de los grandes problemas que presenta la determinación del Plomo en sangre, es la dificultad para obtener la muestra de la misma. Debido a esta circunstancia muchas veces se prefiere determinar los niveles de Plomo en orina aunque, tal y como demostraron Selander y Cramer¹⁴⁴, 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 último parámetro presenta en el curso del tiempo.

Se consideran como valores normales de plumburia cifras inferiores a 50 $\mu\text{g/g}$ de creatinina; cuando estas cifras son superiores a los 150 μg estaríamos entrando en valores clínicamente patológicos y correspondientes, en parte, a valores de plumbemia superiores a los 600 $\mu\text{g/l}$. En la práctica diaria, debido a los altos riesgos de contaminación externa de las muestras, y a la baja asociación entre plumbemia y plumburia, no se utiliza esta última para apreciar el riesgo de exposición al Plomo.

En algunas circunstancias muy concretas, se utilizan la determinación de la excreción urinaria del Plomo después de inyectar EDTA-Na₂ Ca, ó de la administración oral de ácido dimercaptosuccínico, lo que nos permite confirmar una intoxicación por Plomo en caso dudoso. Esta prueba es demasiado laboriosa y prácticamente se utiliza sólo y no de forma rutinaria, en trabajadores expuestos.

3.4.3. PLOMO EN EL CABELLO

Dado que una parte del Plomo del organismo se elimina por las faneras, Wilhelm et al¹⁴⁵ han sugerido utilizar la búsqueda del Plomo en el cabello para evaluar la exposición al mismo. La concentración del Plomo en el cabello aumenta de la raíz a la punta, lo que sugiere que la mayor parte penetraría en el cabello por difusión después de ser absorbido en la superficie. Grandjean¹⁴⁶ ha propuesto valorar el plomo en el segmento proximal del cabello, después de someterlo a un proceso de descontaminación con la ayuda del freón.

En situaciones de equilibrio, la relación entre el Plomo sanguíneo y el plomo capilar se establecería mediante los siguientes parámetros: a 600ug/l de Plomo en sangre le correspondería una concentración de 70 ug de Plomo por gramo de cabello. Las sistemáticas variaciones que algunos autores como Marlowe et al¹⁴⁷ han encontrado en los niveles de Plomo en el cabello debido

al color, textura, localización en el cuerpo y fase de crecimiento; junto a la imposibilidad de evaluar la contaminación externa del mismo y la dificultad de obtener un método válido para eliminar dicha contaminación sin destruir el Plomo presente en el pelo, hacen que ésta técnica no sea hoy por hoy fiable a la hora de valorar la exposición al Plomo en la población general.

3.4.4. PLOMO EN HUESO

Tal y como han podido demostrar Pounds et al¹⁴⁸ el esqueleto humano comienza a acumular Plomo durante el desarrollo fetal y continúa haciéndolo hasta los 60 años. 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 ¹⁴⁹ y la lactancia, así como en la osteoporosis¹⁵⁰.

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^{151,152}. Actualmente se ha desarrollado una técnica, mediante RX, que permite valorar el plomo en los huesos in vivo, especialmente en las falanges y en la tibia.

Esta técnica ha permitido encontrar una excelente correlación entre la concentración de plomo en la tibia medida por fluorescencia de RX y la exposición al metal.

3.5.- CUANTIFICACION DEL PLOMO

La elección de uno u otro método, 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.

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

- 1.- Espectrofotometría con ditizona¹⁵³**
- 2.- Espectrometría de Absorción Atómica (EAA)¹⁵⁴.**
- 3.- Voltametría de disolución anódica¹⁵⁵.**

El método usado históricamente para analizar el Plomo, tanto en muestras biológicas como ambientales, es el **Compleximétrico con Ditizona**. 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.

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.

En los métodos de **Espectrometría de Absorción Atómica (EAA)**, se han publicado muchas técnicas para la preparación y concentración de las muestras¹⁵⁶. 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.
- c) Determinación cuantitativa por medición de la luz absorbida por el Plomo en su frecuencia de resonancia característica, 283.3 nm.

En general los métodos clásicos de **Espectrometría de Absorción Atómica** emplean un procedimiento de oxidación muy parecido al de la técnica de la

Ditizona. A partir de una muestra de aproximadamente 10 ml de sangre, y tras la preparación de la misma, se procede a la aspiración de la solución de Plomo iónico mediante un sistema de llama de aire-acetileno donde el metal es reducido a su estado atómico.

Existen numerosas variaciones sobre este procedimiento aunque por su importancia y utilización, caben destacar el método publicado en *Standard Methods of Clinical Chemistry*¹⁵⁷, basado en la coprecipitación del Plomo con hidróxido de bismuto después de la digestión de la muestra.

Tras la centrifugación y eliminación del sobrenadante, el precipitado se redisuelve en ácido para ser aspirado en la llama. La segunda variación que merece una mención es un procedimiento del NIOSH¹⁵⁸ (*National Institute for Occupational Safety and Health*), basado en la quelación del Plomo con pirrolidina-ditiocarbamato tras la digestión de la muestra. Este quelato es extraído con metil isobutil cetona y luego el extracto es aspirado en la llama.

Junto a estas técnicas clásicas de EAA, merecen ser comentadas la Técnica del Micrométodo por Espectrometría de Absorción Atómica con llama para la detección del Plomo en sangre denominada **Técnica en Microescala de Deives**^{159, 160}.

En este procedimiento no hay la preparación previa de la muestra, sino que a partir de un toma de 10 μ l de sangre obtenida por punción dactilar, se introduce ésta en una cápsula especial de platino que contiene peróxido de hidrogeno, mediante el cual se oxida parcialmente la muestra para posteriormente a través de la llama, realizar la determinación del Plomo.

Además de los métodos de EAA descritos hasta el momento, actualmente están tomando gran relevancia las técnicas de **Espectroscopía de Absorción Atómica Electrotérmica (EAAET)**, también denominadas técnicas con horno de grafito^{161 162} y/o barra de carbón¹⁶³.

En estos procedimientos electrotérmicos, unas veces la muestra se trata previamente mediante oxidación ácida tal y como hemos descrito en los métodos clásicos; mientras que en otros¹⁶⁴ se introduce directamente la muestra en el instrumento de medición sin ninguna preparación previa.

Sea cual sea la técnica elegida en la manipulación de la muestra a estudiar, ésta se introduce en la unidad de medición tras lo cual se calienta el tubo de grafito o la barra de carbón con una resistencia eléctrica que lo lleva sucesivamente a una temperatura de secado de 100°C, de calcinación (400°C) y luego de atomización (2000-2500°C).

Durante la atomización se produce una concentración elevada de Plomo en el campo óptico, pero los átomos se escapan rápidamente por difusión. La absorbancia del Plomo a 280.2 y 283.3 nm es una señal transitoria que dura unos pocos segundos y que se utiliza para la determinación cuantitativa. La altura y, con más frecuencia, el área del pico de absorbancia se emplea para el cálculo de las concentraciones de Plomo.

La tercera categoría de métodos analíticos que hemos mencionado anteriormente, es la denominada electroquímica conocida como la **Técnica de Voltametría de Disolución Anódica (VDA)** ampliamente aceptada como método para el análisis del Plomo¹⁶⁶. En esta metodología, el Plomo presente en las muestras de sangre es reducido a Plomo elemental mediante un potencial negativo aplicado a un electrodo de trabajo de mercurio, depositandose posteriormente sobre dicho electrodo.

Tras un periodo prefijado, el potencial del electrodo de trabajo se desplaza hacia valores más positivos, provocando la reoxidación del Plomo depositado en electrodo de mercurio. Midiendose la corriente anódica resultante de esta oxidación que es proporcional a la concentración del Plomo.

Por último, existen diversos métodos no aplicables a la rutina para la determinación del Plomo en muestras sanguíneas¹⁶⁶. Estos métodos incluyen microsondas electrónicas, fluorescencia por rayos X, análisis por activación

neutrónica y espectrometría de masa¹⁶⁷. Todos estos métodos requieren el uso de instrumental costoso y un alto grado de entrenamiento del laboratorista.

La Espectrometría de Absorción Atómica es recomendada por el NIOSH (National Institute for occupational Safety and Health), en su "**General Procedures for Metals**", no sólo para la determinación del Plomo sino también para la de otros muchos metales traza en materiales industriales y de la atmósfera. La utilidad de este método radica en la amplia variedad de condiciones en la que puede ser aplicado.

Los métodos por Espectrometría de Absorción Atómica específico para Plomo recomendados por el NIOSH son los siguientes:

1.- Plomo en sangre o en aire: Con horno electrotérmico, es decir, sin llama; su mayor ventaja es la gran sensibilidad que puede llegar al no o dos grados de magnitud con respecto a los procedimientos de Espectrometría con llama. Sus principales desventajas son las siguientes:

a) Los efectos debidos a la matriz de la muestra son mas marcados que en la absorción atómica por llama¹⁶⁸ debiéndose aplicar el método de adición de estandard.

b) El tiempo de análisis es largo.

c) El equipo es costoso en comparación con la espectrometría con llama.

2.- Plomo en sangre y orina: Mediante procedimiento de Espectrometría de Absorción Atómica con llama. Este método ofrece varias ventajas tales como la rapidez del análisis, el no necesario entrenamiento profundo en el manejo del método y la no presencia de interferencias conocidas.

Su principal desventaja es, sin duda alguna, el requerir una muestra de mayor volumen que el método anterior¹⁶⁹.

Además de su gran sensibilidad y amplio intervalo de linealidad, los métodos de Espectrometría de Absorción Atómica (EAA) son más económicos en su coste por análisis que otros métodos.

3.5.1- ESPECTROMETRIA DE ABSORCION ATOMICA (EAA)

La excitación de los átomos merced a una llama o a un horno electrotermico, es un proceso con escasa eficacia, del orden del 5%, permaneciendo la mayoría de los átomos sin excitar.

Por otro lado, los átomos vaporizados en su estado fundamental absorben luz de la misma longitud de onda que emitirían si el elemento fuera excitado. Este hecho es el que se utiliza en las técnicas de medida de la Absorción Atómica.

En ellas el elemento que quiere medirse se lleva, por medio de una llama o de un horno electrotermico, como más adelante veremos, a un estado no excitado, ni ionizado, en el que puede absorber radiación externa.

Cada elemento posee su propio espectro característico de emisión y absorción. La longitud de onda de emisión y absorción se conoce como *Línea de Resonancia*.

La fuente de energía radiante son las lámparas de cátodo hueco, que están construidas con el mismo elemento que quiere medirse, de forma que existe una para cada uno de ellos. Cuando son excitados los átomos de la lámpara, producen un vapor que emite un rayo de luz monocromática de la misma longitud de onda que la que absorben los átomos de ese elemento.

La luz procedente de las lámparas de cátodo hueco se hace pasar por una llama u horno electrotermico donde se encuentran los átomos que quieren medirse nebulizados y en su estado fundamental.

Parte de la radiación es absorbida por los átomos del elemento, que pasan a un estado excitado.

Durante este proceso, se pierde parte de la intensidad de la radiación (Absorción Atómica). Así pues, la adición de la muestra a la llama produce un descenso de la intensidad de la radiación que llega al detector. Este descenso es directamente proporcional a la concentración del elemento en la muestra.

La Espectrometría de Absorción atómica consiste en la medición de las especies atómicas por su absorción a una determinada longitud de onda.

Para obtener la especie atómica o el estado fundamental del átomo de la muestra a estudiar, existen diferentes formas.

Así, en primer lugar, podemos mencionar una técnica de atomización utilizada en la denominada **Espectrometría de Absorción Atómica con Llama**, en la que tras la nebulización de la muestra¹⁷⁰, posteriormente esta se disemina en forma de aerosol dentro de una llama de aire-acetileno. A la temperatura de esta llama (2250°C), el elemento es reducido a su estado atómico.

A continuación, dicho elemento se pasa a través de la llama de una longitud de onda determinada, desde la cual los átomos del elemento estudiado

al encontrarse en su estado fundamental, absorben parte de ella y la luz restante transmitida se mide mediante un detector; obteniéndose así un sistema por el cual es posible calcular la cantidad del elemento estudiado en la muestra objeto del análisis.

En la **Espectrometría de Absorción Atómica Electrotérmica** es otra la técnica que permite llevar la muestra a su estado atómico. El método consiste básicamente en colocar la muestra diluida dentro de un tubo o cubeta de grafito, que luego se calienta con una resistencia eléctrica pasando por distintos intervalos de temperatura para secar, carbonizar y luego atomizar la muestra.

La temperatura de atomización se encuentra en el intervalo de 2400-2600°C. El calentamiento controlado permite secar la muestra evaporando el agua y luego, carbonizar la materia orgánica antes de alcanzar la temperatura de atomización. Posteriormente, a través del tubo de grafito se pasa una longitud de onda visible que es absorbida por elemento atómico presente en la muestra, y al igual que en el caso de la espectrometría de absorción atómica con llama, la luz restante es medida mediante un detector, siendo la absorbancia obtenida proporcional a la concentración del elemento estudiado en la muestra.

Las muestras de suero han presentado problemas analíticos para su determinación por **Espectrometría de Absorción Atómica Electrotérmica**, debida

a la compleja matriz proteica presente en las mismas. Varios investigadores¹⁷¹ han empleado soluciones conocidas como "Modificadores de Matriz" para facilitar la eliminación de estos problemas. El uso de soluciones amoniacaes de molibdato amónico y/o de sales de magnesio, como modificadores de la matriz, han atenuado algunas de las dificultades analíticas en la medición de elementos metálicos presentes en las muestras orgánicas.

Básicamente, los componentes de un espectrofotometro de absorcion atómica son los siguientes:

A) Fuente de energía radiante: Está representada habitualmente por las lámparas de cátodo hueco, que constan de dos electrodos introducidos en una ampolla de vidrio llena de un gas inerte como el argón o el neón. En el extremo opuesto a los electrodos hay una ventana de cuarzo transparente a la radiación emitida. El cátodo de la lampara, en forma de copa, está revestido o construido con el elemento que quiere medirse.

Cuando se establece una diferencia de potencial de unos 400 voltios, se produce una descarga de los átomos de la superficie del cátodo y se llena la lampara de un vapor atómico. Los átomos de este vapor se excitan al chocar con el gas inerte y experimentan una excitación electrónica emitiendo radiación cuando vuelven a sus estados normales.

En la actualidad, la mayoría de los Espectrofotómetros de Absorción Atómica utilizan una lámpara suplementaria de Deuterio para corregir las interferencias de fondo.

Los haces irradiados por la lámpara de cátodo hueco y la lámpara de Deuterio se sitúan en el mismo eje óptico por medio de un combinador de haces; el haz combinado pasa a través del quemador y es absorbido por los átomos u otras sustancias coexistentes. Finalmente, entra en el fotodetector a través del monocromador.

B) Quemador. Es el lugar donde los átomos, en su estado fundamental, absorben la energía radiante que llega de la lámpara del cátodo hueco. Los principales quemadores son los de Llama y los Electrotérmicos.

Los quemadores de llama producen una llama alargada y estrecha, de forma que se encuentren en el paso de la luz el mayor número de átomos. La longitud de la rendija suele ser de unos 100 mm. La posición de la llama en el camino óptico debe ajustarse, para obtener la máxima sensibilidad. También debe ajustarse la proporción de oxidante y combustible para cada elemento. Una proporción alta de combustible da una llama reductora, mientras que una proporción baja de combustible da una llama oxidante.

Los quemadores electrotérmicos se emplean en la denominada absorción atómica sin llama. El más utilizado es el horno de grafito, que consiste en una cavidad de grafito con dos electrodos que proporcionan la corriente eléctrica para el calentamiento. Por el interior de la cámara circula agua para enfriarla rápidamente después de la atomización.

La muestra se coloca en la cámara con una micropipeta. Inicialmente se produce el calentamiento de la muestra alrededor de unos 1500°C para eliminar el disolvente y destruir la matriz (calcinación). A continuación, se aumenta la temperatura hasta alrededor de los 3000°C para producir la atomización.

C) Monocromador: selecciona la longitud de onda que llega al detector. El monocromador debe poseer una resolución tal, que permita separar la línea de absorción del elemento de otras líneas de emisión procedentes, por ejemplo, de los gases de la llama. La selección de la longitud de onda se hace de forma automática con la lámpara de cátodo hueco funcionando.

Los Espectrofotómetros de Absorción Atómica pueden ser de un solo haz o de doble haz. En los de doble haz, la luz de la lámpara de cátodo hueco es desdoblada en dos haces, uno de los cuales se hace pasar por el quemador y el otro se lleva directamente al fotodetector.

D) Fotodetector: Es el sistema que transforma la energía luminosa que le llega en forma de fotones en energía eléctrica. Los más utilizados son los tubos fotomultiplicadores, tubos electrónicos que además de detectar la señal luminosa, la amplifican. Estos tubos se construyen utilizando como cátodos metales sensibles a la luz, capaces de emitir electrones en proporción directa a la energía luminosa que les llega.

Los electrones producidos son dirigidos a una segunda superficie del mismo metal que producen más electrones, éstos a otra y así sucesivamente.

E) Dispositivos de lectura: La señal eléctrica generada en el fotodetector es llevada hasta las unidades de registro donde se dibujan los datos obtenidos por el instrumento. Básicamente consisten en un convertidor de señal analógico-digital y un integrador que convierte los resultados obtenidos en unidades de concentración.

Las principales interferencias que se producen en las medidas de absorción atómica son:

1) Las Interferencias químicas, producidas por sustancias que impiden que el quemador disocie los átomos, de forma que éstos no se encuentran libres y entonces no se produce la absorción.

Ejemplo de este tipo de interferencias es la que produce el fosfato en el proceso de determinación del calcio al formar complejos de fosfato cálcico.

2) Las interferencias de ionización se originan cuando, además de disociarse los átomos en el quemador se excitan y emiten energía en la misma longitud de onda que se mide. Este efecto se evita añadiendo un exceso de sustancia que se ionice más fácilmente, de forma que absorba la mayor parte de la energía de la llama.

3) Las interferencias de matriz se refieren a los aumentos de la absorción de radiación producidos por disolventes orgánicos, formación de sólidos al evaporarse el óxido en el quemador y formación de óxidos de metales. Estas interferencias se reducen por medio de sistemas específicos para cada determinación.

MATERIAL Y METODO

4.- MATERIAL Y METODO

4.1.- SUJETOS ESTUDIADOS

Para la realización de este trabajo, se seleccionaron 245 muestras de sangre total pertenecientes a otros tantos sujetos; todos ellos miembros de la Hermandad de Donantes de Sangre de la Comunidad de Madrid que acuden a hacer sus donaciones a la Unidad de Donantes del Hospital Clínico de San Carlos.

De las 245 muestras estudiadas, 36 fueron excluidas por una o varias de las siguientes razones: -. no haber querido realizar la encuesta de factores de riesgo (10 casos); -. Escasa viabilidad de la muestra obtenida (15 casos);-. deterioro de la muestra durante su procesado (11 casos).

De las 209 muestras analizadas en este estudio, 5 fueron depuradas por presentar puntuaciones muy extremas "outliers" en las cifras de Plomo encontradas. A pesar de lo cual no se consiguió, como más adelante veremos, la normalización de las variables estudiadas

Las 204 muestras restantes correspondieron a sujetos adultos: 121 varones (59.3%) y 83 mujeres (40.7%), de edades comprendidas entre los 18-65 años; con una media de 30.68+/-10.41; 95 fumadores (46.6%) y 109 no

fumadores (53.4%).(Gráfico I)

A todos los sujetos se les solicitó su autorización por escrito para la obtención de la muestra de sangre total. Igualmente, a todos ellos se les realizó una encuesta de factores de riesgo para la contaminación por diferentes metales.

4.2.- MATERIAL FISICO

Para la obtención de la sangre en los sujetos estudiados, se obtuvo la muestra sanguínea precisa para el estudio de las variables dependientes, en un arco horario que abarcaba desde las 11 hasta las 19 horas.

En todos los sujetos, tras la colocación del compresor en el brazo y desinfectado posterior, con alcohol, de la flexura del codo, se procedía a la venopunción de la vena basilica, extrayéndose un volumen de sangre venosa de aproximadamente 5 cc, que posteriormente era depositada en tubos tipo vacutainers[®] heparinizados libres de Plomo.

La venopunción se realizó con agujas esterilizadas de acero inoxidable; las muestras, se mantuvieron, en cámara frigorífica a 4°C aproximadamente.

GRAFICO I

Características de la Muestra estudiada

TOTAL MUESTRA: 204

DISTRIBUCION POR SEXO:

Varones: 121

Mujeres: 83

EDAD MEDIA: 30.68+/-14.41 años

RANGO DE EDAD: 18-65 años

DISTRIBUCION POR HABITO TABAQUICO:

Fumadores: 95

No Fumadores: 109

Nº MEDIO DE CIGARRILLOS CONSUMIDOS: 6.85+/-0.77 cig/día

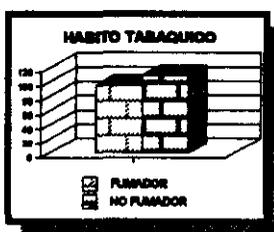
RANGO DE CIGARRILLOS CONSUMIDOS: 1-40 cig/día

DISTRIBUCION POR TIPO DE TABACO:

Rubio: 73

Negro: 19

Pipa: 3*



*Excluidos del estudio estadístico (véase más adelante)

4.3.- METODO EMPLEADO

4.3.1 INSTRUMENTACION

Para la ejecución de este trabajo se ha empleado un Espectrofotómetro de Absorción Atómica modelo Perkin-Elmer 1100 B, con corrector de fondo a través de una lámpara de Deuterio de fabricación americana.

El horno de grafito, empleado para la determinación de Plomo, correspondía al modelo HGA, suministrado por Perkin-Elmer. Los tubos de grafito utilizados son, también, de Perkin-Elmer, y presentan cubierta pirolítica y plataforma.

La lámpara empleada para la determinación del Plomo, es una lámpara de cátodo hueco, de la reiterada empresa.

4.3.2. REACTIVOS Y ESTANDARES

A.- Solución de ataque y modificadora de matriz:

1) NO_3H concentrado, Merk, suprapur.

2) Solución amoniacal de Molibdato amónico: 715mg de Molibdato amónico (Merk, pA) y 50 ml de amoniaco concentrado (Merk, suprapur) más agua hasta obtener 100ml de solución.

B.- Solucion patrón concentrada:

- 1) Solución de Plomo de 1000ug/ml.

C.- Solución patrón diluida:

- 1) Solución de Plomo de 100ug/ml.

D.- Solución intermedia de patrón diluida:

- 1) Solución de Plomo de 10ug/ml.

E.- Soluciones de trabajo:

- 1) Solución de Plomo de 50ug/l.
- 2) Solución de Plomo de 100ug/l
- 3) Solución de Plomo de 200ug/l

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

4.3.3. PROCEDIMIENTO ANALITICO

4.3.3.1. 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 adiciona 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. Las condiciones operatorias del equipo instrumental se hallan representadas en la tabla III.

Las condiciones operatorias del horno de grafito, se encuentran reflejadas en la Tabla IV. Igualmente la rampa de temperaturas utilizadas derivan de las Gráficas II y III.

Fijadas en el equipo las condiciones para el Plomo (Tabla IV) y, a partir de las muestras ya preparadas, se hacen las tomas correspondientes (20ul) 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.

4.4. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

En todos y cada uno de los sujetos analizados, se estudiaron los siguientes parámetros: edad, sexo, presión arterial y el carácter de fumador o no fumador. Se definió como "fumador" a aquel que fumaba en la época de realizar el estudio. La mayoría de 6.7 ± 0.7 cigarrillos /día, el carácter de "no fumador" se aplicó a aquellos que no habían fumado en su vida.

