

# *Relación dosis-efecto subcrítico del plomo en el sistema hematopoyético*

Octavio Martínez · Santafé de Bogotá, Colombia

**Objetivo:** describir la relación dosis-efecto subcrítico del plomo en el sistema hematopoyético, relacionando las concentraciones de cinc protoporfirina eritrocitaria (CPP-E) y plomo sanguíneo (plomo.sp), mediante la descripción de un modelo matemático teórico-empírico.

**Diseño:** censo de la población de trabajadores expuestos a plomo en razón de su actividad laboral.

**Marco de referencia:** nueve empresas fabricantes de baterías de Santafé de Bogotá.

**Participantes:** un total de 236 hombres mayores de 17 años de edad, con un tiempo mínimo de exposición laboral a plomo de cuatro meses.

**Mediciones principales.** Cuantificación simultánea de plomo y CPP-E en sangre venosa total.

**Formulación del modelo matemático:** se utilizó la estrategia regular para definir un modelo conceptual teórico-empírico, seguida de la formulación de la ecuación para describir el modelo y por último su representación matemática. Para describir la relación dosis-efecto subcrítico, se empleó la función exponencial dada por la ecuación  $Y = \beta_1 (\beta_2^x)$ , donde  $x > 1$ .

**Resultados:** la estimación de la curva de crecimiento exponencial para la relación dosis-efecto subcrítico del plomo sobre el sistema hematopoyético fue dada por la ecuación  $CPP-E = 78.6 (1.01^{plomo.sp})$ . El modelo matemático ajustó los datos obtenidos con un coeficiente de determinación de 0.66. El incremento progresivo exponencial en la concentración de CPP-E se observó a niveles de plomo sanguíneo de 3.9 a 172.2 ug/dL.

**Conclusiones:** las mediciones de los niveles de plomo.sp y de CPP-E detectan diferentes aspectos de la excesiva exposición a plomo. Los niveles de plomo sanguíneo reflejan la absorción de plomo a partir del ambiente, mientras los niveles de CPP-E indican efectos tóxicos subcríticos del plomo sobre el sistema hematopoyético. El incremento de la CPP-E refleja un deterioro progresivo del último paso en la síntesis del hem en los normoblastos de la médula ósea con acumulación exponencial del sustrato. (*Acta Med Colomb* 1999;24:56-59)

**Palabras clave:** *Cinc protoporfirina eritrocitaria, marcador biológico, efecto subcrítico hematopoyético del plomo.*

## Introducción

Los metales en el aire pueden figurar como aerosoles o como vapores. Cuando un metal ha llegado por inhalación a los pulmones, se deposita en las paredes de las vías aéreas de donde, o bien es absorbido al torrente sanguíneo mediante difusión o es aclarado por el sistema mucociliar y ulteriormente deglutido con absorción intestinal o en su defecto, eliminado por vía fecal (1)

En el ámbito industrial, la exposición humana al plomo se hace predominantemente a través de aerosoles. No hay

evidencia de acumulación del plomo en los pulmones, y todo el retenido es eventualmente absorbido o transferido al sistema gastrointestinal. Se asume que en promedio, cerca del 30% del plomo inhalado es absorbido y cerca del 10% del ingerido es absorbido en el tracto gastrointestinal.

---

Dr. Octavio Martínez Betancur: Profesor Asistente. Unidad de Hematología, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá.

Esta investigación fue realizada con el auspicio de la Administradora de Riesgos Profesionales del Instituto de Seguros Sociales, Departamento de Proyectos Especiales.

El plomo en la sangre está unido principalmente a los eritrocitos, donde su concentración es cerca de 16 veces mayor que en el plasma y es distribuido a los diferentes compartimentos orgánicos: compartimentos removibles (o de tejidos blandos), y de almacenamiento, esencialmente óseo (2).

Cuando una población de individuos recibe una dosis de un químico, el efecto y la respuesta ocurren simultáneamente. El efecto se puede definir como un cambio biológico cuantitativamente medido en una escala continua. Si una dosis del químico causa un cambio cuantificable en el efecto observado, existe una relación dosis-efecto. A su vez, si el porcentaje de una población que responde con el efecto, depende de la dosis administrada del químico, existe una relación dosis-respuesta. Es necesario pues, diferenciar las variaciones en magnitud y tipo de efecto de las variaciones en el número de individuos que responden (3).

El efecto tóxico de un metal sobre un órgano blanco depende de que alcance una concentración tisular tóxica (4). Aunque la medición de la concentración sanguínea de plomo es el mejor indicador de su carga corporal y de su captación a través de varias rutas, no puede estimar la concentración tisular tóxica en el órgano crítico hematopoyético (1,2).