TABLA III
Condiciones Operatorias del Equipo Instrumental

LINEA DE RESONANCIA.....	283.3 NM
ZONA.....	U.V.
POSICION DE REJILLA.....	4
INTENSIDAD DE LA CORRIENTE DEL SISTEMA EMISOR.....	8 Ma
CORRECTOR DE FONDO.....	SI

GRAFICO II
Variaciones de las señales en función de la Temperatura de Incineración

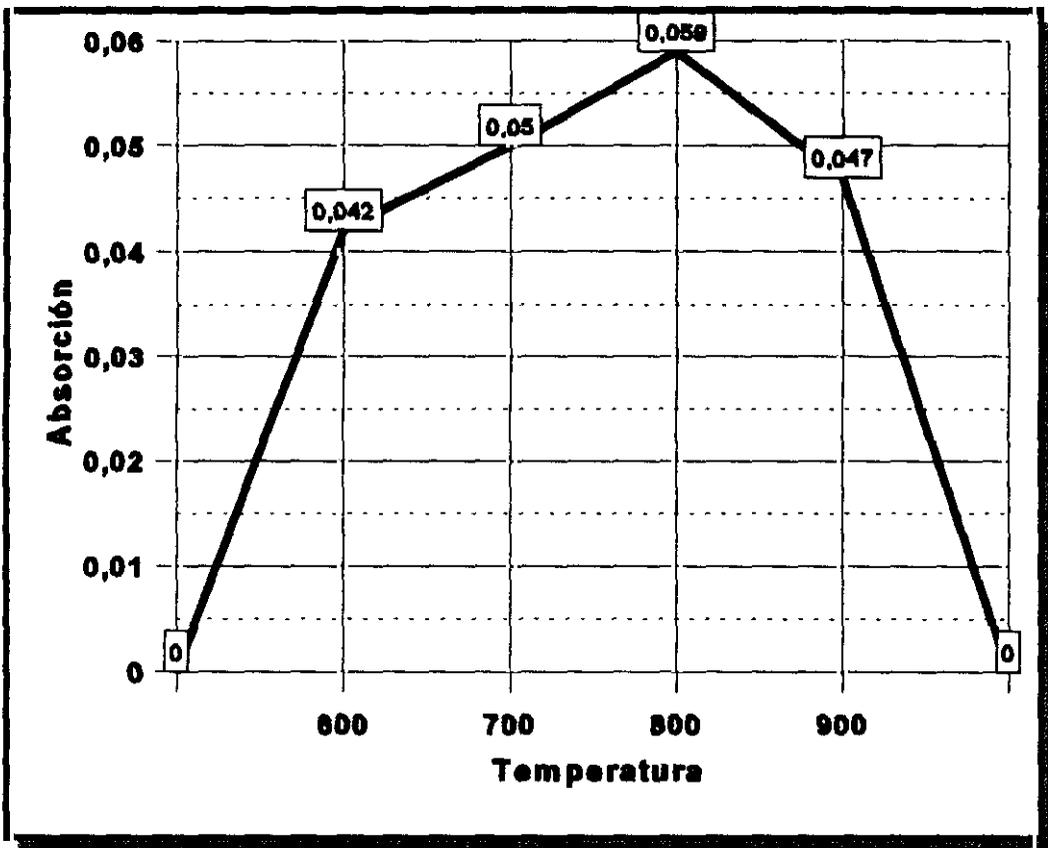


GRAFICO III
Variaciones de las señales en función de la Temperatura de
Atomización

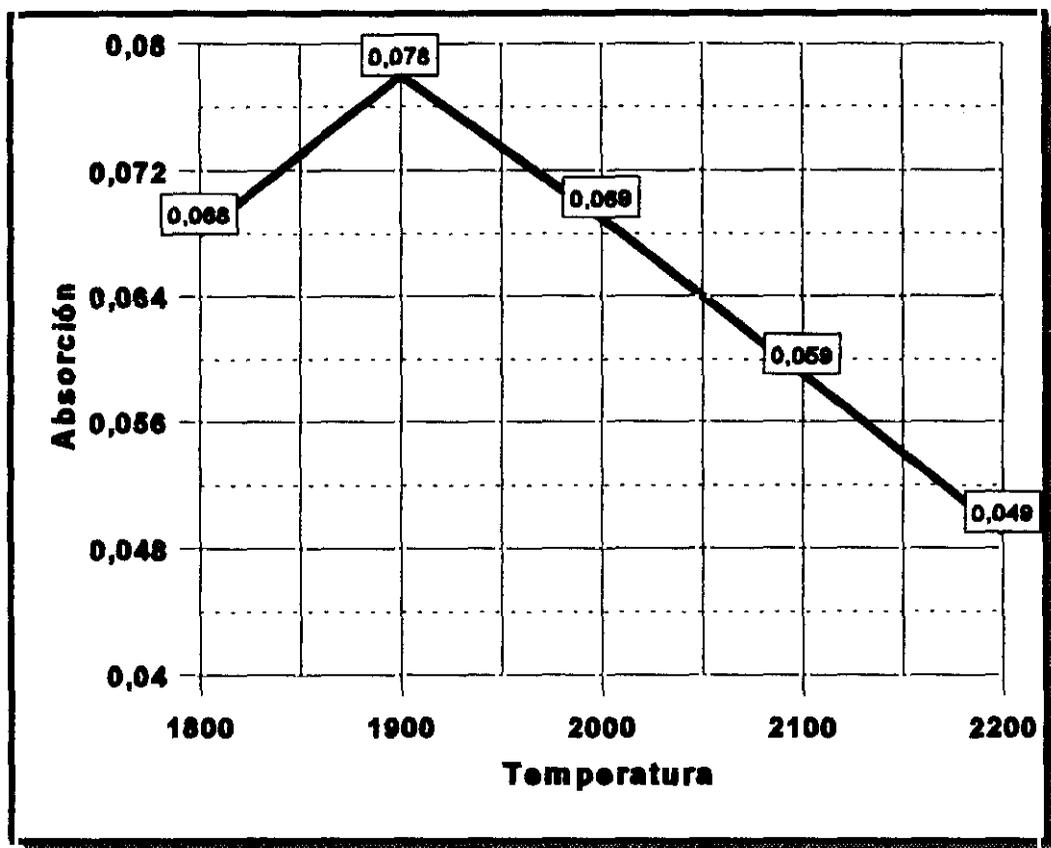


TABLA IV
Condiciones Operatorias del Horno de Grafito

TEMPERATURA °C	VALOR DIGITAL	TIEMPO(Seg.)
120	20	30
350	15	10
800	25	10
1900	0	4
2500	1	3

4.5. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Para alcanzar los objetivos fijados en este estudio, el total de sujetos analizados se dividió de las siguientes maneras:

1º- Según el sexo se subdividió en dos subgrupos, el primero de ellos formado por 121 varones y el segundo formado por 83 mujeres.

2º- En base al hábito tabáquico se obtuvieron dos subgrupos de 109 individuos "no fumadores" y 95 sujetos "fumadores".

El subgrupo de sujetos fumadores se subdividió a su vez en tres subgrupos, según el tipo de tabaco que consumían y; así se obtuvieron 19 individuos que habitualmente consumían "Tabaco rubio"; 73 consumidores de "Tabaco negro" y 3 individuos fumadores de "Tabaco de pipa".

Dado el escaso número de individuos fumadores de "Tabaco de pipa" y su prácticamente nula influencia en los resultados estadísticos del grupo de "fumadores" se decidió no incluirlos en nuestro estudio. En cada uno de los otros dos subgrupos, se estudió la [Pb] en sangre total, y se analizó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro.

Por último el grupo de fumadores se dividió, según el número de cigarrillos consumidos al día, en dos subgrupos, aquellos que fumaban una cajetilla o más al día (>20 cigarrillos/día), 38 sujetos y los que fumaban menos de una cajetilla al día, 57 individuos.

En el total de individuos analizados, se estudió la influencia que la concentración de Plomo en sangre total pudiera tener sobre los valores de Presión Arterial Máxima y Presión Arterial Mínima. Igualmente se analizó la existencia de una posible correlación, estadísticamente significativa, entre la edad y el Plomo.

Por último se valoró la existencia o no de una correlación entre el número de cigarrillos consumidos y los niveles de Plomo en sangre, en el grupo de sujetos fumadores.

4.6. METODO ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el modulo estadístico SAS, paquete de programas estadísticos SAS, version 6.10 (SAS Institute, Inc Cary, NC, USA) aplicado a un ordenador ALPHA 2100 (UNIX) del Centro de Procesos de Datos de la Universidad Complutense de Madrid fin de obtener:

1) Estadística descriptiva: media, desviación estandar, valores máximos y mínimos, y distribución de frecuencias.

2) Comparación de dos grupos mediante la utilización de pruebas no paramétricas como el Test de Suma de Rangos de Wilcoxon.

3) Coeficientes de correlación entre cada uno de los parámetros estudiados para valorar la posible presencia de una correlación lineal entre ellos.

4) Utilización del coeficiente de Durbin-Watner, para conocer perturbaciones aleatorias en la matriz de regresión.

Se consideró significación estadística una ($p < 0.05$). Los resultados expresados a lo largo del trabajo vienen dados como media +/- DE.

RESULTADOS

5.- RESULTADOS

Los datos de los niveles de plumbemia [Pb/I] de todos los sujetos estudiados en nuestro trabajo, se detallan en la tabla V y Gráfico IV.

En primer lugar antes de analizar los resultados obtenidos debemos mencionar, que las variables dependientes estudiadas no siguen una distribución normal, lo cual fue comprobado mediante la aplicación a las variables estudiadas del Test de Kolmogorov-Smirnov¹⁷² que demostró un nivel de significación estadística de ($p=0,00032$).

Así mismo se analizó si la eliminación de los "outliers" encontrados, podrían normalizar los resultados de las variables estudiadas, hecho que se demostró no ocurría. Nivel de significación del Test de Kolmogorov-Smirnov tras la eliminación de outliers ($p=0,0056$). Aún a pesar de esta circunstancia se decidió eliminar dichos valores extremos ya que distorsionaban los resultados objeto de nuestro estudio,

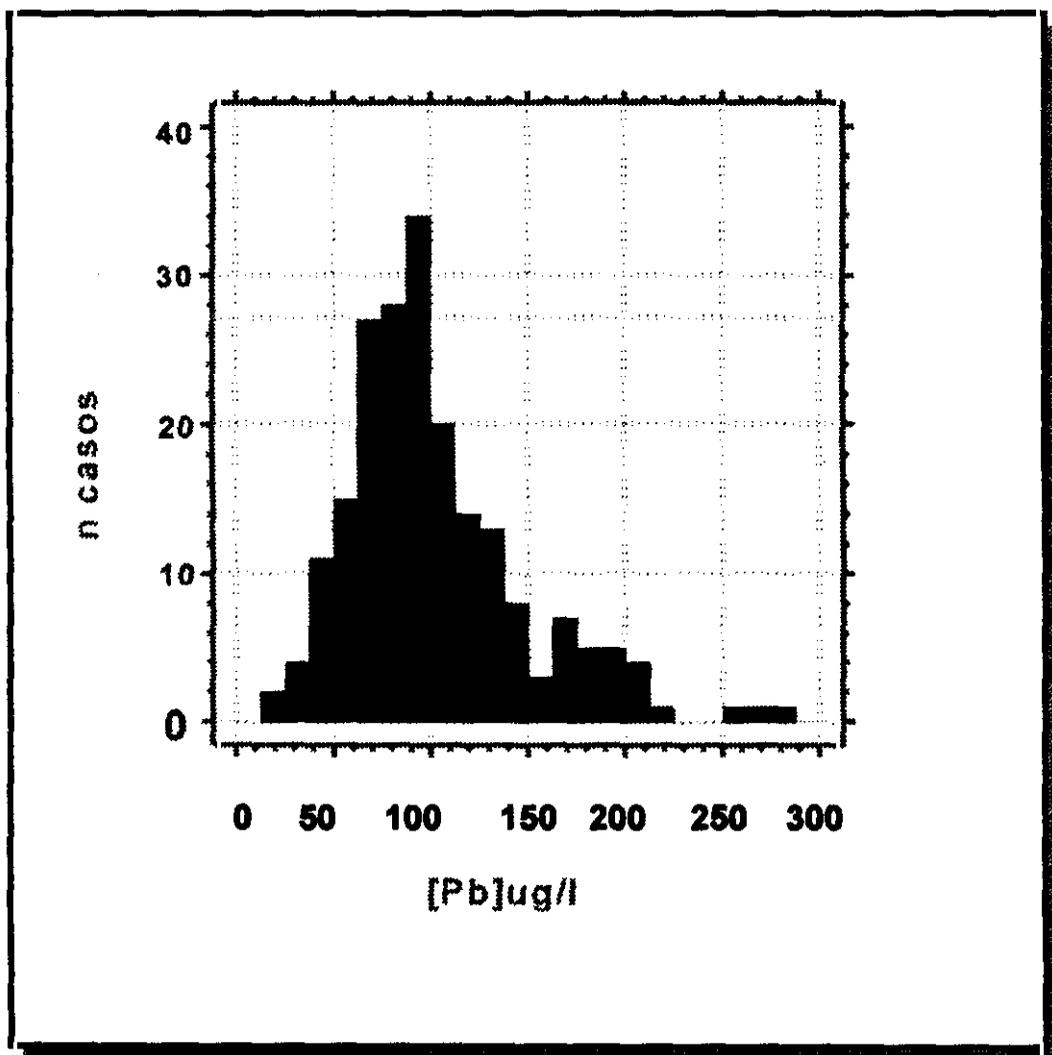
En el subgrupo de fumadores, se eliminaron para el estudio estadístico los 3 sujetos fumadores de tabaco de pipa, por no representar un volumen de muestra estadísticamente significativo.

TABLAV
Valores de [Pb]ug/l en sangre total en la muestra objeto del estudio

	Lower Class Limit Frequency	Upper Limit	Midpoint	Relative Frequency	Cumulative Frequency	Cum. Frequency	Rel.
at or below		0.000		0	0.00000	0	0.00000
1	0.000	12.500	6.250	0	0.00000	0	0.00000
2	12.500	25.000	18.750	2	0.00980	2	0.00980
3	25.000	37.500	31.250	4	0.01961	6	0.02941
4	37.500	50.000	43.750	11	0.05392	17	0.08333
5	50.000	62.500	56.250	15	0.07353	32	0.15686
6	62.500	75.000	68.750	27	0.13235	59	0.28922
7	75.000	87.500	81.250	28	0.13725	87	0.42647
8	87.500	100.000	93.750	34	0.16667	121	0.59314
9	100.000	112.500	106.250	20	0.09804	141	0.69118
10	112.500	125.000	118.750	14	0.06863	155	0.75980
11	125.000	137.500	131.250	13	0.06373	168	0.82353
12	137.500	150.000	143.750	8	0.03922	176	0.86275
13	150.000	162.500	156.250	3	0.01471	179	0.87745
14	162.500	175.000	168.750	7	0.03431	186	0.91176
15	175.000	187.500	181.250	5	0.02451	191	0.93627
16	187.500	200.000	193.750	5	0.02451	196	0.96078
17	200.000	212.500	206.250	4	0.01961	200	0.98039
18	212.500	225.000	218.750	1	0.00490	201	0.98529
19	225.000	237.500	231.250	0	0.00000	201	0.98529
20	237.500	250.000	243.750	0	0.00000	201	0.98529
21	250.000	262.500	256.250	1	0.00490	202	0.99020
22	262.500	275.000	268.750	1	0.00490	203	0.99510
23	275.000	287.500	281.250	1	0.00490	204	1.00000
24	287.500	300.000	293.750	0	0.00000	204	1.00000
above		300.000		0	0.00000	204	1.00000

Mean = 102.448 Standard Deviation = 46.1178 Median = 94

GRAFICO IV
Histograma de Frecuencia de [Pb]ug/l en la muestra estudiada



Ante la imposibilidad de obtener normalizaciones en la distribución variables estudiadas nos decantamos por la utilización de pruebas no Paramétricas y más concretamente por el Test de suma de Rangos de Wilcoxon para comparación de dos grupos.

5.1.- Resultado de la determinación cuantitativa de la [Pb] en sangre total de todos los sujetos estudiados.

En el Grupo Control formado por 204 sujetos adultos, sin factores de riesgo de exposición profesional al Plomo se obtuvo, en las muestras de sangre obtenidas mediante venoclisis, un valor medio de concentración de Plomo [Pb] ($X= 102.44 \pm 46.11 \mu\text{g/l}$) Gráfico V.

5.2.- Resultado de la determinación de la [Pb] en sangre total según el sexo.

El grupo control estaba formado por un total de 121 varones (59.3%) y 83 mujeres (40.7%). El valor medio de concentración de Plomo en sangre total en el grupo de los varones ($X=106.25 \pm 50.91 \mu\text{g/l}$), resultó superior al obtenido en el grupo control de mujeres ($X=96.87 \pm 37.66 \mu\text{g/l}$). La diferencia encontrada entre ambos subgrupos, no fue estadísticamente significativa ($p=0.471$). Gráfico VI

GRAFICO V
[Pb]ug/l en la muestra estudiada

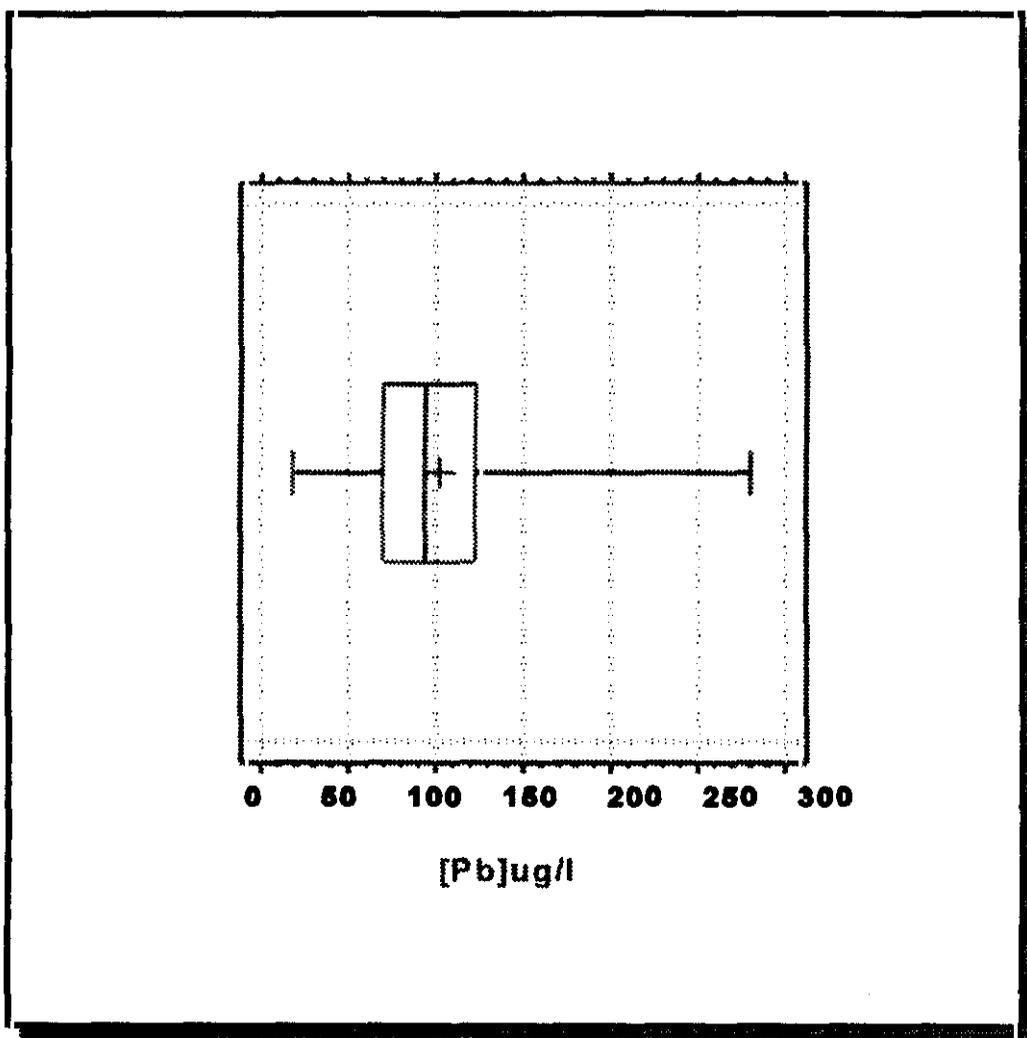
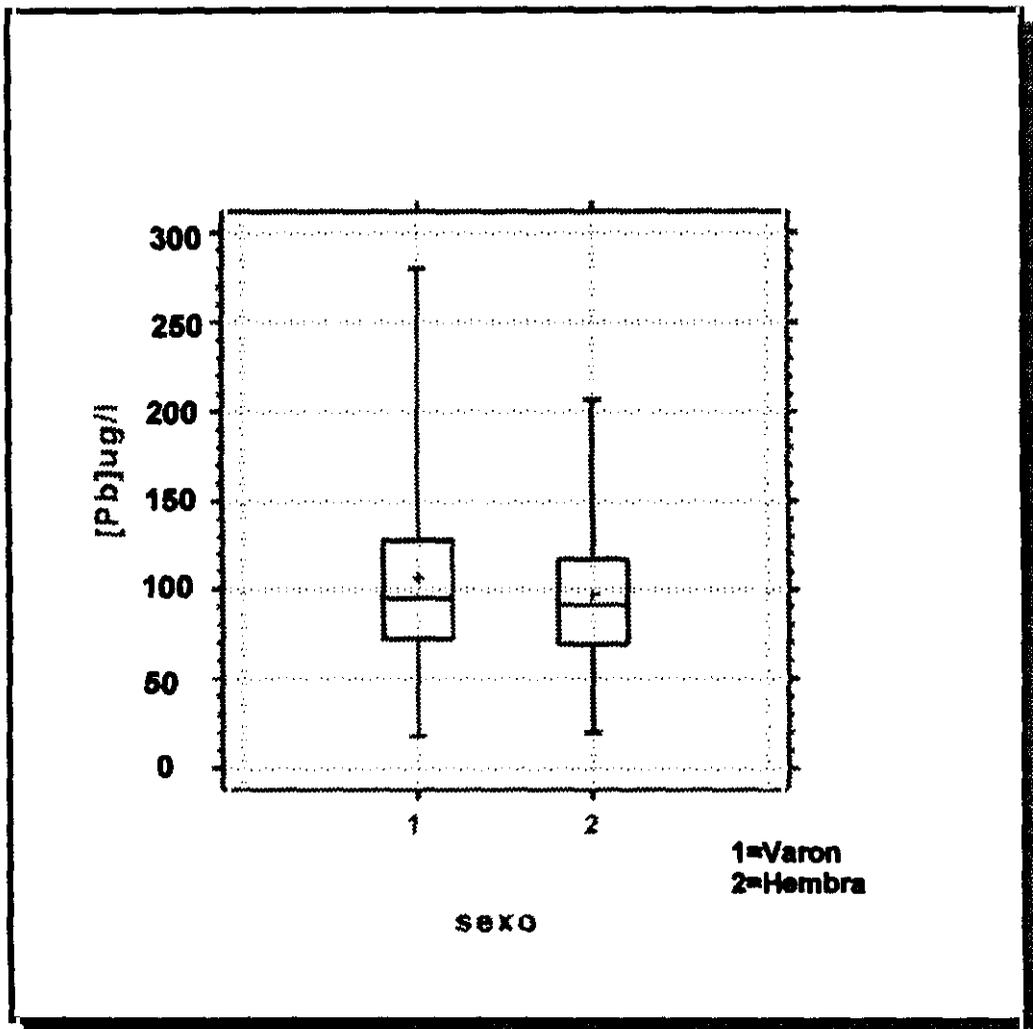


GRAFICO VI
[Pb]ug/l según el Sexo



5.3.- Resultado de la determinación de la [Pb] en sangre total según el hábito tabaquico.

El Grupo Control estaba formado por 92 fumadores (45.7%) y 109 no fumadores (54.2%). El valor medio de [Pb] en el grupo de fumadores ($X=104.86\pm 47.29\mu\text{g/l}$), resultó ligeramente superior al obtenido en el grupo de no fumadores ($X=100.33\pm 45.18\mu\text{g/l}$), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.612$). Gráfico VII

5.4.- Resultado de la determinación de [Pb] en sangre total, según el tipo de tabaco consumido.

En el Grupo Control de fumadores formado por 92 individuos, se estudió el tipo de tabaco que consumían habitualmente. En este sentido, se comprobó que 19 de ellos (20.6%) consumían habitualmente "Tabaco rubio"; 73 de los sujetos (79.3%) consumían "Tabaco negro".

La [Pb] media en el subgrupo de fumadores de "Tabaco rubio" fue de ($X=99.24\pm 43.64\mu\text{g/l}$), la [Pb] media en el subgrupo de fumadores de "Tabaco negro" fue de ($X=126.89\pm 58.38\mu\text{g/l}$).

La mayor [Pb] en el subgrupo de "Tabaco negro", resultó estadísticamente significativa ($p=0.048$) respecto de la [Pb] media en el subgrupo de fumadores de "Tabaco rubio". Gráfico VIII

GRAFICO VII
[Pb]ug/l según Hábito Tabaquico

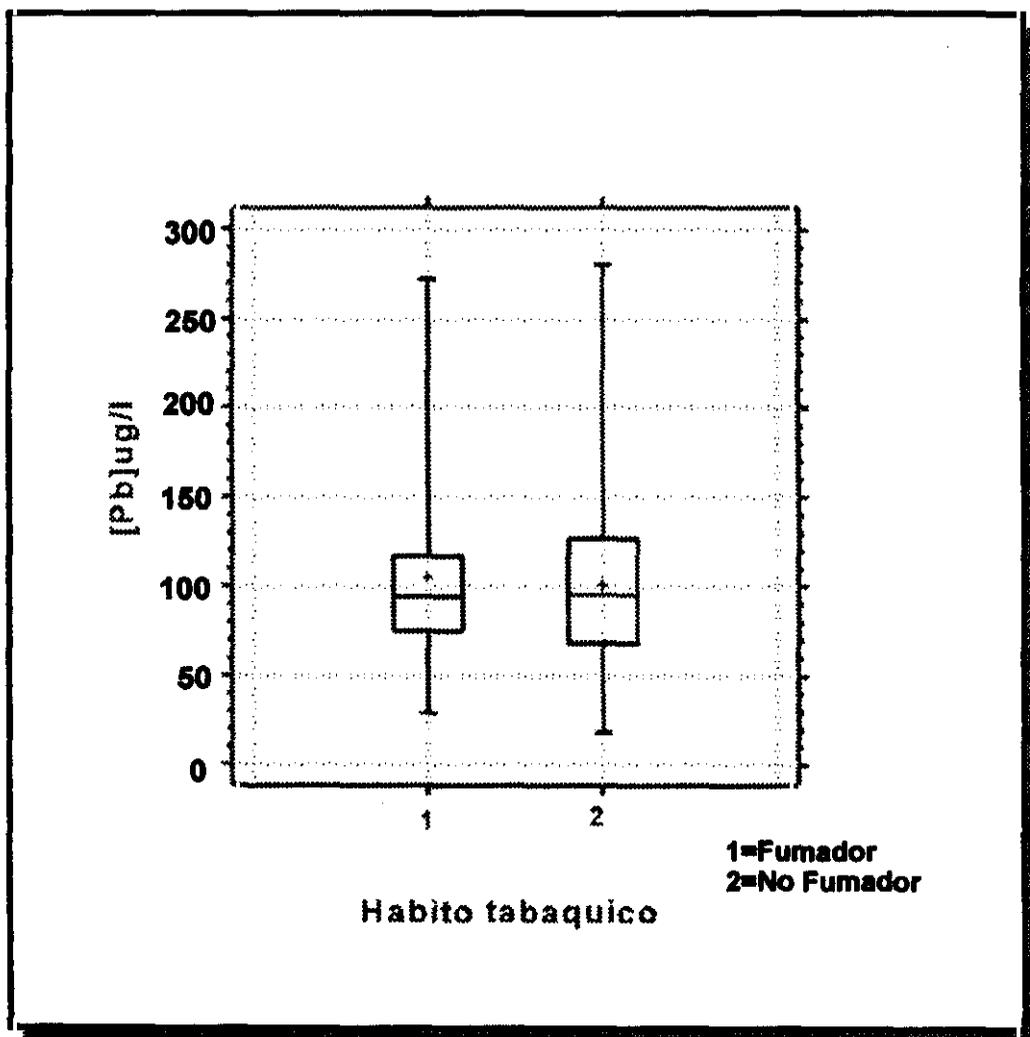
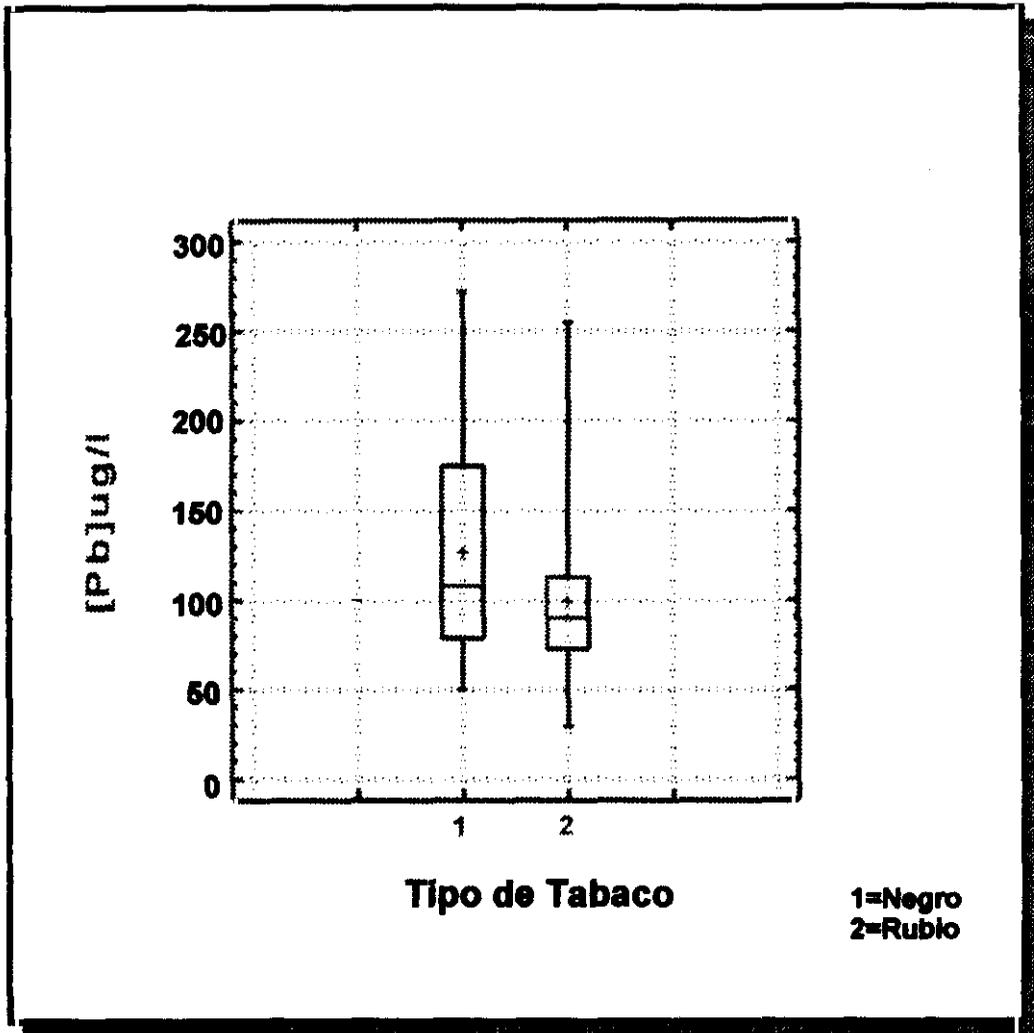


GRAFICO VIII
[Pb]ug/l según el tipo de Tabaco consumido



5.5.- Correlación entre los niveles de [Pb] y los parámetros estudiados: Edad, Presión Arterial y número de cigarrillos consumidos.

Se utilizó un sistema de Regresión Múltiple Lineal para valorar el grado de correlación entre la variable dependiente aquí estudiada, es decir, la [Pb] en sangre total y las variables independientes, (Edad, Presión arterial y número de cigarrillos consumidos), que hemos considerado, como ya indicamos anteriormente, de posible influencia sobre el nivel de la [Pb] en sangre total.

Debido a los valores tan amplios de la varianza, no se obtuvieron índice de correlación muy buenos entre las variables estudiadas.

A) Edad

No Se consiguió un índice de correlación bueno entre la Edad y el nivel de [Pb] en sangre total ($r=0.03$); con un nivel de significación de $p=0.58$. Tabla VI.

B) Presión sanguínea

No se encontró, aquí tampoco, una buena correlación entre los niveles de [Pb] en sangre total con la presión arterial máxima ($r=0.07$) ni con los valores de presión arterial mínima ($r=-0.06$); con unos niveles de significacion de $p=0.29$ y $p=9.38$ respectivamente. Tabla VI.

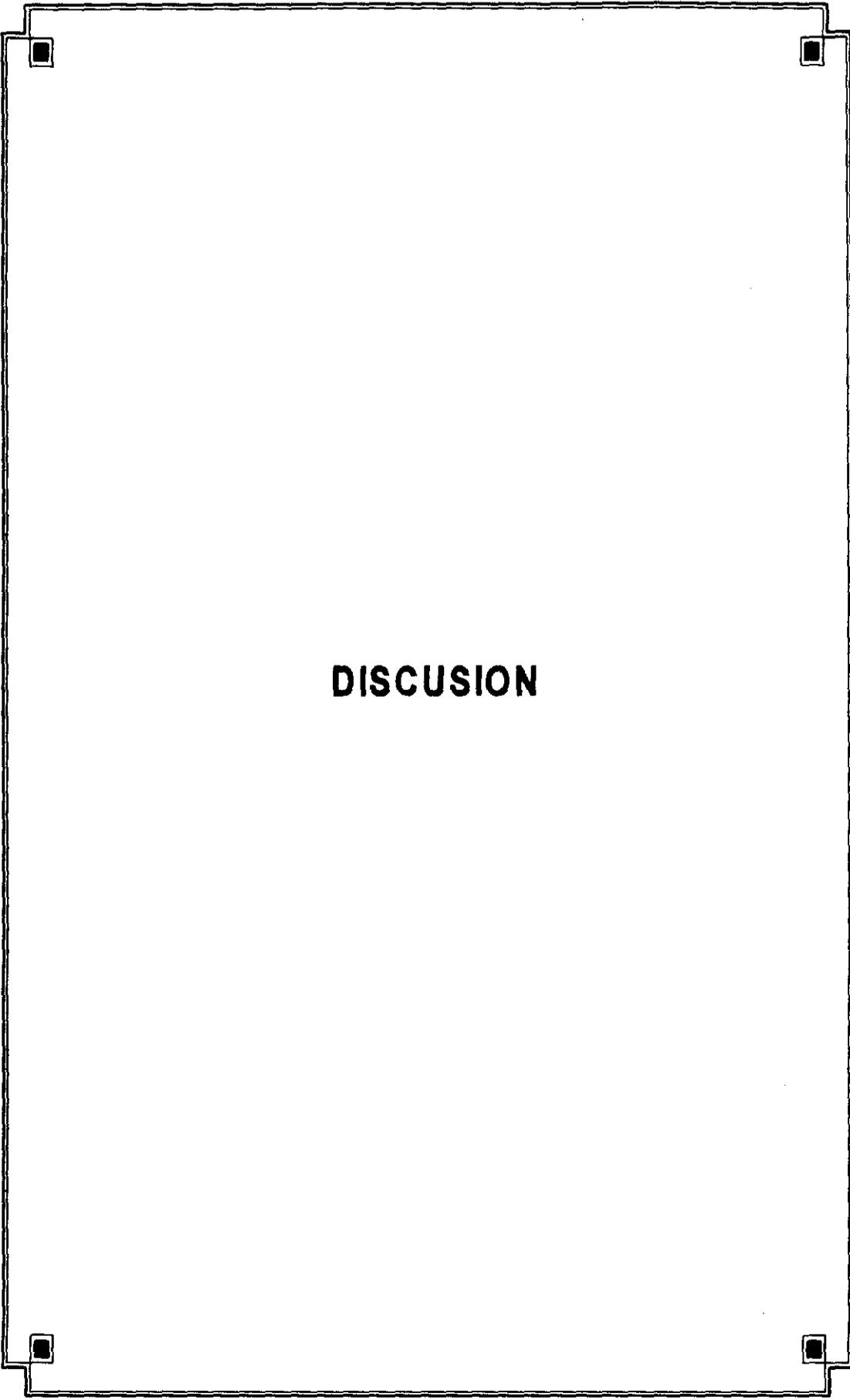
C) Número de Cigarrillos consumidos

Igualmente el coeficiente de correlacion encontrado entre el número de cigarrillos consumidos y los niveles de Plomo en sangre no fue bueno ($r=0.05$). con un nivel de significación de $p=0.45$. Tabla VI

TABLA VI
Matriz de Correlaciones de Pearson

	PLOMO	EDAD	NCIGAR	TMAXI	TMINI
PLOMO	1.0000 204 0.0000	0.0380 204 0.5887	0.0530 204 0.4511	0.0740 204 0.2928	-0.0608 204 0.3873
EDAD	0.0380 204 0.5887	1.0000 204 0.0000	0.0731 204 0.3105	0.1593 204 0.0228	0.0473 204 0.5017
NCIGAR	0.0530 204 0.4511	0.0731 204 0.3105	1.0000 204 0.0000	0.0866 204 0.2180	0.0969 204 0.1681
TMAXI	0.0740 204 0.2928	0.1593 204 0.0228	0.0866 204 0.2180	1.0000 204 0.0000	0.5817 204 0.0001
TMINI	-0.0608 204 0.3873	0.0473 204 0.5017	0.0969 204 0.1681	0.5817 204 0.0001	1.0000 204 0.0000

Coefficiente/Muestra/Nivel Significación



DISCUSSION

6.- DISCUSION

6.1.- DISCUSION DEL METODO EMPLEADO

6.1.1 ESPECTROMETRIA DE ABSORCION ATOMICA

De entre los metales que con mayor frecuencia e importancia en su incidencia tóxica, tanto en el campo de la higiene industrial como en el de la contaminación en general (aire, agua y alimentos), está el Plomo. El hecho de que este metal se encuentre tan ampliamente distribuido en la mayoría de los elementos de uso cotidiano, y debido a su poder de ejercer sus efectos tóxicos e indeseables en el hombre, conlleva a que su determinación analítica abarque un amplio y variado campo de muestras con matrices bien distintas pudiendose señalar como las más frecuentes: el agua, la sangre, la orina, los alimentos y cualquier tejido biológico.

Esta variedad de matrices, generalmente orgánicas, en donde hay que analizar el Plomo, induce una serie de peculiaridades y dificultades a la hora de determinar estos metales con fiabilidad. Puede decirse que el eje central de esta dificultad está en la destrucción y eliminación de la matriz orgánica^{173,174} en donde se encuentra el Plomo generalmente a niveles tan bajos, como del orden de microgramos.



A parte de esta influencia ejercida por la matriz, los problemas intrínsecos asociados a la determinación de elementos traza, están también presentes en el caso del Plomo, pudiéndose agrupar éstos principalmente en tres:

- A) Plomo añadido inadvertidamente a la muestra. (**Contaminación**)
- B) Pérdida de plomo en la muestra. (**Mala recuperación**)
- C) Interferencias en el análisis. (**Interferencias**)

A) Contaminación

Por lo que se refiere a este problema, ha de tenerse un especial cuidado para evitar la adicción inadvertida de Plomo a las muestras que se van a analizar. Estas pueden ser contaminadas por el Plomo de los reactivos, de la atmósfera o de otras fuentes durante el proceso analítico.

En la bibliografía se recogen numerosos casos en que se pone de manifiesto claramente este hecho, en estudios realizados con laboratorios acreditados de su fiabilidad analítica por medio de controles de calidad interlaboratorios, y que en algún momento han obtenido resultados dispares.

En este sentido y a título de ejemplo, podemos mencionar los datos de Plomo dados por Galal-Gorchev¹⁷⁵ en leche del orden de 25 a 50 $\mu\text{g/litro}$, cuando en realidad, y en estudios más recientes, se demostró que esos valores suelen ser del orden de unos pocos microgramos por litro.

B) Mala recuperación

Igualmente importante es evitar las pérdidas de Plomo cuando éste se encuentra sobre todo en el orden de concentraciones traza. Se debe tener gran cuidado en las pérdidas ocasionadas por la volatilización del mismo durante los procesos de digestión de la matriz orgánica¹⁷⁶.

C) Interferencias

El problema de las interferencias con otros metales¹⁷⁷, depende del método empleado en el análisis. Una práctica frecuente para evaluar si el procedimiento analítico empleado presenta importantes interferencias entre distintos metales, es el añadir el elemento objeto del análisis y ver su recuperación.

Sin embargo, esta práctica debe evitarse en el caso del análisis del plomo sobretodo en fluidos biológicos y básicamente debido a dos razones: Primero, el estado físico-químico en el que se encuentra el Plomo añadido no es necesariamente el mismo que en el que se encuentra en las muestras originales.

Por ejemplo, el plomo en sangre está fuertemente unido a moléculas de proteína. El análisis de una muestra de este tipo puede dar lugar a un elevado porcentaje de Plomo añadido y permanecer el plomo de la muestra real intacto o con baja recuperación, debido al proceso de tratamiento de la muestra; y segundo porque cantidades relativamente grandes de Plomo añadido son mucho más fáciles de determinar, que las pequeñas cantidades de plomo que tiene la muestra original.

Clásicamente el método utilizado para la determinación del plomo tanto en muestras biológicas como en ambientales, ha sido y fue el denominado **"Método Compleximétrico con Dítizona"**¹⁵². En éste método, la muestra de sangre, de orina o tejidos, es calcinada por oxidación ácida para eliminar la materia orgánica; tras lo cual se redisuelven las cenizas en agua acidificada, ajustándose el pH a 9-10, agregándose cianuro para impedir la reacción de otros metales y se hace reaccionar con difeniltiocarbazona (Dítizona) para formar el complejo rojo Plomo-dítizonato.

Posteriormente este complejo es extraído con cloroformo y se mide su absorbancia por espectrofotometría a 510 nanómetros.

El método colorimétrico de la Ditizona ha sido clasificado como recomendado (clase A), método NIOSH NP&CAM102 para la determinación de Plomo en sangre y orina¹⁵⁷. Aunque esta técnica requiere un equipo simple y relativamente económico, presenta importantes desventajas entre otros motivos por estar sujeto a interferencias con otros metales como el estaño, el bismuto y el talio. Otros inconvenientes de este método son los siguientes:

- 1.- Exige la limpieza meticulosa de grandes cantidades de material de vidrio.
- 2.- Igualmente se requieren grandes cantidades de reactivo.
- 3.- El procedimiento es muy susceptible a la contaminación externa.
- 4.- La metodología es tediosa y larga, requiriendo un gran nivel de entrenamiento por parte del profesional del laboratorio.

Todos estos inconvenientes hacen que el método de la Ditizona se recomiende sólo para los laboratorios que realizan análisis esporádicos de Plomo y para aquellos con presupuestos reducidos que no están equipados para el análisis de rutina de metales traza.

Los métodos de **Espectroscopía de Absorción Atómica** diseñados para la determinación del Plomo en muestras orgánicas son múltiples. Sin embargo todos ellos poseen las siguientes características en común:

1.- La digestión o tratamiento de la muestra para separar el Plomo de la matriz.

2.- La aspiración del Plomo iónico bien mediante su calentamiento en llama o por medios eléctricos, para reducir éste al estado atómico.

3.- La determinación cuantitativa por medición de la luz absorbida por el Plomo en su frecuencia de resonancia característica, 283.3 nm.

Todos los métodos utilizados clásicamente en las técnicas de absorción atómica emplean un procedimiento de oxidación ácida similar al usado en el método de la Dilitzona. En el caso concreto del método de Espectroscopía de Absorción Atómica en horno de Grafito, nos decidimos por la utilización del ácido nítrico como método de ataque ácido a las muestras objeto de nuestro estudio.

Se optó por este ácido debido a que la mayoría de los autores^{155,178,179,180}, estudiados lo empleaban.

La elección de la metodología para la determinación de Plomo en un laboratorio en particular, depende de los siguientes factores:

- 1.- Disponibilidad del equipo.
- 2.- Número de muestras que deben de ser analizadas.
- 3.- El propósito del análisis.
- 4.- la experiencia y prejuicios de los técnicos de laboratorio que realizan el trabajo.

Según el CDC (Center for Disease Control)¹⁸¹ la mayoría de los problemas asociados con la exactitud y precisión de los diversos métodos de análisis para el Plomo, se deben, aparentemente, a la falta de seguimiento de los protocolos correspondientes. En términos de exactitud, una sobrestimación en los niveles de Plomo probablemente es atribuida a la contaminación del material de vidrio, reactivos o equipos y a la inadecuada corrección por medio de los blancos. La aparición de subestimaciones pueden ser debidas a una incompleta recuperación en las etapas de extracción y/o concentración de las muestras.

Todos los métodos para el análisis de Plomo son exactos y precisos; sin embargo, los factores extrínsecos implicados en él son las principales causas de error. Uno de estos factores es el grado de competencia y preparación del técnico del laboratorio. El nivel de automatización que se obtiene en los procesos de pipeteo y dilución en los nuevos aparatos de Espectroscopía de Absorción Atómica, aumenta en gran medida la precisión de las mediciones, consiguiendo la práctica desaparición de las numerosas manipulaciones que exige, por ejemplo el método de la diltizona¹⁸².

Uno de los principales problemas que se presentan en las técnicas de Espectroscopía de Absorción Atómica, es la elección del tipo de capilares para la toma de muestra de sangre y la utilización de recipientes libres de Plomo para la conservación de la misma¹⁸³.

En nuestro estudio, para evitar este problema, se utilizaron material de vidrio libre de Plomo de la marca Vacutainers^R y agujas esterilizadas de acero inoxidable.

Otro de los inconvenientes que se presentan frecuentemente en el procesamiento de las muestras analizadas por Espectroscopia de Absorción Atómica, es la pérdida de Plomo durante el almacenamiento de la muestra.

Meranger et al¹⁸⁴ han demostrado que las pérdidas por absorción no sólo son debidas al material del recipiente que contiene la muestra, sino que también por el tiempo y temperatura de conservación se pueden producir pérdidas de hasta un 80% en una semana.

Algunos autores como Unger y Green¹⁸⁵ han observado que la agregación de ácido nítrico y de peróxido de hidrógeno al 3% consiguen una importante reducción en las pérdidas por almacenamiento durante 5 días.

El programa del CDC para el control de la eficiencia de la determinación de Plomo en sangre recomienda el empleo del EDTA en concentraciones de 1.5 mg/ml de sangre y la conservación de la muestra a -20°C, lo cual permite evitar las pérdidas de Plomo incluso una vez pasados varios meses de almacenamiento¹⁸⁶.

La adición de EDTA como anticoagulante conlleva la necesidad de agregar 1.4mg de cloruro cálcico por milímetro de sangre para aumentar la recuperación del Plomo. Estos inconvenientes nos decantaron por la utilización de recipientes heparinizados en vez de la utilización del mencionado EDTA como anticoagulante, ya que las muestras de sangre heparinizadas, según los estudios existentes¹⁸⁷ son estables durante dos semanas a 4°C.

Además de su gran sensibilidad y amplio intervalo de linealidad, los métodos de determinación de Plomo por Espectroscopía de Absorción Atómica¹⁸⁸ son más económicos por análisis que otros métodos; teniendo en cuenta el costo del equipo y el tiempo requerido para el análisis.