La anemia causada por toxicidad del plomo, es el resultado de la inhibición de la síntesis de hemoglobina. El plomo inhibe primordialmente, entre otras enzimas que participan en la biosíntesis del hem, a la dehidrasa del ácido delta-aminolevulínico (D-ADA), la cual cataliza la formación de porfobilinógeno a partir de ácido delta-aminolevulínico, y a la enzima sintetasa del hem, la cual incorpora hierro en la protoporfirina IX. La inhibición de la actividad de la D-ADA se correlaciona linealmente en forma negativa con las concentraciones de plomo en sangre; su actividad es inhibida en cerca del 80% a niveles de plomo de 60 ug/100 mL, y casi totalmente a niveles de 70 a 90 ug/100 mL y existe un límite de plomo en sangre de 20 a 30 ug/100 mL por debajo del cual no hay disminución de la actividad de D-ADA (2).

Dado que el efecto inhibitorio del plomo sobre la actividad de la D-ADA es medido como cambio en una variable fisiológica, puede hablarse de una relación dosis-efecto. Pero como el efecto tóxico final relacionado con la salud sobre el sistema hematopoyético es la anemia, y no la inhibición de la actividad de la D-ADA, no puede establecerse que tal efecto sea crítico. Este cambio, al no ser el efecto más severo observado en el sistema hematopoyético, se considera un efecto subcrítico (4).

De igual forma, la cuantificación de cinc-protoporfirina IX eritrocitaria (CPP-E) podría ser otra medida del efecto subcrítico de dosis tisulares tóxicas de plomo puesto que, como consecuencia del bloqueo de la incorporación de hierro al anillo de protoporfirina IX, ésta se acumula en el eritrocito tras incorporar cinc (3, 5).

El objetivo del presente trabajo es describir la relación dosis-efecto subcrítico del plomo en el sistema hematopoyético, relacionando las concentraciones de plomo sanguíneo y CPP-E, mediante la descripción de un modelo matemático empírico-teórico.

### Material y métodos

Entre los meses de octubre y diciembre de 1996, se realizó un censo de 461 trabajadores expuestos a plomo en nueve empresas fabricantes de baterías en Santafé de Bogotá adscritas a la Administradora de Riesgos Profesionales del Instituto de Seguros Sociales (6). Para garantizar niveles de plomo sanguíneo en estado estable, se aseguró como criterio de ingreso al estudio un tiempo mínimo de exposición laboral a plomo que superara cinco vidas medias biológicas del plomo (5 x 20 días) en el único compartimento intercambiable (sangre y tejidos blandos) (1, 2). Por esta razón, se escogieron hombres mayores de 17 años de edad, quienes por razones laborales estuvieran expuestos a vapores de plomo durante un tiempo igual o mayor a cuatro meses. Fueron excluidas las mujeres, dadas las claras diferencias informadas en sus niveles de plomo con respecto a los niveles de los hombres (2). potencial factor de confusión de las relaciones dosis-efecto subcrítico del plomo sobre el sistema hematopoyético.

A 236 trabajadores, población de estudio, se les realizaron determinaciones de niveles de plomo en sangre venosa total (plomo.sp) (ug/dL) y de cinc protoporfirina eritrocitaria (CPP-E) (ug/dL). Ambas determinaciones fueron efectuadas en el Laboratorio de Toxicología de la Secretaría Distrital de Salud de Santa Fe de Bogotá.

La recolección de la muestra de sangre venosa total para la determinación de los niveles de plomo se practicó siguiendo las recomendaciones del Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead, publicadas por la Organización Mundial de la Salud en 1995 (7). La cuantificación de los niveles de plomo.sp se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica usando un espectrofotómetro equipado con horno de grafito, con sensibilidad para determinaciones de plomo mayores de 5 ug/dL. La determinación de CPP-E se efectuó mediante espectrofotometría directa de sangre venosa total con el recurso de un hematofluorómetro.

### Formulación del modelo matemático

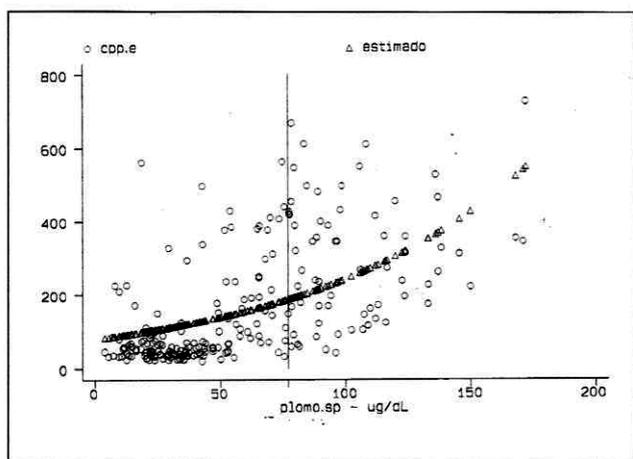
**1. Definición del modelo conceptual.** El Task Group on Metal Toxicity, en su reunión en Tokio en 1974 definió "efecto" como un "cambio biológico causado por una exposición" (8). El efecto crítico de la exposición a plomo sobre el sistema hematopoyético es la anemia; la evaluación del efecto subcrítico, paso intermediario hacia el desarrollo de anemia, se hizo mediante la cuantificación de CPP-E en SVT, como medida indirecta de la inhibición de la síntesis del hem. La dosis interna de un agente químico en un medio biológico es, en este caso plomo en SVT, la

medida de exposición que integra lo que ha sido su captación a través de varias rutas como inhalación, absorción gastrointestinal y piel.