Junto a las interferencias ya mencionadas anteriormente, otra de las desventajas de los métodos de absorción atómica, es la interferencia que se produce con el talio ya que no se observa resolución del pico corriente-potencial para este elemento con respecto del Plomo cuando ambos metales se encuentran en concentraciones similares.

Aunque en muchos estudios^{189,190} interlaboratorios se ha clasificado a la ya antes mencionada técnica de **Voltametría de Disolución Anódica (VDA)**, como el método más exacto y preciso para el análisis de Plomo en sangre; la limitación de su sensibilidad por el valor absoluto del blanco del reactivo, (usualmente 6+/-2ng), nos ha hecho descartar esta técnica para la realización del presente estudio.

El **Método de Delves** de Espectroscopía de Absorción Atómica en microescala^{158,159}, aunque requiere pequeños volúmenes de muestra, una mínima preparación del técnico de laboratorio y presenta una gran rapidez en la obtención de los resultados; la existencia de interferencias por absorción de fondo, el efecto de matriz y la variación de cápsulas entre las distintas partidas; no aconsejan su utilización de forma rutinaria en los proyectos de investigación destinados al control de los niveles de plumbemia en la población general^{191,192}.

6.2.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS

El Plomo es un elemento presente en todos los sistemas biológicos y geológicos del medio ambiente. El nivel de Plomo en la corteza terrestre, es de aproximadamente 20mg/kg y puede provenir de fuentes naturales o antropogénicas. Las fuentes naturales del plomo atmosférico comprenden el desgaste geológico y las emisiones volcánicas, estimándose en unas 19.000 toneladas por año el liberado al medio ambiente por dichas emisiones, frente a las 126.000 toneladas/año emitidas en el aire como resultado de la minería, la fundición y el consumo de más de tres millones de toneladas de Plomo/año.

Algunos autores¹⁹³ han encontrado concentraciones atmosféricas de éste metal de hasta 50pg/m³ en zonas remotas de nuestro planeta. Los niveles básicos de este material en el suelo oscilan entre 10-70mg/kg con una media como ya comentamos anteriormente de 20mg/kg, aunque en zonas próximas a carreteras se han llegado a detectar niveles de 138mg/kg¹⁹⁴.

Los niveles de Plomo presente en las aguas rara vez exceden de unos pocos microgramos por litro; la concentración natural de Plomo en las aguas superficiales se ha estimado en 0.02ug/l. La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹⁶ establece como valores máximos permisibles de plomo en las aguas potables cifras de 50ug/litro.

El Plomo y sus compuestos pueden entrar en el medio ambiente en cualquier punto durante las actividades de minería, fundición, elaboración, reciclado o eliminación. Se utiliza principalmente como ya hemos mencionado, en la fabricación de pilas, cables, pigmentos, aditivos de la gasolina, etc... Tabla I.

El interés clínico-toxicológico por el Plomo se ha acentuado en los dos últimos decenios, especialmente al ser unos de los principales agentes contaminantes en los países industrializados; bien como contaminante de la atmósfera en torno a las empresas que utilizan el Plomo y/o sus derivados, y también de los centros urbanos como consecuencia de su presencia en los gases de escape de los motores de gasolina de los automóviles.

El Plomo del aire puede depositarse en el suelo y en el agua , afectando a los vegetales y a través de estos elementos, por conducto de la cadena alimenticia y del agua bebida, llegar al ser humano. Así, y a título de mero ejemplo, está demostrado que el consumo por parte de las vacas de vegetales, contaminados bien atmosférica o hídricamente por el Plomo, aumenta el nivel del mismo en la leche de estos animales. Por ello, no es extraño, que se haya estimado que el 50% del Plomo hallado en los niños que viven en las grandes ciudades pueda tener su origen en diversos factores implicados en sus hábitos alimenticios.

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, más al contrario, es un tóxico sistémico cuya patología afecta a muchos órganos y sistemas.

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, a través de la combustión de la gasolina, de la emisión industrial. Así mismo hay que tener presente los brotes agudos que ocurren por contaminación alimentaria o accidental.

En este sentido, podemos mencionar el brote de intoxicación aguda que en 1982 ocurrió en el Principado de Asturias¹⁹⁶ como consecuencia de la contaminación de harinas por el Plomo metálico presente en la rueda de molino encargado de la molienda.

La utilización del Plomo, en forma de tetraetilo, como antidetonante de la gasolina se remonta a 1923 aunque es a partir de la década de los 60 y coincidiendo con el espectacular incremento del parque automovilístico cuando más se agravó el problema de la contaminación ambiental por este metal, ya que prácticamente el 98% del Plomo atmosférico procede de esta utilización¹⁹⁷.

El Plomo absorbido a través de las vías de exposición antes comentadas, es vehiculizado por la sangre. Más del 90% se fija a los glóbulos rojos en forma no difusible. El Pb plasmático (menos del 10%) está integrado por dos fracciones, una ligada a las proteínas y otra, difusible o libre, que es la que origina los intercambios entre los diferentes compartimentos del organismo.

El modelo más aceptado del intercambio del Plomo en el organismo es el de Rabinowitz et al¹⁹⁸ en el que se propone un esquema tricompartmental:

- 1) el compartimento sanguíneo cuya vida media es de 36+/-5 días.
- 2) el compartimento de los tejidos blandos cuya vida media es un poco más larga que el sanguíneo.
- 3) el compartimento óseo cuya vida media es de entre 10 y 28 años. El Plomo depositado en este compartimento se elimina lentamente a la sangre y a los tejidos.

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^{199,200,201} existente hemos encontrado que ésta determinación es la medida más precisa y utilizada para determinar la exposición reciente del ser humano al Plomo.

Sí además la obtención y el estudio de las muestras puede hacerse mediante unas técnicas; venoclisis, Espectrofotometría de Absorción Atómica, sencillas y económicas, dada la gran automatización de las últimas, el terreno está abonado.

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, con un coeficiente de recuperación del orden del 97.8%²⁰², muy parecido al de otras técnicas más tediosas y propensas a la contaminación, como es el método Colorimétrico de la Ditizona.

6.2.1. NIVELES DE [Pb] EN SANGRE EN LA POBLACION GENERAL

Para determinar los niveles de Plomo en sangre en la población general no expuesta a factores de riesgo, hemos sometido a estudio mediante la técnica de Espectroscopia de Absorción Atómica en horno de Grafito, las 209 muestras de sangre total procedente de otros tanto sujetos controles.

Debido a la gran dispersión de cinco de los valores obtenidos en las muestras, tal y como ya se comentó anteriormente, se procedió a la eliminación

de los mismos; con lo cual se consiguió un campo de muestreo más uniforme y lineal, sin llegar en ningún momento a conseguir la normalización en la distribución de los datos.

Hemos hallado que la concentración media de Plomo en sangre total en el grupo de sujetos control, estudiados fue de $X=102.44 \pm 46.11 \mu\text{g/litro}$.

En la tabla VII se exponen los resultados obtenidos en la [Pb] en sangre total, publicados por distintos autores.

Estos datos, en algunos de los estudios indicados, difieren básicamente de los obtenidos por nosotros.

En los trabajos de Arroyo et al²⁰³ se estudió, en la Comunidad de Madrid, una población control de 100 sujetos, donantes de sangre, sin edad especificada, y en la que se obtuvo una tasa de plumbemia, mediante la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica con llama de acetileno de $220 \mu\text{g/litro}$.

Este estudio demuestra niveles de plumbemia muy superiores a los obtenidos en el que actualmente se considera el mayor programa de screening a nivel mundial sobre los niveles de Plomo en sangre de la población general, el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESII)²⁰⁴, llevado a

cabo entre los años 1976-1980, en Estados Unidos, sobre una muestra de población general no expuesta a factores de riesgo formada por 27.000 individuos de edades comprendidas entre los 6 meses y 74 años, y en la que se obtuvo un valor medio de Plomo en sangre de 130 μ g/litro.

Si partimos que en esos años la concentración de Plomo en la gasolina española era de las más altas del mundo, superior a 0.6gr/litro²⁰⁵, y que el contenido de Plomo en los alimentos, producidos en nuestro país y más concretamente en la Comunidad de Madrid, estaba alrededor de aproximadamente 1061 \pm 91.2 μ g/Kg de alimento²⁰⁶, Tabla VIII; muy superior a la detectada en aquellos años en la dieta de los estadounidenses (300 \pm 50 μ g/kg)²⁰⁷ no nos puede extrañar la discrepancia de resultados entre uno y otro estudio. Dado el alto nivel de contaminación ambiental y alimentaria existente en nuestro país respecto de los Estados Unidos de América.

TABLA VII
[Pb]ug/l obtenidos por diversos autores

AUTOR	AÑO	CASOS	EDAD	TECNICA	VALOR
Arroyo ²⁰³	1970	100	NE	EAA-llama	220
NHANESS ²⁰⁴	1976-80	27000	6-74	EAA-HG	130
Nordenson ²¹³	1978	NE	NE	NE	105
Grandjean ²¹²	1981	195	NE	EAA-llama	110
Carton ²¹⁰	1984	21	35+/-10	EAA-HG	230+/-60
Torra ¹⁴	1984	215	34.3	EAA-HG	186+/-66
Nakaaki ²¹⁴	1984	NE	NE	NE	115
Sharp ²¹⁸	1990	117	41.1	EAA-HG	66+/-23.2
Torrá ¹⁴	1995	247	26.32	EAA-HG	78.3+/-42
Ciudad	1998	204	30.68	EAA-HG	102.4+/- 46.1

NE: No especificado
EAA-HG: Espectroscopia de Absorcion Atómica en Horno de Grafito.
EAA-llama: Espectroscopia de Absorción Atómica con llama.
VALOR: $\mu\text{g/l}$

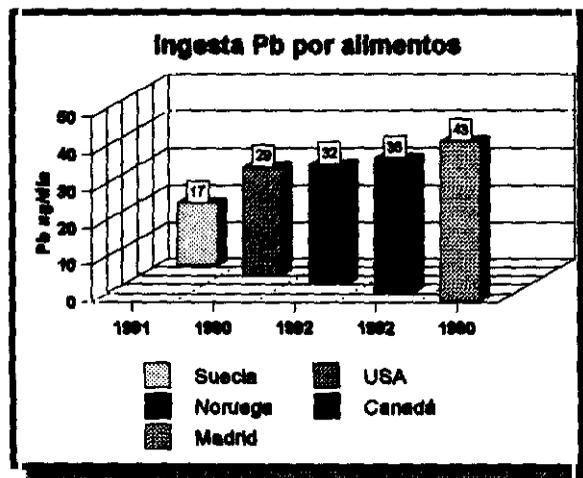
La presentación, en el estudio de Arroyo et al., de valores de plumbemia superiores casi al doble de los obtenidos por nosotros en nuestro estudio, creemos que también pueden ser debidos a que dicho trabajo se llevó a cabo en los años 70; época en la que, como ya comentamos antes, la concentración de Plomo en la gasolina española era de las más altas del mundo, superior a 0.6gr/litro.

Si sabemos, que prácticamente el 50% del Plomo hallado en la sangre de un sujeto depende de la inhalación del mismo procedente del medio ambiente²⁰⁸, y que la concentración de plomo ambiental en esos años era de aproximadamente 1.03-1.55ug/m³, muy superior a la presente en la actualidad (0.25-0.30ug/m³)²⁰⁹; estamos en condiciones de afirmar que la discrepancia entre ambos estudios tiene su origen no en problemas metodológicos sino en las variaciones, de la contaminación atmosférica por Plomo.

En los trabajos de Carton Sanchez et al²¹⁰ realizados en la Comunidad Autónoma de Asturias sobre una población control de 21 sujetos con una edad media de 35+/-20 años, se obtuvo una tasa de plumbemia en sangre total de 230+/-60ug/litro. Para el análisis de las muestras se utilizó también la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica con horno de Grafito.

TABLA VIII
Ingesta de Pb. por via alimenticia. en ug/dia

AREA	Pb ug/día	TECNICA	AÑO
Suecia	17	EEA-HG	1991
USA	29.6	EEA-HG	1990
Noruega	32	EEA-HG	1992
Canada	36	EEA-HG	1992
Madrid	43	EEA-HG	1990



Este trabajo al igual que el anterior muestra valores muy superiores a los obtenidos por nosotros; e igualmente creemos que su explicación puede radicar en el alto índice de concentración de Plomo ambiental en dicha Comunidad que en aquellos años se situaba en torno a valores de entre $1.10-1.15\mu\text{g}/\text{m}^3$ ²¹¹.

Torra et al¹⁴ realizó un estudio comparativo de la exposición al plomo de la población de Barcelona entre los años 1984 y 1995. Para ello, en 1984, utilizó una muestra de 215 sujetos adultos, con una edad media de 34.3 ± 6 años; obteniendo un valor medio de plumbemia de $186.3\pm 62.6\mu\text{g}/\text{litro}$.

En el año 1995, sobre una muestra de 247 individuos, no expuestos laboralmente, con una edad media de 26.3 ± 5 años obtuvo cifras de plumbemia de $78.3\pm 41.6\mu\text{g}/\text{litro}$.

Como puede observarse de la evaluación de estos resultados, llama la atención que los valores encontrados en la década de los 80, por este autor son muy próximos a los obtenidos en los trabajos de Arroyo y Cartón Sanchez.

La reducción de los valores conseguidos en la concentración de Plomo en los distintos años, es explicada por el autor por dos motivos.

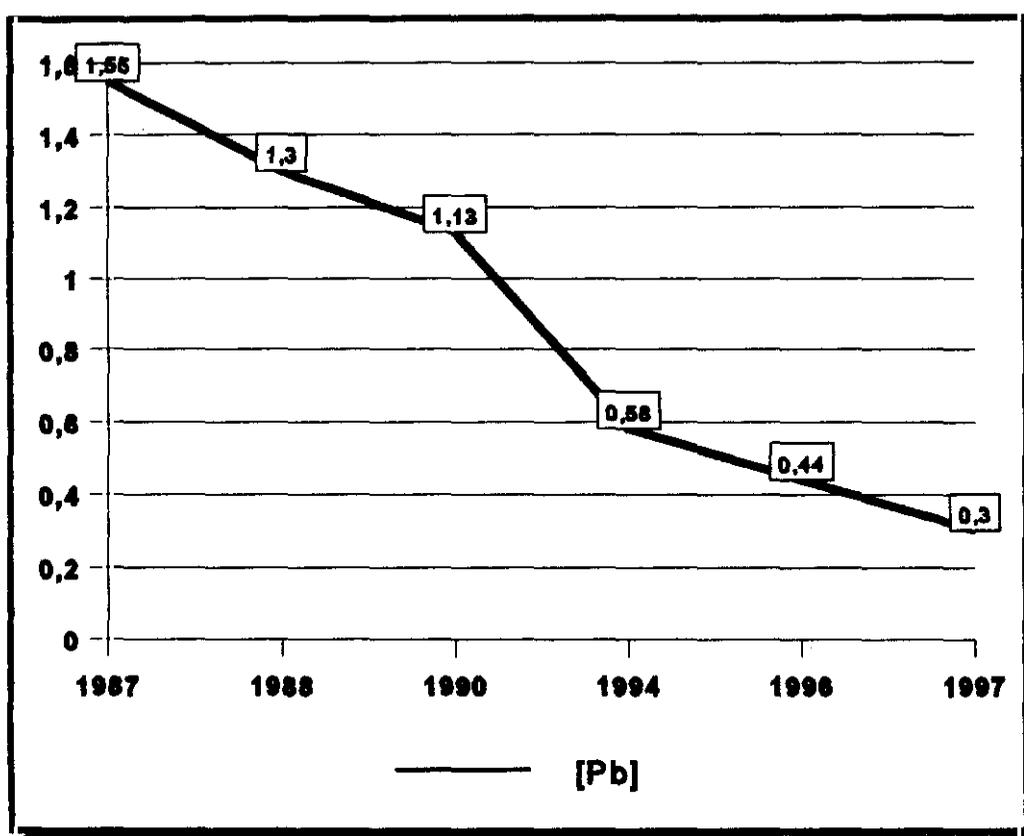
En primer lugar, por la introducción en España en los años 90 de las directivas de la Unión Europea que han obligado a las autoridades españolas a reducir progresivamente la cantidad de Plomo presente en la gasolina hasta valores inferiores a 0.1gr/litro., y a la fomentación del uso de las gasolinas sin Plomo.

En segundo lugar, el autor considera que la aparición de nuevas legislaciones sobre protección ambiental han obligado a las industrias a reducir sus emisiones de Plomo a la atmósfera.

Si tenemos en mente que no se han evidenciado cambios importantes en los hábitos alimentarios de la población española durante esta última década, y teniendo en cuenta, como ya hemos repetido varias veces, que prácticamente el 50-70% de la dosis de Plomo inhalada es absorbida; podemos afirmar que la hipótesis más aceptable sobre el descenso de la plumbemia observada en la población general es consecuencia de la disminución del plomo ambiental, el cual está directamente relacionado con la reducción del contenido de Plomo de la gasolina. Gráfico IX

En favor de la hipótesis, que la reducción del contenido de Plomo en la gasolina ha producido un descenso de la contaminación ambiental por este metal y, por tanto, de los niveles de plumbemia en la población general no expuesta laboralmente, estarían los trabajos realizados por diferentes autores

GRAFICO IX
[Pb] Ambiental media en la Comunidad de Madrid, en
ug/m³



extranjeros como los de Grandjean et al²¹² que en 1979 obtuvo sobre una muestra de sujetos adultos no expuestos laboralmente una concentración de Plomo en sangre de 110ug/litro, o los Norderson et al²¹³ en 1978 con cifras de 105ug/litro y los 115ug/litro de Nakaaki et al²¹⁴ conseguidos en 1984.

Todos ellos muy próximos a los obtenidos por Torr  y nosotros en la década de los 90.

Si hacemos un estudio retrospectivo de la contaminación ambiental presente en nuestro país en la década de los 70-80, y lo comparamos con la presente en los países origen de los estudios antes comentados, observamos que prácticamente las concentraciones de plomo ambiental presentes en esas regiones eran prácticamente iguales a las que encontramos la Comunidad de Madrid y Cataluña en los años 90. Es decir, como en muchos otros aspectos, nuestro país continua con un retraso de casi 20 años respecto de la mayoría de los Países Europeos y de Norteamerica en cuanto a contaminación ambiental se refiere.

Por lo antes comentado no es de extrañar que por ejemplo en los trabajos de Hensel et al²¹⁵ en Alemania o de Sharp et al²¹⁶ en Estados Unidos, se están consiguiendo en la actualidad concentraciones de Plomo en la población general de entre 60-80ug/litro. Cifras que probablemente obtendremos en nuestra población en la primera década del siglo XXI.

6.2.2. NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: SEXO

En nuestro estudio se analizó la concentración de Plomo de 121 varones adultos, en los que se obtuvo un valor medio de $X=106.25\pm 50.91$ $\mu\text{g/litro}$, ligeramente superior a la concentración obtenida de la muestra de 83 mujeres adultas, en las que se obtuvo un valor medio de $X=96.87\pm 33.66$ $\mu\text{g/litro}$.

Aun siendo superior la concentración encontrada en los varones, no hemos podido demostrar diferencias estadísticamente significativas respecto del valor medio obtenido en el grupo de las mujeres. Resultados similares han sido indicados por otros autores^{217,218,219}.

En los trabajos de Graendjean et al²²⁰ y de Roberts et al²²¹ realizados sobre unas muestras de 504 hombres y 548 mujeres en el primero de ellos y de 450 hombres y 600 mujeres en el segundo; se obtuvieron, al igual que en nuestro estudio, valores de plumbemia ligeramente superiores en los hombres que en las mujeres, aunque en ninguno de ellos fueron diferencias estadísticamente significativas.

En los trabajos de Hense et al.²²² realizados sobre una muestra de 1703 hombres y 1661 mujeres, también se detectó un concentración de Plomo en sangre estadísticamente superior en los hombres que en las mujeres.

Revisada la escasa literatura existente sobre la influencia del sexo en los niveles de Plomo en sangre, hemos obtenido información confusa. Así, por ejemplo, en los trabajos de Quinn²²³ afirma que la mujer presenta mayor capacidad de absorción de Plomo.

Ahora bien, analizando los resultados por nosotros obtenidos y por los autores antes indicados, consideramos que es realmente el hombre el que presenta mayor capacidad de absorción de Plomo desde el medio ambiente, y que la aparición de valores superiores de estos respecto del sexo femenino, pueden tener su origen en dos puntos.

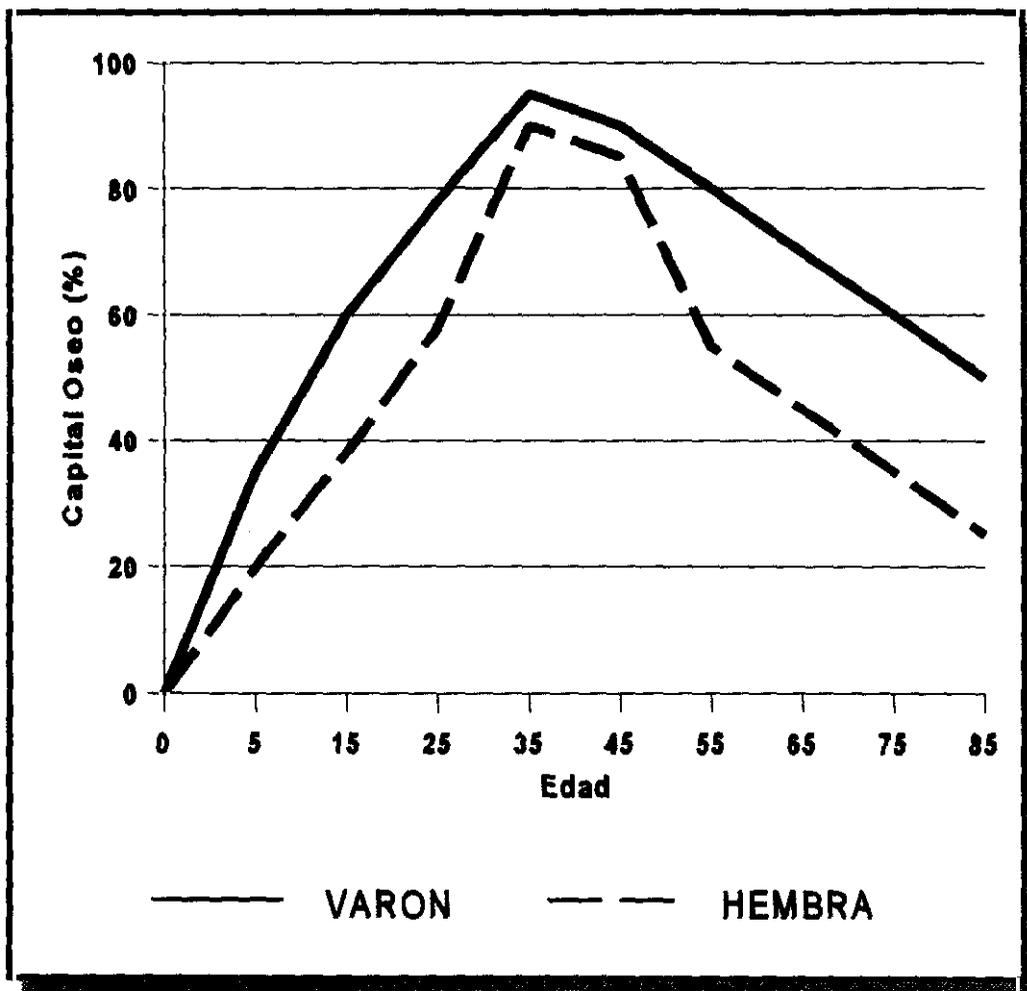
En primer lugar, si consideramos que prácticamente el 95% del Plomo circulante en sangre se halla unido a los hematíes, gracias a la capacidad de este metal de interaccionar con distintos elementos lipoproteícos de las membranas celulares de estos elementos formes²²⁴, no nos puede extrañar que la concentración de Plomo guarde una estrecha relación con los valores del hematocrito. Por ello, y dado que el sexo masculino presenta mayores valores de este que el sexo femenino, tendríamos explicado en parte los más altos niveles de plumbemia entre varones. Gráfico X

En segundo lugar, si partimos de la base que el hueso representa el principal depósito de Plomo en el organismo²²⁵, y es a partir del mismo de donde se desprende, siguiendo el metabolismo fosfocálcico para su paso a la

sangre, será en aquellos sujetos que tengan mayor densidad de masa ósea (DMO), los que presenten un mayor intercambio del metal entre el hueso y la sangre, lo cual repercutirá en la elevación del mismo en esta última.