La base biológica del modelo matemático que describa la relación dosis-efecto subcrítico del plomo a nivel del sistema hematopoyético, debe estar sustentada en modelos de compartimento único que hablen de la acumulación del metal en el organismo tras la exposición. Cuando el tiempo de exposición es suficientemente prolongado, tanto como cinco o más veces la vida media biológica del metal, puede considerarse desde el punto de vista práctico, que se ha alcanzado la concentración en estado estable. Se trata de modelos de relación curvilínea dosis-efecto de tipo logarítmico y de función de poder en los que se alcanza un efecto máximo asintóticamente con el incremento de la dosis (1,3).

**2. Formulación de la ecuación que describe el modelo.** En la formulación del modelo, se cuenta con información obtenida en niños por Pomelli (9), quien describe un incremento progresivo exponencial en la concentración de protoporfirina eritrocitaria libre a niveles de plomo sanguíneo de 5 a 90 ug/dL. A partir de este concepto, se escogió de entre los varios posibles modelos, el de relación curvilínea dosis-efecto de tipo crecimiento exponencial, asumiendo un efecto máximo asintótico con el incremento de la dosis (1,3).

**3. Realización del modelo.** Eran varias las opciones disponibles para la representación matemática del modelo propuesto. La primera, emplear una o más transformaciones para linealizar los datos específicos recolectados y luego someterlos a regresión lineal, alternativa que no fue empleada por los varios inconvenientes que se le imputan (10). Otra opción, para modelamiento empírico, era ajustar los datos a una función polinomial de segundo o tercer orden para una única variable independiente cuantitativa, de la forma general (con un intercepto no necesariamente igual a cero):  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_1^2 + \dots + b_nX_1^n$  (11-13).



**Figura 1.** Diagrama de puntos y curva de crecimiento exponencial de la relación entre cinc protoporfirina eritrocitaria (CPP-E) y plomo sanguíneo (plomo.sp).

Puesto que se contaba con datos teóricos que recomendaban el empleo de una función exponencial, se empleó el modelo,  $Y = b_1 (b_2^{x^x})$ , donde  $x > 1$  (14).

La regresión no lineal se efectuó mediante el programa estadístico por computador, Intercooled Stata versión 4 (15).

## Resultados

La mediana del tiempo de exposición laboral a plomo en la población de 236 trabajadores fue de 48 meses, con una desviación cuartil de 42 meses. Las distribuciones de frecuencias de plomo y CPP-E en SVT mostraron sesgos positivos, mayor en la última, con valores de la mediana de 82 y 47 ug/dL, respectivamente.

La estimación de la curva de crecimiento exponencial (Figura 1) para la relación dosis-efecto subcrítico del plomo sobre el sistema hematopoyético fue dada por la ecuación,  $CPP-E = 78.6 (1.01^{plomo.sp})$ . El modelo matemático ajustó los datos obtenidos con un coeficiente de determinación de 0.66.

El incremento progresivo exponencial en la concentración de CPP-E se observó para niveles de plomo sanguíneo de 3.9 a 172.2 ug/dL. El 70.7% de la población estudiada contaba con niveles de plomo inferiores a los considerados como tóxicos (77 ug/dL).

## Discusión

El propósito de haber presentado mediante una función exponencial la relación plomo.sp y CPP-E, es aclarar errores en los que se incurre al solicitar una o ambas pruebas en el tamizaje de individuos expuestos laboralmente a plomo (16-17).

Los biomarcadores se definen como indicadores de eventos en sistemas biológicos y pueden ser de exposición, efecto y susceptibilidad. Entre la captación de un agente tóxico y sus efectos críticos suceden eventos subcríticos. Los biomarcadores aportan la claridad que se necesita para dilucidar estos eventos subcríticos a través de la vía de causalidad. Los niveles de CPP-E son, en esencia, marcadores biológicos de los efectos orgánicos del plomo y hay que considerarla verdadera "ventana" biológica que permite la determinación de vías de causalidad hacia el efecto final, la anemia (18, 19).