Los estudios realizados para valorar la densidad de masa ósea en los individuos mediante técnicas de fluorescencia de RX, han permitido demostrar que son los varones los que mayor DMO presentan y, por tanto, serán por lógica los que mayor nivel de plumbemia manifiesten.

GRAFICO X
Densidad de Masa Osea según Sexo



6.2.3. NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: TABAQUISMO

De las 204 muestras estudiadas, 92 de ellas pertenecían a sujetos que presentaban hábito de fumar. De estas 40 eran mujeres (43,47%) y 52 hombres (56,52%); como ya comentamos anteriormente para evitar dispersiones en el tratamiento estadístico de los datos se decidió eliminar, dentro del estudio de la influencia del tabaco, a tres sujetos varones fumadores de "tabaco de pipa".

En el grupo de fumadores, se obtuvo una [Pb] media en sangre total de $X=104.86 \pm 47.29 \mu\text{g/litro}$ ligeramente superior a la concentración de Plomo obtenida en el grupo de no fumadores, $X=100.33 \pm 45.18 \mu\text{g/litro}$ aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Esto nos permite afirmar junto con otros autores ^{215,219,221,226,227,228,229} que el hábito tabáquico produce modificaciones en la concentración de plomo en sangre, aunque estas no sean estadísticamente significativas, si se comparan respecto de los valores obtenidos en los sujetos no fumadores.

Al igual que en la mayoría de los estudios indicados, no hemos encontrado una relación dependiente entre el número de cigarrillos consumidos y los niveles de plumbemia.

Si nos detenemos a analizar las características de la muestra de fumadores estudiada, podemos comprobar que el porcentaje de fumadores según el sexo se acerca bastante a la media española en la que el orden de varones fumadores es del 59.23% y el de hembras de 40.77%.²³⁰

El humo del tabaco contiene una mezcla muy compleja de componentes químicos como son los productos celulósicos, alquitrán, proteínas, hidratos de carbono, alcaloides, sustancias pépticas, hidrocarburos, ácidos grasos y pequeñas trazas de distintos metales como cadmio, Plomo, estaño, titanio, etc.²³¹ El humo del tabaco contiene una fase de partículas y productos de combustión gaseosa. La fase de partículas representa aproximadamente el 8% del peso total.

Los constituyentes de la fase gaseosa incluyen aire (58% del peso), nitrógeno (15% del peso), y constituyentes del vapor (19% del peso).

Por lo que se refiere al Plomo, objeto de este estudio, está presente principalmente en la fase de partícula del humo del tabaco. Así, revisada la literatura^{232,233}, hemos podido encontrar que según el tipo del tabaco consumido, las cifras de Plomo varían de entre 0.4 a 1.0 $\mu\text{g}/\text{cigarrillo}$; bastante superior a la cantidad de este metal detectada en la fase gaseosa, que se suele situar según el tipo de tabaco entre valores de 0.1 a 0.2 μg por cigarrillo²³⁴.

Según los trabajos de Mussalo-Rauhamaa et al²³⁵, en un estudio trasversal realizado entre los años 1960 y 1980, se detectó una concentración media de Plomo en los cigarrillos de filtro de 2.4ug/gr de tabaco, de los cuales comprobó que el 5% es absorbido por inhalación. Este hecho, según Annest et al¹³⁸, podría justificar la mayor concentración de Plomo en los sujetos fumadores respecto de los sujetos no fumadores, ya que al Plomo presente en la sangre procedente de la inhalación ambiental se le sumaría el derivado de la aspiración del presente en el humo del tabaco consumido por los sujetos fumadores.

Apoyando estas tesis, se encuentran los trabajos del grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³³. Según este grupo se estima que el consumo medio de 20 cigarrillos diarios implicaría una absorción por vía inhalatoria de 1 a 5ug de Plomo al día, que se sumarían a los 10-15ug/día de partículas de Plomo que, procedente de la contaminación ambiental, absorbería diariamente cada sujeto.

De acuerdo a los estudios realizados por estos investigadores, la agregación de ambas cantidades de Plomo inhaladas ocasionarían un incremento en la concentración de Plomo en sangre de 1 a 2 ug/100ml.

Nosotros consideramos que esta explicación no puede ser convincente dado que según los estudios existentes^{236,237}, la proporción de humo aspirada por los sujetos pasivos es en muchos casos muy próxima a la del fumador

activo, por lo que el efecto sumatorio antes mencionado afectaría por igual a ambos tipos de sujetos. Por todo ello, creemos que la mayor concentración de Plomo en sangre total en los sujetos fumadores respecto de los no fumadores, debe tener su origen en algún otro elemento probablemente ajeno a lo que es la simple composición del tabaco.

En este sentido, y apoyandonos en los trabajos de Kosnett et al²³⁸ y Symanski et al⁵² que 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. La nicotina, como han demostrado varios autores^{239,240,241} actúa sobre la masa ósea de los sujetos fumadores, ocasionando que estos presenten menor densidad de la misma.

La acción de la nicotina sobre el hueso se realiza, básicamente a través de un mecanismo hormonal. Así, por ejemplo, está comprobado el efecto antiestrogénico²⁴² del tabaco en las mujeres lo que contribuiría a la aparición en las mismas de una osteopenia precoz.

Por otra parte, la nicotina es capaz de producir modificaciones en el metabolismo endocrino del sujeto fumador dando lugar, entre otras cosas, a la elevación de los glucocorticoides séricos, sobre todo, el cortisol²⁴³. El cortisol es capaz de actuar sobre el metabolismo proteico produciendo una aceleración

de su catabolismo, lo que ocasionaría una inhibición en la formación de hueso al reducir el cortisol, la formación de osteoide y matriz cartilaginosa.

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.

Dada la escasez de estudios en ambos sentidos, consideramos que este apartado debe estudiarse de forma más profunda y específica en futuras investigaciones.

Algunos autores como Sharp et al.²¹⁵ y Shaper et al.²²⁷ consideran que la mayor concentración de plomo en sangre detectada entre los sujetos fumadores respecto de los no fumadores, podría ser debido a un efecto totalmente ajeno al hábito de fumar y que tendría su origen en que habitualmente los sujetos fumadores presentan como coadyuvante el hábito alcohólico. Así y en este sentido, en sus trabajos, han coincidido con otros autores^{219,244,245}, en la obtención de cifras de plomo en sangre estadísticamente muy superiores a las presentadas por sujetos sin hábito alcohólico.

Apoyándose en estos hallazgos, afirman que las plumbemias elevadas en los sujetos fumadores son únicamente consecuencia de la absorción por vía digestiva de las altas cantidades de Plomo presente en las bebidas alcohólicas²⁴⁶.

En nuestro trabajo no hemos encontrado, en contra de lo comentado anteriormente, una correlación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y el número de cigarrillos fumados, por lo que no estamos en condiciones de poder establecer conclusiones en este sentido.

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

El tabaco de consumo pertenece casi exclusivamente a la especie botánica *Nicotiana tabacum*²⁴⁷, encuadrada en la familia de las solanáceas. Se cree que esta especie es un anfídiploide, es decir un híbrido natural, originado entre otras dos especies del mismo género: la *N.tomentosiformis* y la *N.sylvestris*. El híbrido entre ambas sería estéril y para reproducirse habría sido necesaria la duplicación de sus cromosomas, como medio de producir una nueva especie viable. Esto pudo ocurrir de forma espontánea en la naturaleza.

La conservación de esta especie hasta nuestros días puede tener su origen en la propiedad que posee la *N. Tabacum*, de sintetizar Nicotina [C₅H₄NCH(CH₂)₃NCH₃]. Esta es un alcaloide que se encuentra en la hoja del

tabaco como sal de ácidos orgánicos; al quemarse el tabaco pasa al humo y el fumador que lo inhala experimenta un efecto placentero que hoy en día se conoce con el nombre de "Fuerza fisiológica del tabaco"²⁴⁸; además la nicotina tiene la capacidad de hacer adicto al tabaco al que lo fuma²⁴⁹. Otras especies del género *Nicotiana* contienen en sus hojas otros alcaloides, que no poseen las propiedades gustativas y fisiológicas de la nicotina.

El tabaco, una vez cosechado, debe experimentar una transformación tecnológica profunda para convertirlo en un producto fumable. Para que la hoja llegue a constituir una materia prima para la industria tiene, primero, que ser curada y luego fermentada o bien simplemente acondicionada para posteriormente ser añejada a fin de adquirir las cualidades requeridas por el industrial.

Todo este largo proceso, basado en las cualidades heredadas por la variedad que se cultiva, desemboca en una amplitud de calidades comerciales que se agrupan o sintetizan en distintos tipos de tabaco según el destino industrial y comercial de la hoja para su elaboración en los productos de consumo: cigarrillos (rubios o negros), cigarro puro, tabaco de pipa, tabaco para mascar y tabaco en polvo para rapé. Una labor comercial, es normalmente, una mezcla de diferentes tipos y calidades de tabaco.

Revisando las estadísticas existentes²⁵⁰ sobre el tipo de tabaco consumido en España llama la atención, según los datos analizados, la progresiva evolución en los últimos años hacia el consumo de los cigarrillos que prácticamente ha desplazado a otras formas de consumo de tabaco.

Varios factores pueden estar implicados en esta evolución, entre ellos y ocupando probablemente un lugar muy importante, esté la generalización de las máquinas expendedoras de tabaco, que gracias a la venta automática ofrecen una gran capacidad de distribución con bajo coste de explotación.

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.

1.- Cigarrillos de Tabaco Rubio

Dentro de este grupo se encuentran los cigarrillos elaborados con el tabaco conocido como "*flue-cured*"²⁵¹. Este tipo de tabaco es el curado industrialmente en la denominada atmósfera artificial. El fundamento del curado del tabaco "*flue-cured*", consiste en interrumpir por medio de una elevación brusca de la temperatura el proceso normal del curado, después de que las

hojas tomen un color amarillo característico de la fase final en la maduración natural del tabaco.

Los tabacos claros curados en atmósfera artificial "*flue-cured*", o "*tabacos tipo Virginia*" poseen un alto contenido en nicotina y alquitrán. Se caracterizan por ser plantas de hojas grandes que una vez curadas, se acondicionan y añejan en un largo proceso de envejecimiento, que no vamos a describir detalladamente por no ser objeto de este trabajo, durante el que adquieren las cualidades físico-químicas y organolépticas requeridas para ser empleados en las labores comerciales. El color de la hoja es un verde claro, que cambia a amarillo limón o amarillo dorado durante el proceso de transformación. Este tipo de tabaco se emplea para la fabricación de los comercialmente conocido como "**Cigarrillo Rubio**".

Como ya hemos comentado anteriormente, los tabacos curados en atmósfera artificial "*flue-cured*", sufren un proceso artificial en el momento del curado. De esta forma, la evolución normal del color de la hoja del tabaco, por la aparición de pigmentos oscuros, se interrumpe al principio de la segunda fase y el color de la misma se fija en un tono amarillo más o menos claro (de limón a anaranjado o verdoso), típico de estas variedades.

A nivel de los distintos componentes químicos de la hoja, los azúcares son unos de los elementos que más se afectan por este proceso de curación. Así,

y en este sentido, se ha podido comprobar que los azúcares simples desdoblados a partir del almidón presente en la hoja, se encuentran a su nivel máximo en la misma en el momento de la fijación del color; su transformación en otros productos queda casi completamente paralizada por la elevación de la temperatura, lo que permite obtener un tabaco con una elevada concentración en azúcares sencillos. Esta es la principal característica que distingue a estos de otros tipos de tabaco, por su sabor, aroma y reacción del humo.

Centrandonos en este último elemento, se ha comprobado que los tabacos tipo *flue-cured*, son los que producen al arder un humo de reacción ácida²⁵².

En ellos, la nicotina está combinada con los ácidos contenidos en el humo y por lo tanto, su acción fisiológica sobre el organismo del fumador es lenta.

Desde el punto de vista sanitario, es de gran importancia que el humo de los tabacos rubios sea de reacción ácida ya que debido a esto, la nicotina en forma de sal que entra en el aparato respiratorio del fumador con el humo del cigarrillo rubio no se disuelve en la boca de éste, y debe llegar hasta los pulmones donde se absorbe a nivel de los alveolos pulmonares, para desde aquí pasar al torrente circulatorio y así ejercer su acción sobre el organismo.

Esta es la razón por la que el fumador de tabaco rubio suele aspirar y tragarse el humo, lo cual justifica que los consumidores de este tipo de tabaco

presente mayor incidencia de cáncer de pulmón que los consumidores de cigarrillos de Tabaco negro²⁵³.

2.- Cigarrillos de Tabaco Negro

Dentro de este grupo, se incluyen los denominados "Tabacos negros" o tabacos curados al aire, también denominados "*tabacos tipo Maryland*". Son tabacos de hoja grande que una vez curados adquieren color canela oscuro o caoba. En la curación al aire el tabaco se expone directamente al mismo, secándose sin recurrir al calor artificial, durante un periodo de 5-8 semanas. Los tabacos así curados se caracterizan por presentar un menor nivel de nicotina y alquitranes que los "Tabacos rubios".

La explicación a este hecho habría que buscarla en el mismo proceso de la curación. En condiciones normales prácticamente el 60% de la nicotina desaparece durante el curado por ello todos aquellos tabacos con un mayor tiempo de curación (Tabacos negros) presentaran un menor nivel de nicotina y alquitranes que los curados en atmósfera artificial de calor durante un periodo de 5-7 días (Tabacos rubios).

Por lo que se refiere a los azúcares, en este tipo de tabacos no se detienen de forma artificial el proceso de curado del mismo, por lo que la transformación de sus azúcares se lleva hasta el final, lo que hace que los

tabacos oscuros sean en general pobres en azúcar. Por ello, los fabricantes suelen añadir a estos tabacos sustancias edulcorantes como el sirope del plátano, miel, melaza, etc.

A diferencia de lo que ocurría con los tabacos tipo *flue-cured*, el humo producido por los tabacos negros da una reacción de tipo alcalino que se caracteriza por contener la nicotina en forma libre, lo que facilita su absorción a nivel de la mucosa oral. Por esta causa, el fumador de cigarrillos de "Tabaco negro", 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; encambio 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.

Así y tras eliminar, por no ser estadísticamente representativos a 3 sujetos fumadores de "Tabaco de pipa", hemos obtenido un grupo de 92 individuos fumadores de los que 19 de ellos (20.6%) consumían habitualmente "Tabaco rubio" y 73 de los sujetos (79.3%) consumían "Tabaco negro".

El valor medio de concentración de Plomo en el subgrupo de fumadores de "Tabaco rubio" fue de ($X=99.24\pm 43.64\mu\text{g/l}$), el valor medio de [Pb] en el subgrupo de fumadores de "Tabaco negro" fue de ($X=126.89\pm 58.38\mu\text{g/l}$).

La mayor concentración de Plomo en el subgrupo de fumadores de "Tabaco negro", resultó estadísticamente significativa ($p=0.048$) respecto de la concentración de Plomo en el subgrupo de fumadores de "Tabaco rubio".

Revisada la bibliografía existente^{264,255,256}, hemos podido comprobar que en ninguno de los trabajos analizados, se ha estudiado la influencia del tipo de tabaco sobre los niveles de plumbemia, por ello, se nos plantea arduo difícil poder discutir estos datos con los obtenidos por otros autores, y únicamente nos centraremos en intentar explicar en base a los conocimientos existentes, las posibles hipótesis que a nuestro juicio pudieran aclarar los resultados por nosotros obtenidos.

No olvidando en ningún momento que se presenta ante nosotros un posible campo de investigación aún sin explotar y que en un futuro no muy lejano, debería dar lugar a la obtención de datos que afianzaran o desecharan las hipótesis que aquí vamos a exponer.

Entre los distintos factores que podrían explicar los mayores niveles de plumbemia en los sujetos fumadores de "Tabaco negro" respecto de los

fumadores de "Tabaco rubio", vamos a analizar en primer lugar la posible existencia de diferencias en la concentración de Plomo presente en las hojas de ambos tipos de tabaco. Estudiada la bibliografía existente al respecto^{257, 258}, no hemos encontrado ninguna información que nos permita afirmar si existe realmente una diferencia en los niveles de Plomo según el tipo de tabaco.

Analizadas las distintas manipulaciones que a lo largo de su manufactura sufre la hoja del tabaco para convertirse en los denominados "Tabaco rubio y negro"; creemos aún sin tener una confirmación concreta, que el proceso de curado de la misma puede jugar un papel importante. Así, en este sentido, al estar sometidos los "Tabacos negros" a una curación al aire durante un periodo de 5 a 8 semanas, su exposición directa al aire ambiental es muy superior a la que sufren los "tabacos rubios" o flue-cured, lo cual haría que los primeros de ellos fueran más susceptibles a la contaminación ambiental y, por lo tanto, a su impregnación por el Plomo presente en la atmósfera; esta circunstancia justificaría una mayor concentración de Plomo en la hoja del tabaco negro y la mayor plumbemia en los consumidores de este tipo de tabaco.

Otro factor que pudiera explicar los resultados por nosotros obtenidos, tendría su origen en el análisis de la edad media de los consumidores que hemos detectado de los consumidores de uno u otro tipo de tabaco. Por lo que se refiere a los consumidores de "Tabaco negro", se ha encontrado una edad media de $X=37.10\pm 10.11$ años, superior con significación estadística

($p=0.002$) a la encontrada en los consumidores de "Tabaco rubio" que fue de $X=28.02\pm 8.71$ años.

Esta diferencia de edad puede justificar que los fumadores de "Tabaco negro" presenten una mayor plumbemia que los fumadores de "Tabaco rubio" como consecuencia de que una mayor edad, como ha indicado Gonzalez Reimers et al²⁵⁹, se acompaña de una correlación estadísticamente significativa con los niveles de Plomo en hueso y por lo tanto con los niveles de Plumbemia²⁶⁰.

Por último, el tercer elemento que podría explicar la mayor concentración de Plomo en los fumadores de Tabaco negro, podría deberse a que estos en nuestro estudio, poseen un consumo de cigarrillos estadísticamente superior ($p=0.002$), a los fumadores de Tabaco rubio, $X=20.78\pm 10.38$ cigarr/día y $X=13.69\pm 8.44$ cigarr/día.

Aunque es conocido que la concentración media de nicotina en los tabacos negros consumidos habitualmente en España es de 1.30mg/cigarr, inferior al contenido medio de nicotina presente en los cigarrillos rubios $X=1.9$ mg/cigarr.

La proporción de nicotina que absorben al día los fumadores de "Tabaco negro" de nuestro estudio, es superior a la absorbida por los fumadores de

"Tabaco rubio", debido al mayor número de cigarrillos que que los primeros consumen al día.

Llegados a este punto y, si como comentamos anteriormente, la nicotina tiene la capacidad de producir una descalcificación ósea en los sujetos fumadores^{261,262}, cuanto mayor sea la edad de estos, mayor es su concentración de Plomo en los huesos y si a su vez, por el proceso de curación es esperable que el tabaco negro presente mayor cantidad de este metal que el *flue-cured*, tenemos el terreno abonado para justificar por qué en nuestro estudio hemos encontrado cifras de Plumbemia superiores y con significación estadística ($p=0.024$) en los fumadores de tabaco tipo negro que en los consumidores de tabaco tipo rubio.

Como ya indicamos anteriormente, estas hipótesis las hemos obtenido analizando las distintas variables de nuestro estudio, no habiendolas podido comparar con otros estudios precedentes por carecer la literatura internacional de los mismos. Por ello, creemos como ya se ha reflejado, que este sería un importante campo para la aplicación de investigaciones destinadas a reducir los efectos tóxicos del tabaco.

6.2.5. NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: EDAD

El Plomo absorbido, bien por vía digestiva o inhalatoria, se distribuye y acumula en el organismo siguiendo distintos esquemas según los autores que se estudien. De todos los modelos propuestos el más aceptado es el sistema de intercambio del Plomo en el organismo propuestos por Rabinowitz et al, en 1976¹⁹⁷, en el que se propone un modelo tricompartmental: sangre, tejidos blandos y esqueleto.

Una vez absorbido el Plomo, éste pasa a la sangre en la cual está representado el 2% de contenido total de Plomo en el organismo. En las personas no expuestas, este Plomo puede alcanzar cifras de 1,7-2mg, con una vida media de 36+/-5 días.

Este compartimento se encuentra en contacto directo con las vías de absorción antes comentadas, y con los otros dos compartimentos, con los que mantiene una situación de equilibrio.

El segundo de los compartimentos se encuentra representado por los tejidos blandos, principalmente riñón, hígado y bazo. El Plomo presente en estos órganos puede alcanzar valores de 0.3-0.9mg, con una vida media algo superior al que se encuentra en el compartimento sanguíneo.

El tercer compartimento lo constituye el hueso, en donde prácticamente se contiene el 90% del Plomo almacenado en el organismo. Una parte del depósito óseo se halla en forma inestable (tejido óseo trabecular), y por tanto es fácilmente liberable en situaciones de acidosis y descalcificación y entrar en equilibrio con el de la sangre.

Inicialmente el hueso actúa como un compartimento tipo dos, del que el Plomo puede movilizarse, siguiendo el metabolismo fosfocálcico, para pasar a la sangre.

En el tejido óseo compacto, la vida media del Plomo sería de unos 7 años²⁶³. Las zonas óseas donde el Plomo se deposita con preferencia son las metáfisis y las epífisis por ser estas zonas las más activas metabólicamente.

Tal y como hemos 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 o bien, cuando es de origen patológico como por ejemplo, la descalcificación presente en los cuadros de hiperparatiroidismo, o en los procesos de acidosis²⁶⁴.

Si nos centramos en los procesos de descalcificación presentes en la senectud²⁶⁵ 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 este sentido, los trabajos de Torrá et al¹⁴ muestran una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el valor medio de Plomo en sangre total; así, y a título de ejemplo podemos comentar que en la mayoría de los trabajos revisados^{266,267} se han observado que los niños y adolescentes vienen presentando por término medio valores de plumbemia 3 y 4 puntos inferiores a los observados en adultos (>30años). Gráfico XI

Algunos autores²⁶⁸ consideran que la mayor concentración de Plomo en los sujetos adultos, es debida únicamente a que a lo largo de su vida han presentado mayor posibilidad de absorción del mismo como consecuencia de su contacto con el medio ambiente, con lo que según ellos no existiría ninguna relación entre la edad y los niveles de plumbemia ya que los valores de ésta únicamente se debería a un mayor tiempo de exposición al metal, o dicho de otra forma, si se expusiera a un adulto y a un niño a idénticos niveles de contaminación plúmbica, los niveles en sangre serían los mismos sin estar influenciados por el Plomo que desde el compartimento óseo pudiera pasar a la sangre.

En contra de estas ideas se encuentran los trabajos de Gonzalez Reimers et al²⁵⁸, Becker et al²⁶⁹ y Nusbaum et al²⁷⁰ en los que sí se encontraron una relación estadísticamente significativa ($r=0.57$ y $p<0.05$) entre el contenido de Plomo del hueso y la Edad de los pacientes.

En nuestro trabajo, al estudiar la variable de edad hemos obtenido un valor medio de $X=30.68\pm 10.41\mu\text{g/litro}$, con un rango de edades comprendido entre 18 y 65 años.

Como puede observarse por el estudio de la desviación estandar, prácticamente el 80% de la población se encontraba en edades comprendidas entre (28.5-37) años.

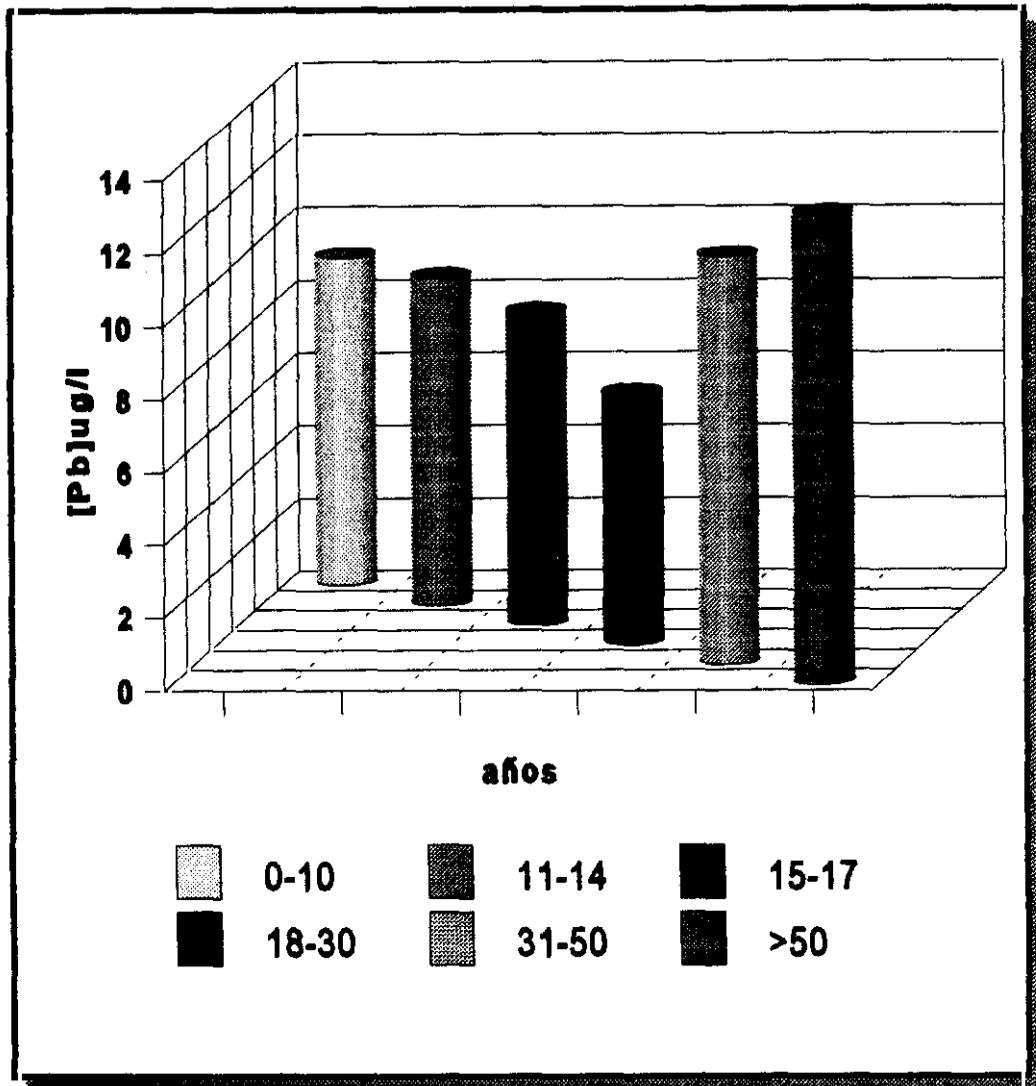
Al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson a las variables Edad y Plomo, hemos obtenido un coeficiente de ($r=0.03$) sin una significación estadística buena ($p=0.58$).

La no obtención de un buen índice de correlación con una significación estadística aceptable, no puede llevarnos a la errónea conclusión de la no existencia de una correlación estadísticamente significativa entre las variables Edad y Plomo.

Nosotros consideramos que la ausencia de unos resultados concordantes con la mayoría de los autores antes mencionados, es únicamente consecuencia del escaso intervalo de variabilidad en las edades de los sujetos estudiados, ya que la mayoría de los individuos presentaban una edad cercana a los 30 años.

Por todo ello consideramos que sería necesario hacer en el futuro nuevas investigaciones, con un número de sujetos que presentes una mayor variabilidad de edades a fin de establecer la existencia o no de correlaciones estadísticamente significativas entre la edad y el nivel de Plumbemia. Estos próximos trabajos permitirían, creemos, aclarar las confusiones y contradicciones existentes en la literatura actual y permitirían abrir nuevas posibilidades en la investigación de la influencia del Plomo en el desarrollo de las demencias seniles entre ellas la tipo Alzheimer²⁷¹.

GRAFICO XI
Evolución de la [Pb] en la sangre con la Edad



6.2.6. NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: PRESION ARTERIAL

Uno de los efectos biológicos del Plomo sobre el organismo que más ha preocupado a los investigadores, ha sido la acción tóxica del mismo sobre el sistema vasculorrenal y las repercusiones que la lesión de éste puede ocasionar sobre las cifras de la Presión Arterial.

En las poblaciones laboralmente expuestas, diferentes autores como Moreau et al²⁷² o Parkinson et al²⁷³, han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre la Presión Arterial Sistólica y Diastólica y los niveles de Plomo en sangre. Un hecho que ha llamado la atención a dichos autores es que dicha correlación es muy grande en los sujetos jóvenes y va decreciendo progresivamente con la edad.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se acepta que plumbemias superiores a 300ug/l pueden ocasionar lesiones irreversibles en el sistema vasculorrenal y dar lugar a la aparición de hipertensión arterial permanente.

Desde antiguo, se conocen las alteraciones que el Plomo puede producir sobre el sistema vasculorrenal²⁷⁴.

A nivel de las arterias y arteriolas se ha detectado una proliferación de la íntima y la media, así como la hialinización de la pared que puede llegar a obliterar totalmente la luz arteriolar.

Sobre el parénquima renal, el Plomo es un factor etiológico de nefritis intersticial ya que esta es la vía fundamental de eliminación del mismo. El Plomo filtrado por el glomérulo es reabsorbido a nivel tubular, por lo que su epitelio acumula grandes cantidades de este metal. La escasa acción precipitante que ejerce, sobre las proteínas, distingue su capacidad de lesión renal de la ocasionada por otros metales pesados. La membrana glomerular no se daña tan intensamente como con éstos, y la alteración en la función renal es debido a una lesión tubular tipo Fanconi²⁷⁵. La evolución de estas lesiones suele terminar en cuadros de glomerulonefritis crónicas y/o nefritis crónicas intersticiales. Detectadas en un periodo inicial, las lesiones tubulares son totalmente reversibles.

Junto a las lesiones arteriolas y renales antes comentadas, las investigaciones han permitido demostrar que el Plomo es capaz de afectar a la Presión Arterial produciendo alteraciones en el mecanismo celular que regulan la concentración intracelular del calcio, aumentando la respuesta presora de las fibras musculares a las catecolaminas²⁷⁶.

Igualmente el Plomo además de afectar al sistema de la renina-angiotensina-aldosterona²⁷⁷, induce una hiperactividad simpática tanto a nivel central como periférico por un incremento de la sensibilidad a la estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos, beta y dopaminérgicos.

Por lo que se refiere al estudio de la posible correlación existente entre los valores de Presión Arterial y los niveles de plumbemia en la población general no expuesta laboralmente, nosotros hemos obtenido en nuestro estudio de 204 sujetos, un valor medio de Presión Arterial Sistólica de $X=120.49\pm 11.92$ mmHg y un valor medio de Presión Arterial Diastólica de $X=71.98\pm 9.02$ mmHg.

Sometiendo estas cifras y los valores de plumbemia a un ajuste estadístico mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y eliminando factores perturbadores como edad y tabaco, no hemos obtenido asociación estadísticamente significativa. Así, y por lo que se refiere a la Presión Sistólica, se consiguió un coeficiente de correlación ($r=0.07$); y de ($r=-0.06$) que para la Presión Diastólica. Con una significación estadística de ($p=0.29$) y ($p=0.38$), respectivamente.

La posible relación entre los niveles de plumbemia y los valores de presión sanguínea en la población general han sido estudiados en varios trabajos a gran escala. Entre estos, debemos mencionar el British Regional Heart Study (BRHS)²⁷⁸, el National Health and Nutrition Examination Survey (US NHANES

II)²⁷⁹, y los estudios llevados a cabo en , Gales⁷¹, Dinamarca⁷³, Canadá⁷² y Bélgica²⁸⁰, entre otros.

Si nos detenemos a realizar un breve análisis de los estudios anteriormente comentados, podemos decir que el BRHS fué un estudio prospectivo realizado en Inglaterra entre los años 1978 y 1980 sobre una muestra de 7735 hombres, de edades comprendidas entre los 40-59 años. Dicho trabajo llevado a cabo por Shaper et al, demostró inicialmente una pequeña asociación entre los niveles de Plomo en sangre y los valores de presión arterial.

Revisados estos datos por Pocock et al²⁸¹ en 1984, y tras realizar los ajustes estadísticos necesarios para eliminar la existencia de factores perturbadores tales como el tabaco, el alcohol, que pudieran influir en la presión sanguínea demostró que no existía la asociación antes indicada.

El NHANES II²⁷⁹ fué un estudio transversal llevado a cabo en Estados Unidos entre los años 1976 y 1980. En este estudio se analizó una muestra de 5803 hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 12-74 años; al igual que en el trabajo anterior, se encontró una asociación significativa entre los niveles de Plomo y la presión sanguínea que curiosamente se mantuvo una vez hechos los ajustes estadísticos para los factores perturbadores de edad, raza y masa corporal.

En los trabajos de Grandjean et al⁷⁰, realizados en Dinamarca, sobre una muestra de 504 hombres y 548 mujeres no expuestos laboralmente, con una edad media de 45 años no encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Plumbemia y los valores de Presión arterial, una vez hechos los ajustes para eliminar las covariables que pudieran distorsionar los coeficientes de correlación aplicados, ingesta de alcohol, etc...

En los estudios llevados a cabo en Gales por Elwood et al⁷¹ en 1988 sobre una población de 1662 hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 18-64 años, los autores no encontraron una asociación significativa entre presión arterial y plumbemia. En este trabajo se realizó el ajuste estadístico eliminando como factor perturbador la edad.

En el trabajo de Neri et al⁷² realizado en Canadá entre los años 1978-79 sobre una muestra de 2193 sujetos de edades comprendidas entre 20-64 años, se obtuvo una asociación débil, pero estadísticamente significativa entre los parámetros que estamos estudiando. En este trabajo no se realizó ningún ajuste estadístico para eliminar factores perturbadores.

En Bélgica, Dolenc et al²⁸⁰, sobre una muestra de 1648 individuos con una edad media de 25 años y tras realizar los ajustes estadísticos para las variables masa corporal, pulso y edad, no obtuvo una asociación significativa entre ambos parámetros.

Por último, en los trabajos de Möller y Kristensen²⁸² realizados en Copenhage en 1992, sobre una muestra de 1052 sujetos tampoco encontró una asociación significativa una vez ajustados los factores perturbadores como el tabaco, alcohol, masa corporal y actividad física.

Como puede verse de lo comentado hasta el momento, la mayoría de los resultados obtenidos en los trabajos antes indicados son similares a los encontrados en nuestra investigación. Todos estos estudios se llevaron a cabo principalmente en países del área de influencia europea, tales como Gran Bretaña, Dinamarca, Bélgica y Estados Unidos.

Al igual que el nuestro, casi ninguno incluyó niños pequeños, siendo por término medio el rango de edades comprendido entre 18 y 60 años, con una edad media alrededor de los 30 años, muy similar a la obtenida en el nuestro.

La metodología utilizada en la mayoría de ellos para la determinación de la plumbemia fue, al igual que nosotros, la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica en horno de grafito. De la misma forma que en este estudio la medición de la Presión sanguínea se llevó a cabo siguiendo los criterios del grupo de expertos de la OMS²⁸³.

Por lo que se refiere al tamaño de la muestra, en todos ellos fue muy superior al de nuestra investigación. Hecho este que parece indicar que el

tamaño de muestra por nosotros estudiado, permite obtener resultados coherentes con el resto de los estudios existentes.

Por ello, estamos en condiciones de afirmar que en la población general no laboralmente expuesta los niveles de Plomo en sangre no parecen afectar de forma significativa a las cifras de presión arterial sistólica y/o diastólica.

La obtención de estos datos, podría tener su explicación, en que la acción toxica del Plomo sobre los mecanismos reguladores de la Presión arterial, debe ser dosis dependiente; esta circunstancia justificaría como ya comentamos anteriormente que en los sujetos laboralmente expuestos, es decir sometidos a unos niveles de Plumbemia altos y constantes, sí presenten una asociación estadísticamente significativa entre ellos y las cifras de Presión sanguínea.

En el caso de la población general los niveles de plumbemia que habitualmente presentan no permitirían que el Plomo realizase su acción tóxica sobre los mecanismos reguladores y por lo tanto no se correlacionarían sus niveles en sangre con los de la Presión arterial, de forma significativa.

6.2.7. NIVELES DE [Pb] EN SANGRE TOTAL: N° DE CIGARRILLOS

En nuestro estudio hemos analizado un total de 204 muestras de sangre total de individuos no expuestos laboralmente a la contaminación por Plomo; de los que 95 de ellos presentaban hábito tabáquico con un consumo medio de $X=6.85\pm 9.77$ cigarrillos /día. Tres de los sujetos fumadores fueron rechazados desde el punto de vista del análisis de los datos, por fumar "tabaco de puro", y por lo tanto no se estadísticamente representativos.

A la hora de intentar establecer una correlación entre el número de cigarrillos consumidos y los niveles de plumbemia, no hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que haya analizado la posible correlación existente entre ambas variables.

Al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson a la variable independiente (n° de cigarrillos) y a la variable dependiente ([Pb] en sangre total), no hemos obtenido un buen índice de correlación ($r=0.005$), ni una significación estadística aceptable ($p>0.05$).

Estos resultados hablan en favor de la idea de que la concentración de Plomo en sangre total no se afecta de forma directa por el número de cigarrillos consumidos, lo cual nos reafirma en las ideas anteriormente expuestas sobre la posibilidad de que no sea el tabaco por acción directa el que eleve los niveles

de plumbemia en los sujetos fumadores, y sí en cambio, a que sea el alcaloide presente en el mismo, la nicotina, el que a través de una acción indirecta sobre la masa ósea del sujeto sea capaz de modificar las cifras de plumbemia mediante una movilización del Plomo desde el reservorio óseo al compartimento sanguíneo.

Esta hipótesis debe ser corroborada en futuras investigaciones que permitan cuantificar de forma más exacta la acción del tabaco sobre la masa ósea de los sujetos fumadores.

CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

Después de realizar en una muestra de población general de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), no laboralmente expuesta, las 204 determinaciones de los niveles de Plomo en Sangre total, estamos en condiciones de concluir que en este contexto:

1º.- A pesar de no ejercer ni regular ninguna función biológica como oligoelemento esencial, el Plomo se encuentra de forma constante en la sangre de la población general, no profesionalmente expuesta.

2º.- En los sujetos control estudiados hemos obtenido una concentración media de Plomo en sangre total [Pb] de $X=102.44\pm 46.11\mu\text{g/l}$. Extrapolando estos datos podemos afirmar que el 95% de la población general tiene unas tasas de Plumbemia comprendidas entre $[\text{Pb}]=95.72-108.5\mu\text{g/l}$.

3º.- Que en la última década se ha observado, en comparación con otros estudios anteriores, una disminución estadísticamente significativa ($p<0.05$), en los niveles de Plumbemia de la población general de la CAM. Disminución ésta que parece tener su origen en una descenso en los niveles de contaminación ambiental de la Comunidad Autónoma de Madrid, debida esta en parte a la utilización generalizada desde 1990 de gasolina exenta de Plomo.

4º.- Analizando la Plumbemia según el sexo, se han observado valores mayores en el sexo masculino que en el femenino, pero esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa. El aumento de [Pb] en varones podría estar relacionado con la mayor Densidad de Masa Osea que el sexo masculino presenta respecto al femenino.

5º.- Que estudiando la presencia de hábito tabáquico se ha observado que los sujetos fumadores presentan valores de plumbemia superiores a los observados en los sujetos no fumadores, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa y podría tener su origen en los fenómenos de descalcificación que la nicotina produce en la masa osea de los sujetos fumadores.

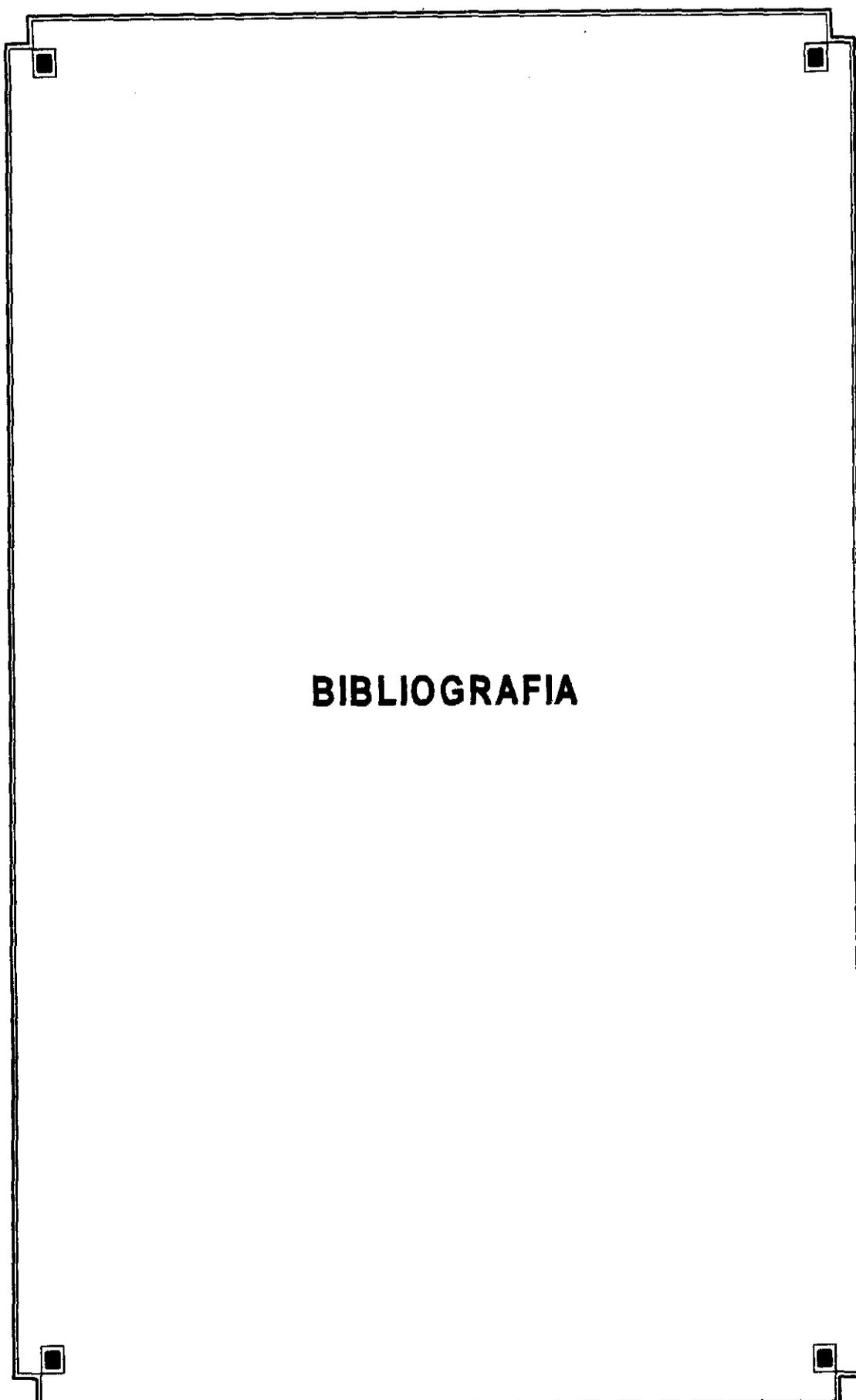
6º.- Según el tipo de tabaco consumido, existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de plumbemia de los consumidores de "tabaco rubio" y "tabaco negro"; presentando los segundos concentraciones de Plomo en sangre total superiores a los primeros.

7º.- Las diferencias obtenidas según el tipo de tabaco consumido podrían tener un triple origen y estarían influenciadas por los procesos de curación del tabaco, la cantidad de nicotina absorbida diariamente y la edad de los fumadores.

8°.- Que en nuestro estudio no hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la edad y los niveles de plumbemia en sangre total. Hecho éste que podría tener su explicación en la escasa variabilidad en el rango de edades de los individuos estudiados.

9°.- Tampoco se ha encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre las cifras de presión arterial sistólica y/o diastólica y la concentración de Plomo en sangre total de los sujetos objeto de este estudio.

10°.- En la muestra estudiada no se ha encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre el número de cigarrillos consumidos por los sujetos fumadores y los niveles de plumbemia de estos.



BIBLIOGRAFIA

8.- BIBLIOGRAFIA

1. Sigerist HE.: "Ancient Egypt", en: A History of Medicine, (Sigerist HE ed); New York 1951, Vol I.
2. Waldron HA.: "Lead poisoning in the ancient world". *Med. Hist.* 1973; 391-399.
3. Albarracín Teulon A.: " La Medicina Homérica", en: Historia Universal de la Medicina,(Lain Entralgo P. ed.); Barcelona 1972-1975, Vol II.
4. Lutynski R.: "The role of lead as an environmental pollutant in the period of growing ecological consciounsess". *Przegl Lek* 1996; 53(4):371-74.
5. Rempel D.: "The lead-exposed worker." *JAMA* 1989; 262:532-534.
6. Berkowitz M.: "Survey of New Jersey schools and day care centers for lead in plumbing solder. *Environ. Res.* 1995; 71(1): 55-9.
7. Matte TD., Proops D., Graef J., Palazuelos E., Hernandez Avila M.: "Acute high dose lead exposure from beverage contaminated by traditional Mexican pottery" *Lancet* 1994, 15; 344(8929): 1064-5.
8. Hight SC.: "Lead migration from lead crystal wine glasses". *Food. Addit. Contam.* 1996; 13 (7): 747-65
9. Appel BR., Jahlon JK., Ferguson J., Quattrone AJ., Book SA.: "Potential lead exposure from lead crystal decanters". *Am. J. Public. Health* 1992; 82(12):1671-3.
10. Bryce-Smith D.: "Lead pollution: a growing hazard to public health". *Chemistry in Britain* 1971 7, 54.
11. Evis MJ., Dhaliwal K., Kane KA., Moore MR., Parratt JR.: "The effects of chronic lead treatment and hypertension on the severity of cardiac arrhythmias induced by coronary artery occlusion or by noradrenaline in anaesthetised rats. *Arch. Toxicol.* 1987; 59:336-40.
12. Lauwerys R.: "Plomb" en: *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.* (Masson ed); 1994, 175-203.
13. Nakaaki K, Fukaboni S, Masuda T.: "lead and cadmium levels in blood samples in general population of urban areas". *J Sci Labour* 1984; 60:577-583.