Las mediciones de los niveles de plomo.sp y de CPP-E detectan diferentes aspectos de la exposición a plomo. Los niveles de plomo sanguíneo reflejan la absorción de plomo a partir del ambiente, mientras los niveles de CPP-E indican efectos tóxicos subcríticos del plomo sobre el sistema hematopoyético. El incremento exponencial de la CPP-E refleja el deterioro del último paso en la síntesis del hem en los normoblastos de la médula ósea.

## Summary

**Objective.** To describe the dose-subcritical effect relationship of lead upon the hematopoietic system, through a

mathematical theoretical-empirical model that correlates erythrocyte zinc protoporphyrin (E-ZPP) concentrations and venous blood lead levels.

**Desing.** Cohort of persons with occupational exposure to esop.

**Reference population.** Nine battery factories in Santafé de Bogotá city.

**Population.** 236 males workers older than 17 years old, exposed to lead during at least four months.

**Measurements.** Venous blood lead and E-ZPP levels.

**Mathematical modeling.** The theoretical-empirical model was defined in conceptual terms, followed by formulation of the equation that described the model and finally its mathematic representation. The exponential function defined by the equation,  $Y = \beta_1(\beta_2^x)$ , where  $x > 1$ , was used to describe the dose-subcritical effect relationship between E-ZPP an blood lead levels.

**Results.** The equation,  $E-ZPP = 78.6 (1.01^{\text{lead}})$  defined the exponential growth curve of dose-subcritical effect of lead upon the hematopoietic system. The mathematical model fitted the values observed with a determination coefficient of 0.66. The progressive exponential growth in E-ZPP concentration was observed with blood lead levels of 3.9 to 172.2 ug/dL.

**Conclusions.** Cuantification of blood lead and E-ZPP levels, detect different aspects of excessive exposition to lead. Blood lead levels demonstrate the lead absorption from environment, while E-ZPP levels state toxic subcritical effects upon the hematopoietic system. The increment of E-ZPP reflects a progressive deterioration of the hem synthesis pathway within normoblasts in bone marrow, with exponential accumulation of the substrate.

**Key words:** Erythrocyte zinc, protoporphyrin, biological marker, hematopoietic subcritical effect of lead.

## Referencias

1. Camner P, Clarkson TW, Nordberg GF. Routes of exposure, dose and metabolism of metals. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. The Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1979:65-97.
2. Tsuchiya K. Lead. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. The Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1979:451-484.
3. Pfitzer E, Vouk V. Mathematical and statistical aspects of dose-effect and dose-response relationships. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. The Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1979:119-142.
4. Kjellström T. Epidemiological methods for assessing dose-response and dose-effect relationships. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. The Netherlands: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1979:159-177.
5. Campollo O. Modelos matemáticos en medicina y biología. *Rev Invest Clin* 1994;46:307-321.
6. Enderlein G. Cross-sectional studies. In: Karvonen M, Mikheev MI, eds. Epidemiology of occupational health. Copenhagen: WHO Regional Publications. European Series 1985;N° 20:135-148.
7. World Health Organization. ECH 165: Inorganic Lead. Identity, physical and chemical properties, and analytical methods. Geneva 1995:33-47.
8. Hernberg S. Uses of epidemiology in occupational health. In: Karvonen M, Mikheev MI, eds. Epidemiology of occupational health. Copenhagen: WHO Regional Publications. European Series 1985;N° 20:317-340.
9. Pomelli S. Lead poisoning. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1998:480-496.
10. Gad SC, Weil CS. Statistics for toxicologists. In: HAYES AW, ed. Principles and methods of toxicology. New York: Raven Press Ltd., 1994:221-274.
11. Mendenhall W, Sincich T. Multiple regression. In: Mendenhall W, Sincich T, eds. A second course in statistics: Regression analysis. New Jersey: Prentice-Hall, Inc 1996:172-272.
12. Mendenhall W, Sincich T. Model building. In: Mendenhall W, Sincich T. A second course in statistics: regression analysis. New Jersey: Prentice-Hall, Inc. 1996:273-346.
13. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Polynomial regression. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: Pws-Kent Publishing Company 1988:228-259.
14. Mandel J. The fitting of curves and surfaces. In: Mandel J, ed. The Statistical analysis of experimental data. New York: Dover Publications, Inc., 1984:242-271.
15. Intercooled Stata. Stata Corporation. Texas. USA.
16. Philip AT, Gerson B. Lead poisoning-Part II. Effects and assay. *CI Lab Med* 1994;14:651-670.
17. Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 1983;62:221-247.
18. Cowan LD, Levitón A. Epidemiologic considerations in the study of the sequelae of low level lead exposure. In: Needleman HL. Low level lead exposure: The clinical implications of current research. New York: Raven Press, Ltd., 1980:91-119.
19. Rees C, Hattis D. Developing quantitative strategies for animal to human extrapolation. In: Hayes AW. Principles and methods of toxicology. New York: Raven Press, Ltd., 1994:275-315.