14. Baseqz JM, Lauwreys R, Buchet JP.: "Etude comparative de divers test biologiques d'exposition au plomb", Arch Mal Prof 1971, 32:453-57.
15. Torra M, Rodamilans M, Montero F, Farre C, Corbella J.: "Estudio de la exposición al plomo en la población de Barcelona: evolución cronologica entre 1984-1995" Med. Clin. Barcelona 1997; 601-603.
16. Goldwater Lj, Hoover AW.: "An international study of normal levels of lead in blood and urine" Arch. Environ Health 1967; 15, 60-5.
17. Environmental Health Criteria 165: "Inorganic lead" World Health Organization, Geneve 1995; 291-300.
18. Hallen H, Jorhem L, Lagerkvist BJ, Orkarsson A.: "Lead and Cadmium levels in human milk and blood" . Sci. Total. Environ. 1995; (21), 166:149-55.
19. Cramer K, Dahlberg L.: "Incidence of hypertension among lead workers. A follow-up study based on regular control over 20 years". Brit. J. Ind. Med. 1996; 23:101-5.
20. Hertz-Picciotto I, Croft J.: "Review of the relation between blood and blood pressure". Epidemiol Rev. 1993;15:352-73.
21. Staessen JA, Roels H, Lauwerys RR, Amery A.: "Low level lead exposure and blood pressure". J. Hum. Hypertens 1995; 9(5): 303-28
22. Wu TN, Yang GY, Shen CY, Liou SH.: "Lead contamination of candy: an example of crisis management in public health [letter]". Lancet. 1995,25; 346(8987): 1437-8.
23. Price WJ.: "The applications of atomic absorption analysis". En :Analytical atomic absorption spectrometry (Price WJ ed.) .Bristol Heyden and Son. 1972; 115-83.
24. Wilson Tabor M.: "Plomo". En: Quimica Clinica:Métodos. (Pesce JA; Kaplan LA eds.); Mejico Panamericana 1990; 407-418.
25. Cristhian GD.: "The biochemistry and analysis of lead" Adv. Clin. Chem. 1976. 18:289-326.
26. Tsuchiya K.: "Lead". En: Handbook of the toxicology of Metals. (Friberg L. ed.); Amsterdam Elsevier 1990; vol II, 298-353.
27. Ibels LS, Pollock CA.: "Toxicology management review. Lead intoxication". Med. Toxicol. 1:305-310.
28. Weast RC.: "Handbook of chemistry and physics" 66th ed. Boca Raton Florida CRC Pres 1985.

29. Fabre R., Truhaut R.: "Plomo". En *Toxicologia*. (Fabre R., Truhaut. eds.) Madrid, Paraninfo. 1977; vo II 355-382.
30. Duggan MJ.: "Lead in urban dust: An assesment" *Water ais soil pollut.* 1989; 14: 309-321.
31. Watanabw T., Nakatsuka H., Shimbo S., Iwami O., Imai Y., Moon CS., Zhang ZW., Iguchi H., Ikeda M.: "Reduce Cadmiun and lead burden in Japan in the past 10 years" *Int. arch. Occup. Health.* 1996; 68 (5)305-14.
32. *Farmacopea Oficial Española 7ª ed.* Madrid 1915
33. Kottferova J., Korenckova B.: "The effect of emissions on heavy metals concentrations in cattle from the area of an industrial plant in Slovakia" *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1995; 29(3):400-5.
34. Bjerrgarrd P.: "Cardiovascular disease and environmental pollutants: The Arctic aspect". *Arctic. Med. Res.* 1996; 55 Suppl 1:25-31.
35. Crawford MD., Clayton DG.: "Lead in bones and drinking water in towns with hard and soft water. *Brit. Med. J.* 1973, 2:21.
36. Tahvonen R., Kumpulainen J.: "Lead and Cadmiun in some berries and vegetables on the Finnish Market in 1991-1993". *Food Addit. Contam.* 1995; 12(2):263-79.
37. Dietrich KN., Krafft KN., Bier M., Berger O., Succop PA., Bornschein RL: "Neurobehavioural effects of foetal lead exposure: the first year of life". En *Lead eeexposure and child development. An international assesment* (Smith MA., Grant LD., Sors AI. eds.) Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers. 1989, 320-31.
38. Romieu I., Carreón T., Lopéz L., Palazuelos E., Rios C., Manuel Y., Hernández Avila M.: "Environmental urban lead exposure and blood lead levels in children of Mexico City". *Environ. Health.Perspect* 1995; 103(11): 1036-40.
39. Grasmick C., Huel G.: "The combined effect of tobacco and alcohol consumption on the level of lead and cadmiun in blood". *Sci. Total Environ.* 1985, 41:207-17.
40. Guidi B., Ronchi S., Mattei F., Tripodi A., Ori E.: "The lead concentration in the converted and special formula milks used in infant". *Pedriatr. Med. Chir.* 1996; 18(3):275-7.
41. Bellinger DC., Stiles KM.: "Epidemiologic approaches to assessing the developmental toxicity of lead". *Neurotoxicology* 1993; 14: 151-60.

42. King E., Conchie D.: "Industrial lead absorption". *Ann. Occup. Hyg.* 1979; 22:213-39
43. Ladrón de Guevara LJ., Moya V.: "Toxicología Médica: Clínica y Laboral" Madrid Interamericana 1995; 231-48.
44. Nigrau J., Pacyna JM.: "Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water, and soils by trace metals" *Nature* 1988; 333:134-9.
45. Guinnee VF.: "Lead Poisoning". *Am. J. Med.* 1972; 52,283.
46. Parfitt AM.: "Pharmacologic manipulation of bone remodelling and calcium homeostasis: Calcium metabolism". *Prog. Basic. Clin. Pharmacol.* 1990; 4:1-27.
47. Cuadrado C., Kumpulainenm J., Moreiras O.: "Contaminants and nutrients in total diets in Spain". *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995; 49(10):767-78.
48. Muller M., Anke M.: "Investigations into the oral lead exposure of adults in the former German Democratic Republic." *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 1995; 200(1):38-43.
49. Brody DJ., Pirkle JL., Makuc D.: "Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the third national health examination survey (NHANES III, 1988-1991). *JAMA* 1994; 272:277-83.
50. Rastogi SC., Clausen J.: "Absorption of lead through the skin" *Toxicology* 1976; 3, 371.
51. Kosnett MJ., Becker CE., Osterloch JD.: Factors influencing bone lead concentration in suburban community assessed by noninvasive K X-ray fluorescence. *JAMA* 1994; 271-197-203.
52. Symarki E., Hertz-piccioto I.: "Blood lead levels in relation to menopause, smoking, and pregnancy history". *Am. J. Epidem.* 1995; 141:1041-58.
53. Nuti R., Christiansen C.: "Effects of age and menopause on bone density of entire skeleton in healthy and osteoporotic women". *Osteoporosis Int.* 1993; 3:59-65.
54. Gulson B., Wilson D.: "History of lead exposure in children revealed from isotopic analyses of teeth". *Arch. Environ. Health.* 1994; 49(4): 279-83,
55. Buchet JP., Lauwerys R., Hubermont G.: "Mobilization of lead during pregnancy in rats" *Int. Arch. Occupat. Environ. Health* 1977; 40,33.
56. Silbergerd EK.: "Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation". *Environ Health Perspect.* 1991; 91:63-70.

57. Fullmer CS.: "Intestinal interactions of lead and calcium". *Neurotoxicology*. 1992; 13:799-808.
58. Hense HW., Filipiak B., Novak L.: "Nonoccupational determinants of blood lead concentration in a general population". *Int. J. Epidemiol.* 1992; 21:753-62.
59. Goyer RA.: "Lead toxicity: current concerns". *Environ. Health. Perspect.* 1993; 100:177-87.
60. Dresner DL., Ibrahim NG., Mascarenhas BR., Levere RD.: "Modulation of bone marrow heme and protein synthesis by trace elements". *Environ. Res.* 1982; 28:55-66
61. Telisman S., Kersnac A., Propic-Majic D.: "The relevance of arguments for excluding ALA-D from the recommended biological limit values occupational exposure to inorganic lead". *Int. Arch. Occup. Environ., Health.* 1982; 50:397-412.
62. Strand L., Manning J., Marver H.: "The inductions of delta-aminolevulinic acid synthetase in cultured liver cell. The effects of end product and inhibitors of heme synthesis". *J. Biol. Chem.* 1972; 247:2820-6.
63. Meredith P., Moore P., Campbell B., Thompson G., Glodberg A.: "Delta-aminolevulinic acid metabolism in normal and lead exposed human." *Toxicology* 1978; 9:1-6.
64. Sibergeld EK.: "Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation". *Environ. Health Perspect.* 1991; 91:63-70.
65. Paglia DE., Valentine WN., Fink K.: "Lead poisoning. Further observations on erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency and intracellular accumulation of pyrimidine nucleotides". *J. Clin. Inv.* 1977; 60:1362-8.
66. Riordan JR., Passow H.: "Effects of calcium and lead on potassium permeability of human erythrocyte ghosts". *Biochim. Biophys. Acta* 1971; 249: 60-8.
67. Schwartz J., Otto D.: "Lead and minor hearing impairment". *Arch. Environ. Health.* 1991; 46:300-305.
68. Secchi GC., Alessio L., Cambiaghi G.: "Na⁺/K⁺ -ATPase activity of erythrocytes membranes in urban populations not occupationally exposed to lead". *Arch. Environ. Health.* 1973; 27:399-406.
69. Kutbi II., Ahmed M., Saber A.: "Measurement of blood-lead levels in school children of Jeddah Saudi Arabia and assessment of sub-toxic levels of lead on some sensitive hematological parameters". *J. Environ. Sci. Health.* 1989; A24: 943-55.

70. Stromberg U., Schutz A., Skerfving S.: "Substantial decrease of blood lead in Swedish children, 1978-94, associated with petrol lead". *Occup. Environ. Med.* 1995; 52(11):764-9.
71. Elwood PC., Yarnell JWG., Oldham PD, et al.: "Blood pressure and blood lead in surveys in Wales". *Am J Epidemiol* 1988; 127:942-5.
72. Neri LC., Hewitt D., Orser B.: "Blood lead and blood pressure: analysis of cross-sectional and longitudinal data from Canada". *Environ Health Perspect* 1988;78:123-6.
73. Grandjean P., Hollnagel H., Hedegaard L et al.: "Blood lead-blood pressure relations: alcohol intake and hemoglobin as confounders. *Am J Epidemiol* 1989;129:732-9.
74. Sharp DS., Becker CE., Smith AH.: "Chronic low level lead exposure: its role in the pathogenesis of hypertension". *Med Toxicol* 1987;2:210-32.
75. Kholil-Manesh F., Gonich HC., Cohen AH., Alinovi R., Berganaschi E., Mutti A., Rosen VJ.: "Experimental model of lead nephrotoxicity. I. Continuous high-dose lead administration". *Kidney Int.* 1992;41:1192-1203.
76. Tsuchiya K.: "Lead". En *Handbook on the toxicology of metals.* (Friberg L., et al. eds). Elsevier, Amsterdam. 1990; vol II:298-353.
77. Buchet JP., Roels H., Bernard A., Lauwerys R.: "Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium, or mercury vapour". *J. Occup. Med.* 1980; 22:741-750.
78. Goyer Ra., Rhyne BC.: "Pathological effects of lead". *Int: Rev: Exp. Pathol.* 1973; 12:1-77.
79. Victory W., Vander AJ., Markel H., Katzman L., Shulak JM., Germain C.: "Lead exposure, begun in utero, decreases renin and angiotensin II in adult rats". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1982;170:63-
80. Davis JM., Grant LD.: "The sensitivity of children to lead". En *Similarities and differences between children and adults: Implications for risk assessment.* (Guzeliam PS; Henry CJ., Olin S. eds) Washington DC. ILSI Pres. 1992;15-27.
81. Nosal RM., Wilhelm WJ.: "Lead toxicity in the shipbreaking industry: the Ontario experience". *Can. J. Public. Health.* 1990;81:259-62.
82. Nathanson JA.: "Lead inhibited adenylate cyclase: a model for the evaluation of chelating agents in the treatment of CNS lead toxicity". *J. Pharm. Pharmac.* 1977;29,511-15.

83. Silbergeld EK., Chisolm JJr.: "Lead poisoning: altered urinary catecholamine metabolites as indicators of intoxication in mice and children". *Science*. 1976; 192:153-60.
84. Sauerhoff MW., Michaelson IA.: "Hyperactivity and brain catecholamines in lead exposed developing rats". *Sciences*. 1973;182:1022-30.
85. Lee WR., Moore MR.: "Low level exposure to lead. The evidence for harm accumulates". *BR Med J*. 1990; 301:504-05.
86. Fielding JE., Russo PK.: "Exposure to lead: sources and effects". *N Engl J Med*. 1977;297:943-45.
87. Alvares AP., Fischbein A., Sassa S., Anderson KE., Kappas A.: "Lead intoxication: effects of cytochrome P-450 mediated hepatic oxidations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976;19:183-190.
88. Meredith PA., Moore MR., Campbell BC., Thompson GG., Goldberg A.: "Delta-aminolevulinic acid metabolism in normal and lead exposed humans". *Toxicology*. 1978;9:1-9.
89. Zelikoff JT., Li JH., Hartwig A., Wang XW., Costa and Rossman TG.: "Genetic toxicology of lead compounds". *Carcinogenesis*. 1988; 9:1727-1732.
90. ATSDR.: "Toxicological profile for lead". Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1993; TP-92/12.
91. Goyer RA.: "Nephrotoxicity and carcinogenicity of lead. An update on exposure and effects of lead.". *Fundam. Appl. Toxicol.* 1992; 18:1-16.
92. Farkas WR., Fischbein A., Solomon S., Buschman F., Borek E., Sharma OK.: "Elevated urinary excretion of B-aminoisobutyric acid and exposure to inorganic lead". *Arch. Environ. Health*. 1987; 42:96-100.
93. Fullmer CS and Rosen JF.: "Effect of dietary calcium and lead status on intestinal calcium absorption". *Environ Res*. 1990; 51:91-9.
94. Fullmer CS.: "Intestinal lead and calcium absorption: Effect of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol and lead status". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1990; 194:258-264.
95. Kello D., Kostial K.: "The effect of milk diet on lead metabolism in rats". *Environ. Res*. 1973; 6:355-360.

96. Bushnell PJ., DeLuca HF.: "Lactose facilitates the intestinal absorption of lead in weaning rats". *Science*. 1981; 211:61-4.
97. Cerklewski FL and Forbes RM.: "Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat". *J. Nutr.* 1976; 110:689-696.
98. Qian ZM and Morgan EH.: "Effect of lead on the transport of transferrin-free and transferrin-bound iron into rabbit reticulocytes". *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40:1049-1054.
99. McMichael AJ., Vimpani GV., Robertson EF., Baghurst PA and Clark PD.: "The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome". *J. Epidemiol. Community. Health.* 1986; 41:18-25.
100. Munné i Mas P.: "Intoxicación aguda por Plomo. JANO. 1983; 563:47-57.
101. Guinee VF.: "Lead poisoning". *Am. J. Med.* 1972; 52:283-300.
102. Carrington CD., Bolger M., Scheuplein RJ.: "Risk analysis of dietary lead exposure". *Food. Addit. Contam.* 1996; 13:61-76.
103. Cuadrado C., Kumpulainen J., Moreiras O.: "Lead, Cadmium and mercury contents in average Spanish market basket diet from Galicia, Valencia, Andalucía and Madrid." *Food. Addit. Contam.* 1995; 12:107-118.
104. Pennington JAT., Young BE.: "Total Diet study nutritional elements, 1982-1989". *J. American. Dietetic. Association.* 1991; 1:81-89.
105. Schuhmacher M., Bosque MA., Domingo JL and Corbella J.: "Dietary intake of lead and cadmium from foods in Tarragona Province, Spain". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.* 1991; 46:320-328.
106. Dabeka RW and McKenzie AD.: "Total Diet Study of lead and cadmium in food composites: preliminary investigations". *Journal of AOAC International.* 1992; 75:386-394.
107. Hernandez Avila M., Gonzalez-Cossio T., Palazuelos E., Romieu I., Aro A., Fishbein E., Peterson KE., Hu H.: "Dietary and environmental determinants of blood and bone lead levels in lactating postpartum women living in Mexico City". *Environ. Health. Perspect.* 1996; 104:1076-82.
108. Altmann L., Weinsberg F., Sveinsson K., Lilienthal H., Wiegand H and Winneke G.: "Impairment of long-term potentiation and learning following chronic lead exposure". *Toxicol Lett.* 1993; 66:105-112.

109. Ehle AL.: "Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: a critical review". *Neurotoxicology*. 1986; 7:203-210.
110. Rummo JH., Routh DK., Rummo NJ., Brown JF.: "Behavioral and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children". *Arch. Environ. Health*. 1979; 34:120-26.
111. Lyngbye T., Hansen OL., Trillingsgaard A., Beese I and Grandjean P.: "Learning disabilities in children: significance of low-level lead-exposure and confounding factors". *Acta. Paediatr. Scand*. 1990; 79:352-360.
112. Pagliuca A., Mufti Gj., Baldwin D., Lestas AN., Wallis RM and Bellingham Aj.: "Lead poisoning: clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak". *J. Clin. Pathol*. 1990; 43:277-281.
113. Mantere P., Hanninen H., Hernberg S.: "Subclinical neurotoxic lead effects: two-year follow-up studies with psychological test methods". *Neurobehav. Toxicol. Teratol*. 1982; 4:725-730.
114. Schwartz J., Angle C and Pitcher H.: "Relationship between childhood blood lead levels and stature.". *Pediatrics*. 1986; 77:281-88.
115. Graziano JH., Slavkovic V., Factor-Litvak P., Popovac D., Ahmedi X and Mehmeti A.: "Depressed serum erythropoietin in pregnant women with elevated blood lead". *Arch. Environ. Health*. 1991; 46:347-350.
116. Marsha DF.: "Heavy metal". *En Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. (Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL. Eds.). McGraw-Hill, Inc., New York, 1996; Vol 2:1021-1031.
117. Ambrosi L., Secchi GC.: "Il sistema nervoso centrale e periferico nel saturnismo". *Med. Lav*. 1968; 59: 265-70.
118. Goyer RA.: "Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences". *Environ. Health. Perspect*. 1996; 104: 1050-4.
119. Molinini R., Assennato G., Altamura B., Galiano RC., Gagliardi T., Paci C.: "Lead effects on male fertility in battery workers". In: *Abstracts XX International Congress on Occupational Health, Cairo*. 1981; 132-34.
120. Cohen K., Felig P.: "Occupational and other environmental diseases of the endocrine system". *Arch. Ind. Med*. 1984; 144: 469-72.

121. Robins JM., Cullen MR., Connors BB., Kayne RD.: "Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead". *Arch. Int. Med.* 1983; 143:220-23.
122. Sylvia G.: "Evaluación epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales. Centro Panamericano de ecología humana y salud. Organización Panamericana de la Salud. OMS. Ed. Limusa. Mexico. 1988.
123. Durlach J., Bara M., Guet-Bara A., Collery P.: "Relationship between magnesium, cancer and carcinogenic or anticancer metals". *Anticancer. Res.* 1986; 6:1353-1362.
124. Baker EL., Goyer RA., Fowler BA., Khettry U., Bernard DB., Adler S., De Vere White R., Babayan R., Feldman RG.: "Occupational lead exposure, nephropathy and renal cancer". *Am. J. Ind. Med.* 1980;1:139-46.
125. Kang HK., Infante PF., Carras JS.: "Occupational lead exposure and cancer". *Science.* 935. February. 1980.
126. Cooper WC., Wang O., Kheifets L.: "Mortality among employees of lead battery plants and lead producing plants, 1947-1980". *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1985;11: 331-34.
127. Gerhardsson L., Lundrom NG., Nordberg G., Wall S.: "Mortality and lead exposure: a retrospective cohort study of Swedish smelter workers". *Brit. J. Ind. Med.* 1986;43:707-10.
128. Solliway BM., Schaffer BA., Pratt H., Yannai S.: "Effects of exposure to lead on selected biochemical and haematological variables". *Pharmacol. Toxicol.* 1996; 78:18-22.
129. Batuman V., Landy E., Maesaka JK., Wedeen RP.: "Contribution of lead to hypertension with renal impairment". *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:17-25.
130. Kaminsky P., Leone J and Duc M.: "Incidence du saturnisme hydrique dans un service de médecine interne en région de sols acides". *Presse. Med.* 1988; 17:419-422.
131. Restek-Samarzija N., Momcilovic B., Trosic I., Piasek M., Samarzija M.: "Chronic lead poisoning renal function and immune response". *Arh. Hig. Toxicol.* 1996; 47:1-8.
132. Gennart Jp., Bernard A and Lauwerys R.: "Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers". *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1992; 64:49-57.

133. Goyer RA.: "Renal changes associated with lead exposure". En dietary and environmental lead: Human Health effect. (Mahaffey KR., ed.). Elsevier Science Publishers. New York. 1985; 315-335.
134. Hong CD., Hanenson IB., Lerner S., Hammond PB., Pesce AJ., Pollak VE.: "Occupational exposure to lead: effects on renal function". *Kidney. Int.* 1980; 18: 489-53.
135. Boscolo P., Porcelli G., Cecchetti G., Salimei E., Iannacone A.: "Urinary kallikrein activity of workers exposed to lead". *Brit. J. Ind. Med.* 1978; 35: 226-30.
136. Ahlgren L., Mattsson S.: "An X-ray fluorescence technique for in vivo determination of lead concentration in a bone matrix". *Phys. Biol.* 1979; 24:136-41.
137. Kang HK., Infante PF., Carra JS.: "Determination of blood lead elimination patterns of primary lead smelter workers". *J. Tox. Environ. Health.* 1983; 11:199-204.
138. Annest JL., Pirkle JL., Makuc D., Neese JW., Bayse DD and Kovar MG.: "Chronological trend in blood lead levels between 1976 and 1980". *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:1373-77.
139. Friberg L and Vahter M.: "Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: Results of a UNEP/WHO global study". *Environ. Res.* 1983; 30:95-128.
140. Rabinowitz M and Needleman HL.: "Temporal trends in the lead concentrations of umbilical cord blood". *Science.* 1982; 216:1429-31.
141. Ikeda M., Mon CS., Zhang ZW., Shimbo S., Watanabe T., Lee CU., Lee BK., Alm KD., Lee SE.: "Dietary intake of cadmium and lead among the general population in Korea." *Environ. Res.* 1995; 71:46-54.
142. De Silva PE.: "Blood lead levels and the haematocrit correction". *Ann. Occup. Hyg.* 1984; 28:417-420.
143. Manton WI.: "Total contribution of airborne lead to blood lead". *Brit. J. Ind. Med.* 1985; 42:168-71.
144. Selander S., Cramer K.: "Interrelationships between lead in blood, lead in urine and ALA in urine during lead work". *Brit. J. Indust. Med.* 1970; 27:28-32.
145. Wilhem M., Lombeck I and Hafner D.: "Hair lead levels in young children from the FRG". *J. Trace. Elem. Electrolytes. Health. Dis.* 1989;3:165-70.

146. Grandjean P.: "Lead concentration in single hairs as a monitor of occupational lead exposure". *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1978; 42:69-52.
147. Marlowe M and Errera J.: "Low lead levels and behaviour problems in children". *Behav. Disord.* 1982;7:163-72.
148. Pounds JG., Long GJ and Rosen JF.: "Cellular and molecular toxicity of lead in bone". *Environ. Health. Perspect.* 1991;91:17-32.
149. Silbergeld EK.: "Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation". *Environ. Health. Perspect.* 1991; 91:63-70.
150. Silbergeld EK., Schwartz J., Mahaffey K.: "Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women". *Environ. Res.* 1988; 47:79-94.
151. Rabinowitz MB.: "Toxicokinetics of bone lead". *Environ. Health. Perspect.* 1991; 91:33-37.
152. Massie HR., Aiello VR.: "Lead accumulation in the bones of aging male mice". *Gerontology.* 1992; 38:13-17.
153. Gonzalez-Frenandez E., Gonzalez Moreno P.: "Screening Analysis for lead in Whole Blood Urine by Delves cup Method Using Quality Control Samples. Comparison with the Dithizone Method". *Ind. Health.* 1983; 21:91-105.
154. Price WJ.: "Spectrochemical Analysis by Atomic Absorption". London: Heyden. 1982.
155. Searle B., Chan W., and Davidow B.: "Determination of lead in blood and urine by anodic stripping voltammetry". *Clin. Chem.* 1973; 19:76-80.
156. Delves HT.: "Atomic absorption spectroscopy in clinical analysis". *Ann. Clin. Biochem.* 1987;24:529-51.
157. Delves HT.: "Assessment of trace element status". En *Clinics in Endocrinology and Metabolism.* (Taylor A. Ed.) Eastbourne. Saunders 1985; 14:725-60.
158. NIOSH: "Manual of analytical methods: Lead in air or blood, method no. P&CAM 214". En *Manual coordinator.* (Taylor DG., ed.) U.S. Government Printing Office Washington, DC., 1977, 2141-2146.
159. Olsen, E.D., and Jatlow, P.I.: An improved Delves cup atomic absorption procedure for determination of lead in blood and urine, *Clin. Chem.* 1972;18:1312-1317.

160. Marcus, M., Hollander, M., Lucas, R.E., and Pfeiffer, N.C.: "Microscale blood lead determinations in screening: evaluation of factors affecting results". 1975 Clin. Chem. 21:533-536.
161. Ediger RD.: "Analysis with the graphite furnace using matrix modification". Atom. Absorpt. Newsl. 1975; 14:127-130.
162. Gottelt U., Henrion G., Kalahne R., Stoyke M.: "Simultaneous determination of the toxicologically relevant elements: lead, cadmium, and nickel with graphite furnace atomic absorption spectrometry". Nahrung. 1996; 40:87-92.
163. Sunderman, F.W.: "Electrothermal atomic absorption spectrometry of trace metals in biological fluids." En *Clinical chemistry: ACS Symposium Series 36.* (Forman, DT., Matton, RW., eds). American Chemical Society Washington, DC., 1975; 248-270.
164. Mikula B., Puzio B.: "Determination of leads (II) in food using the ICP-AES methods after condensation on the lanthanum carrier". Roczn. Panstw. Zaki. Hig. 1995; 46: 31-7.
165. Morrell, G., and Giridhar, G.: Rapid micromethod for blood lead analysis by anodic stripping voltammetry, Clin. Chem. 22:221-223, 1976.
166. Pierce JO., Koirtiyohann SR., Clevenger TE., and Lichte FE.: "The determination of lead in blood: a review and critique of the state of the art 1975". International Lead Zinc Research Organization. New York. 1976.
167. Delves HT., ampbell MJ.: "Measurement of total lead concentrations and lead isotope ratios in whole blood using inductively coupled plasma source, mass spectrometry". J. Analyt. Atom. Spectrosc. 1988; 2:15-21.
168. Delves HT.: "Elemental analysis of body fluids and tissues by electrothermal atomisation and atomic absorption spectrometry". En: *Atomic Absorption Spectrometry.* (Cantle, JE, ed). Amsterdam; Elsevier. 1982;341-380.
169. Pandya CB., Patel TS., Shah GM., Sathawara VG, et al.: "Quality assurance of analytical data with special reference to the determination of lead and cadmium in biological specimens". J. Analyt. Atom. Spectrom. 1986; 1:387-90.
170. Operator's manual for MHS-20 Mercury/Hydride System. Uberlingen: Perkin Elmer and Co. GMBH, 1979.

171. Delves HT., Shuttler ILS.: "Interferences in the measurement of platinum in body tissue and fluid using electrothermal atomisation and atomic absorption spectrophotometry". En: *Biochemical mechanisms of platinum anti-tumour drugs.* (McBrien DCH, Slater TF, eds.). *Ass Int Cancer. Res. Symposium.* Oxford. 1988.
172. Kraemer HC.: "Measurement of Reliability for Categorical Data in Medical Research". *Statistical Methods in Medical Research.* 1992; 1:183-99.
173. Beaty M., Barnett W., Grobowski Z.: "Techniques for analysing difficult samples with the HGA graphite furnace". *Atom. Spectrosc.* 1980; 1:72-7.
174. Zief M., Mitchell JW.: "Contamination control in trace element analysis". New York: Wiley. 1976.
175. Galal-Gorchev H.: "Dietary intake levels in food and estimated intake of lead, cadmium and mercury. *Food. Adit. Contam.* 1993; 10:115-118.
176. Lucas JM.: "Effect of analytical variability on measurements of population blood lead levels". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1981; 42:88-96.
177. Matousek JP.: "Interferences in electrothermal atomic absorption spectrometry, their elimination and control". *Prog. Analyt. Atom. Spectrosc.* 1981; 4:247-310.
178. Bunker VW., Delves HT., Fautley RF.: "A system to minimise trace metal contamination of biological material during homogenisation". *Ann. Clin. Biochem.* 1982; 19:444-5.
179. Delves HT.: "The analysis of biological and clinical materials". *Prog. Analyt. Atom. Spectrosc.* 1981; 4:1-48.
180. Slavin W., Carnick GR.: "Interferences in graphite furnace AAS continuum background correction". A survey. *Atom Spectrosc.* 1986; 7:9-13.
181. Critique: Blood lead analysis 1981, document no.34Q205158208. Centers for Disease Control. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta. GA. 1982.
182. Standard test method for lead in the atmosphere by colorimetric dithizone procedure. En *Annual book of ASTM standards, part 26, "Gaseous fuels: coke: atmospheric analyses, "Method D-3112-77.* Philadelphia, American Society for Testing and Materials. 1982;628-637.
183. Calder IC., Collings MT and Heyworth JS.: "Evaluation of soil lead: blood lead relationship for Port Pirie. *Proceedings of the 23rd Annual Conference of Trace Substances in Environmental Health.* Environ. Geochem. Health. 1990;12:81-91.

184. Meranger JC., Hollebhone BR., and Blanchette GA.: "The effects of storage times, temperature and container types on the accuracy of atomic absorption determinations of Cd, Cu, Hg, Pb and Zn in whole heparinized blood". *J. Anal. Toxicol.* 1981; 5:33-41.
185. Unger BC and Green VA.: "Blood lead analysis: lead loss to storage containers". *Clin. Toxicol.* 1977; 11:237-243.
186. Christian GD.: "The biochemistry and analysis of lead". *Adv. Clin. Chem.* 1976; 18:289-326.
187. Boone J., Hearn J., Lewis S.: "Comparison of interlaboratory results for blood lead with results from a definitive method". *Clin. Chem.* 1979; 25:389-393.
188. Berwik DM., Kornaroff AL.: "Cost-effectiveness of lead screening". *N. Engl. J. Med.* 1982;306:1392-98.
189. Bullok DG., Smith NJ., Whitehead TP.: "External Quality Assessment of Assays of Lead in Blood". *Clin. Chem.* 1986; 32:1884-89.
190. Yeoman WB.: "Internal and external quality control with special reference to lead and cadmium". En: *Analytical Techniques for Heavy Metals in Biological Fluids.* (Fachetti S ed). Amsterdam: Elsevier. 1982; 273-84.
191. Pruszkowska E., Carnick GR., Slavin W.: "Blood lead determination with the Platform Technique". *Atom. Spectrosc.* 1983; 4:59-61.
192. Subramanian KS., Meranger JC.: "A rapid electrothermal atomic absorption spectrophotometric method for cadmium and lead in human whole blood". *Clin. Chem.* 1981; 27:1866-71
193. Colombo A.: "The underdefined nature of the blood lead-air lead relationship from biological and statistical grounds". *Atmos. Environ.* 1985; 19:1485-93.
194. Shy C.: "Progress and Public Health: Lessons from environmental lead". *Env Impact Ass Rev.* 1990;46:698-707.
195. WHO.: "Guidelines for drinking-Water quality". 2nd ed. Volume 1: Recommendations. Geneva, World Health Organization. 1993; 188-191.
196. Carton JA., Maradona JA Arribas JM.: "Acute-subacute lead poisoning. Clinical findings and comparative study of diagnostic tests", *Arch. Intern. Med.* 1987; 147:697-703.
197. WHO.: "Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, World Health Organization". Regional Office for Europe. (European Series, No.23) 1987; 200-209.

- 198.Rabinowitz MB., Wetherill GW., Kapple JD.: "Kinetic analysis of lead metabolism healthy humans". *J. Clin. Invest.* 1976; 58:260-270.
- 199.Mahaffey KR., Annest JL., Roberts J., Murphy RS.: "National estimates of blood lead levels 1976-1980: association with selected demographic and socioeconomic factors". *N. Engl. J. Med.* 1982; 307:573-580.
- 200.Bellinger DC., Needleman HL., Leviton A., Wateraux C., Rabinowitz MR and Nichols ML.: " Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead". *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1984; 6:387-402.
- 201.Manton WL., Cook JD.: "Total contribution of airborne lead to blood lead". *Br. J. Ind. Med.* 1985; 42:168-72.
- 202.Lewis SA., O'Haver TC., Harnly JM.: " Determination of metals at the microgram per litre level in blood serum by simultaneous multi- element ETA_AAS". *Anal. Chem.* 1985; 57:2-5.
- 203.Arroyo M., Soldevilla L.: "Tasa de plumbemia en la población general". *Medicina y Seguridad en el Trabajo.* 1976; 15-20.
- 204.Gartside PS.: " The relationship of blood lead levels and blood pressure in NHANES II: additional calculations". *Environ. Health. Perspect.* 1988; 78:31-34.
- 205.Chartsias B., Colombo A., Hatzichristidis D., Leyendecker W.: " The impact of gasoline lead on man blood lead: first results of Athens lead experiment". *Sci Total Environ.* 1986; 55:275-87.
- 206.Moreiras O and Cuadrado C.: " Theoretical study of the intake of trace elements(nutrients and contaminants) via total diet in some geographical areas of Spain". *Biological. Trace. Elemnt. Research.* 1992; 32:93-103.
- 207.Bolger PM., Yess NJ., Gunderson EL., Troxell TC and Carrington CD.: " Identification and reduction of sources of dietary lead in the United States". *Food. Addit. Contam.* 1996;13:53-60.
- 208.Tera O., Schartzman DW., Watkins TR.: " Identification of gasoline lead in children's blood using isotopic analysis". *Arch. Environ. Health.* 1985; 40:120-23.
- 209.Hutton M., Wadge A., Milligan PJ.: " Environmental levels of cadmium and lead in the vicinity of a major refuse incinerator". *Atmos. Environ.* 1988;22:411-16.

210. Cartón Sanchez JA., Arribas Castrillo JM., Cabeza Gonzalez de la Fuente JM., Vallina Alvarez E., Diaz Sanchez J.: "Utilidad de diez parámetros bioquímicos y curvas dosis/respuesta en el diagnóstico de 68 casos de intoxicación aguda por Plomo inorgánico". *Med Clin. (Barc)*. 1985; 84:465-469.
211. Gaynés E., Sanz-Gallén P., Prat A., Garrido P., Vilella A., Oromí J.: "Riesgos de la exposición al Plomo en Salud Pública". *Med. Integral*. 1991;17:101-106..
212. Grandjean P., Nielsen OV., Shapiro IM.: "Lead retention in ancient Nubian and contemporary populations". *J. Environ. Path. Toxicol*. 1979; 2:781-87.
213. Norderson I., Beckman G., Backman L., Nordstrom S.: "Occupational and environmental risk in and around a smelter in Northern Sweden IV. Chromosomal aberrations in workers exposed to lead". *Hereditas*. 1978; 88:263-68.
214. Nakaaki K., Fukaboni S., Masuda T.: "Lead and cadmium levels in blood samples in general population of urban areas". *J. Sci. Labour*. 1984; 60:577-583.
215. Hensel B., Silbergeld EK: "Factors affecting to determination blood lead levels in a general population" *Int. Arch. Occup. Environ Health* 1993; 22:264-270.
216. Sharp DS., Benowitz NL., Osterloh JD., Becker CE., Smith AH and Syme L.: "Influence of race, tobacco use, and caffeine use on the relation between blood pressure and blood lead concentration". *American J. of Epidemiology*. 1990; 13:845-54.
217. Annest JL., Mahaffey KR.: "Blood lead levels for persons ages 6 months to 74 years, United States, 1976-80. Vital and Health Statistics Series 11, No. 233". Washington: Public Health Service. DHHS. 1984; 84:1683-90.
218. Mahaffey KR.: "Factors modifying susceptibility to lead toxicity". En: Mahaffey KR (ed). *Dietary and environmental lead: human health effects*. Amsterdam:Elsevier. 1985; 373-419.
219. Bruaux P., Svartengren M (eds): "Assessment of human exposure to lead: comparison between Belgium, Malta, Mexico and Sweden". Report to UNEO/WHO. Stockholm: Karolinska Institute. 1985.
220. Grandjean P., Olsen NB and Hollnagel H.: "Influence of Smoking and Alcohol Consumption on Blood Lead Levels". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1981; 48:391-97.
221. Roberts J., Mahaffey KR, and Annest JL.: "Blood lead levels in general populations". En Mahaffey KR ed. *Dietary and environmental lead: Human health effects*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers. 1985; 355-372.

- 222.Hense MW., Filipiak B., Novak L and Stoeppler M.: " Monoccupational Determinants of Blood Lead Concentrations in a General Population". *International J. Of Epidemiology*. 1992.753-762.
- 223.Quinn MT.: "Factors affecting blood lead concentration in UK: results from ECC blood years surveys 1979-1981." *Int. J. Epidemiol*. 1985; 14:420-31.
- 224.Rhavagan SRV., Dwight B., Gonick HC.: "Erythrocyte lead-binding protein after occupational exposure. Influence of lead inhibition of membrane Na⁺, K⁺-adenosinetriphosphatase". *J. Toxicol Environ Health*. 1981; 7:561-68.
- 225.Sauk J and Somerman MJ.: " Phisiology of bone: mineral compartment proteins as candidates for environmental perturbation by lead". *Environ Health Perspect*. 1991; 91:9-16.
- 226.Appel R., Guirguis G., Kim S., Garbin O., Fracchia M., Flessel P., Kenneth D., Kizer W., Steven M., Book A., Warriner E.: " Benzene, Benzo(a)Pyrene, and Lead in Smoke from Tobacco Products other than Cigarettes". *American Journal of Public Health*. 1990;5:560-64.
- 227.Grandjean P., Olsen NB., Hollnagel H.: "Influence of smoking and alcohol consumption on blood lead levels". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1981; 48:391-97.
- 228.Shaper AG., Pocock SJ., Walker M., Wale CJ., Clayton B., Delves HT., Hinks L.: "Effects of alcohol and smoking on blood lead in middle-aged British men". *Britih. Medical. Journal*. 1982; 284:299-302.
- 229.McLaughlin M., Stopps GJ.: " Smoking and lead". *Arch. Environ. Health*. 1973;26:131-36.
- 230.Anónimo:" Encuesta nacional sobre el consumo de tabaco". *Bol. Epid. Sem*.1991; nº 1502, semana 37.
- 231.Stedman RL.: " The chemical composition of tobacco and tobacco smoke". *Chem. Rev*.1968;68:153-207.
- 232.Rothwell K., Grant CA (ed): " Standard Methods for the Analysis of Tobacco Smoke". London: Tobacco Research Council, Research Paper II, 2nd Ed. 1974.
- 233.Tola S., Nordman CH.: " Smoking and blood lead concentrations in lead-exposed workers and an unexposed population". *Environ. Res*. 1977; 13:250-55.
- 234.World Health Organization: "Environmental Health Criteria: Lead." .Geneva 1977.

235. Mussalo-Rauhamaa H., Salmela SS., Leppanen A and Pyysalo H.: "Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides in man". *Arch. Environ. Health.* 1986; 41:49-55.
236. Siegel MS.: "Involuntary smoking in the restaurant workplace: A review of employee exposure and health effects". *JAMA* 1993; 270:90-93.
237. Morain C.: "Smoking gun" *Am. Med News.* 1993; 24:35-37.
238. Kosnett MJ., Becker CE., Osterloh JD., Kelly TJ., Pasta DJ.: "Factors influencing bone lead concentration in a suburban community, assessed by noninvasive K X-ray fluorescence" *JAMA* 1994; 3:197-203.
239. Rundgren A., Mellstrom D.: "The effect of tobacco smoking on the bone mineral content of the ageing skeleton" *Mech. Age. Dev.* 1984; 28:272-77.
240. Hollenbach KA., Barret-Connor E., Edelstein SL., Holbrook T.: "Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women" *Am. J. Of Public Health* 1993; 9:1265-1270.
241. McGuigan MA.: "Nicotine" *Clin. Toxicol. Rev.* 1982; 4:1-2
242. Baron JA.: "Cigarette smoking and age at natural menopause. En *Smoking and hormonal related disorders* (Wald N., Baron J. Eds) New York, Oxford University Press 1990:57-63
243. Jarvik ME., Schneider NG.: "Nicotine". En *Substance abuse: Comprehensive textbook* (Lowinson JH., Ruiz P., Millman RB., Langrod J. Eds) Baltimore, Williams & Wilkins 1992.
244. Grasmick C., Huel G., Moreau T.: "The combined effect of tobacco and alcohol consumption on the level of lead and cadmium in blood". *Sci. Total. Environ.* 1985; 41:207-17.
245. Zielhuis RL., Stuik EJ., Herber RFM., Salle HJ. Verberk MM., Pasma FD., Jager JH.: "Smoking habits and levels of lead and cadmium in blood in urban women". *Int. arch. Occup. Environ.* 1977; 39:53-58.
246. Sherlock JC., Pickford CJ., White JF.: "lead in alcoholic beverage". *Food Addit Contam.* 1986; 34:347-54.
247. Llanos Company M.: "El tabaco: Manual tecnico para el cultivo y curado". Madrid, Mundiprensa 1981.

248. Lee EW., Dálonzo DO: "Cigarette smoking, nicotine addiction, and its pharmacologic treatment". *Arch. Inter. Med.* 1993; 153:34-47.
249. Dewar MA.: "Smoking cessation" *Am. Fam. Physician.* 1990; 41:1191-94.
250. Fornells JM., Borrás JM.: "El tabaco como factor de riesgo coronario". *Aten Prim.* 1987; 1:35-38.
251. Hawks SN.: "Principles of Flue-Cured Tobacco Production". State University. Raleigh. 1978.
252. Stedman RL.: "The chemical composition of tobacco and tobacco smoke". *Chemical Rev.* 1968; 68:153-207.
253. Minna JD., Pass H., Glatstein E and Ihde DC.: "Cancer of the lung". En *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* (DeVita VT., Hellman S., Rosenberg SA. eds). Philadelphia. Lippincott Company. 1989:592-600.
254. Cramer K.: "Predisposing factors for lead poisoning". *Acta Med Scand(suppl).* 1996; 445:56-59.
255. Jenkins RA.: "Occurrence of selected metals in cigarette tobaccos and smoke". En: *Environmental Carcinogens, Selected Methods Analysis.* Lyon, International Agency for Research on Cancer,(IARC). 1986.
256. Larson PS., Haas HB., Silvette H.: "Tobacco: Experimental and clinical studies". Supplement III, Baltimore, Williams and Wilkins. 1975.
257. Higgins CE., Griest WH., Olerich G.: "Application of Tenax Trapping to Analysis of Gas Phase Organic Compounds in Ultra-Low Tar Cigarette Smoke". *J. Assoc Off Anal Chem.* 1983; 66:1074-1083.
258. Gold MS.: "Tobacco". New York. Plenum Press. 1995.
259. Gonzalez Reimers CE., Santoralia Fernandez F., Torres Ramirez A., Galindo Martí L.: "Concentración de Plomo en el hueso y edad". *Medicina Clínica.* 1990; 94:39-41.
260. Todd AC., McNeil FE., Palethorpe JE., Peach DE., Chettle DR., Tobin MJ., Strosko SJ and Rosen JC.: "In vivo x-ray fluorescence of lead in bone using K x-ray excitation with ¹⁰⁹Cd sources; radiation dosimetry studies". *Environ Res* 1992; 57:117-132.
261. Vecchia CL., Negri E., Levi F., Baron JA.: "Cigarette Smoking, Body Mass and Other Risk Factors for Fractures of the Hip in Women". *Int. J.Epidemiology.* 1991; 20:661-77.

262. Hemenway D., Colditz GA., Willet WC., Stampfer MJ., Speizer F.: "Fractures and Lifestyle: Effect of Cigarette Smoking, Alcohol Intake, and Relative Weight on the Risk of Hip and Forearm Fractures in Middle-Aged Women". *Am. J. Public Health*. 1988; 78:1554-58.
262. Chettle DR., Scott MC., Somerville LJ.: "Lead in bone: sampling and quantitation using K x-rays excited by ¹⁰⁹Cd". *Environ Health Perspect*. 1991; 91: 49-55.
264. Seeman E., Melton LJ., O'Fallon WM., Riggs BL.: "Risk factors for spinal osteoporosis in men". *Am. J. Med*. 1983; 75:977-983.
265. Resnik NM., Greenspan SL.: "Senile osteoporosis reconsidered". *JAMA*. 1989; 261:1025-9.
266. Rosen JF., Chesney RW., Hamstra AJ., Deluca HF., Mahaffey KR.: "Reduction in 1.25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption". *N. Engl. J. Med*. 1980; 302:1128-31.
267. Drasch GA., Bohm J., Baur C.: "Lead in human bones. Investigations of an occupationally non-exposed population in southern Bavaria (FGR)". *I. Adults. Sci Total. Environ*. 1987; 64:303-315.
268. "From the Surgeon General, US Public Health Service". *JAMA*. 1993;7:806-810.
269. Becker RO., Spadaro JA., Berg EW.: "The trace elements of human bone". *J. Bone. Joint. Surg. Am*. 1968; 50:326-334.
270. Nusbaum RE., Butt EM., Gilmour TC., Didio SL.: "Relation of air pollutants to trace metals in bone". *Arch. Environ. Health*. 1965; 10:227-232.
271. Brenner DE., Kukull WA., Van Belle G et al.: "Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study". *Neurology*. 1993; 43:293-300.
272. Moreau T., Orssaud G., Juguet B and Busquet G.: "Plombemie et pression arterielle: premiers resultats d'une enquête transversale de 431 sujets de sexe masculin". *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1982; 30:395-97.
273. Parkinson DK., Ryan C., Bromet EJ., Connell MM.: "A psychiatric epidemiological study of occupational exposure". *Am. J. Epidemiol*. 1987; 123:261-69.
274. Batuman V., Maesaka JK., Haddad B., Tepper E., Landy E., Wedeen RP.: "The role of lead in gout nephropathy". *N. Engl. J. Med*. 1981; 304:520-27.

275. Cardenas A., Roels H., Bernard AM., Barbon R., Buchet JP., Lauwerys RR., Rosello J., Ramis I., Mutti A., Franchini I., Fels LM., Stolte H., de Broe ME., Nuyts GD., Taylor SA., Price RG.: "Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II. Application to workers exposed to lead". *Br. J. Ind. Med.* 1993; 50:28-36.
276. Goldstein GW.: "Lead poisoning and brain cell function". *Environ Health Perspect.* 1990; 89:91-94.
277. Campbell BC., Meredith PA., Scott JJC.: "Lead-exposure and changes in the renin-angiotensin aldosterone system in man". *Toxicology Letters.* 1985; 29:25-30.
278. Pocock SJ., Shaper AG., Ashby D., et al.: "The relationship between blood lead, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle-aged British men". *Environ Health Perspect.* 1988; 78:23-30.
279. Pirkle JL., Schwartz J., Landis JR., et al.: "The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications". *Am. J. Epidemiol.* 1985; 121:246-58.
280. Staessen J., Sartor F., Roels H., et al.: "The association between blood pressure, calcium and other divalent cations: a population study". *J. Hum. Hypertens.* 1991; 5:485-94.
281. Pocock SJ., Shaper AG., Ashby D., et al.: "Blood lead concentration, blood pressure, and renal function". *Br. Med. J.* 1984; 289: 872-4.
282. Möller L and Kristensen TS.: "Blood lead as a cardiovascular risk factor". *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136:1091-1100.
283. American Society of Hipertension.: "Recommendations for routine blood pressure measurements by indirect cuff sphygnomanometry". *Am. J. Hypertens.* 1992;5:207-9

