

Contaminación ambiental y salud

Parte II. Plomo: Exposición en adultos, experiencia clínica con el uso del DMSA

Oscar Torres Alanís*, Lourdes Garza Ocañas*, Alfredo Piñeyro López*

La exposición ocupacional al plomo (Pb) es un problema serio en la mayoría de los países en desarrollo e industrializados. A pesar de que se han efectuado esfuerzos para disminuir el uso de este metal, el riesgo para la salud es constante, tanto en los trabajadores que se exponen ocupacionalmente como para la comunidad establecida en torno a las empresas. En el medio industrial la intoxicación aguda por Pb es poco común y la intoxicación crónica se presenta con mayor frecuencia, ya sea con manifestaciones clínicas vagas como: trastornos gastrointestinales, fatiga, depresión, dolores musculares y articulares, o bien con daños profundos para el sistema nervioso periférico (parálisis en brazos), el sistema hematopoyético (anemia microcítica hipocrómica) y daños renales (hipertensión). Estos signos y síntomas son indicadores del daño que ocasiona el Pb a largo plazo y del grado de exposición laboral-ambiental, al cual se somete diariamente el trabajador. La importancia de la detección de la concentración de Pb en sangre y de una rápida identificación del nivel de exposición son prioritarios para establecer el tratamiento adecuado y las medidas apropiadas de seguridad e higiene para prevenir la intoxicación.

Hasta ahora el tratamiento tradicional para la intoxicación por plomo en adultos sigue siendo el EDTA disódico cálcico (CaNa₂EDTA) figura 1 y la combinación de este quelante con Dimercaptopropanol (BAL) figura 2 para la intoxicación en niños.¹⁻³ A pesar de su eficacia para disminuir la concentración de plomo en sangre y producir un aumento en su excreción urinaria, el EDTA tiene muchas desventajas que incluyen: administración intramuscular dolorosa, nefrotoxicidad, índice terapéutico bajo y excreción urinaria de elementos esenciales.^{1,4,5} Todas es-



tas desventajas han enfatizado la necesidad de contar con agentes quelantes alternativos más seguros para el diagnóstico y tratamiento de individuos con niveles de plomo elevados.

El ácido meso 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) figura 3 es un agente quelante análogo del BAL que fue sintetizado en 1954 por Friedheim y DaSilva,⁶ y fue propuesto como antídoto para intoxicación por metales pesados en 1965 por Wang et al.⁷ Desde entonces diversos investigadores han realizado estudios en animales y en humanos, y han reportado la eficacia del DMSA para el tratamiento de la intoxicación por plomo, mercurio y arsénico.⁸⁻¹² En Estados Unidos de América el uso del DMSA fue recientemente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la intoxicación por plomo en niños. A pesar de que la exposición a plomo es uno de los problemas de contaminación ambiental más serios en nuestro país; no existe experiencia clínica en cuanto a la seguridad y

* Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, UANL.

Sujetos	Pretratamiento (Basal)	24 h después de la primera dosis de DMSA++	12 h después de la última dosis de DMSA+++	72 h después de la última dosis de DMSA+++
1	61.0		31.9*	
2	56.4	55.4	47.9*	47.7*
3	84.0	55.3	51.0*	44.6*
4	63.3	77.2	33.6*	60.0*
5	61.7	47.3	31.5*	40.0*
6	80.0	46.3	39.0*	38.6*
7	61.7	72.0	36.0*	62.0*
8	80.0	54.0	43.0*	50.0*
9	65.0	63.0	31.0*	53.0*
10	69.0	51.5	44.3*	42.5*
Mean + + + +	67.9	62.5	38.92*	55.4*
		58.4		55.4*

Concentración de plomo ($\mu\text{g}/\text{dL}$) antes +, 24 h después de la primera dosis de DMSA (600 mg/d) ++ y 12 h o 72 h después de 5 días de tratamiento +++
 + + + + Concentración promedio de Pb N=10 * Diferencia significativa ($P < 0.05$) en relación a los valores basales

eficacia terapéutica de este nuevo agente quelante en individuos con niveles sanguíneos de plomo elevados.

En este estudio se evaluó la eficacia terapéutica y seguridad del DMSA en individuos ocupacionalmente expuestos a plomo.

Material y método

Sujetos

En el estudio se incluyeron 10 sujetos del sexo masculino con antecedentes de exposición ocupacional a plomo (promedio de período de exposición 20 meses). El rango de edad fue de 26 a 40 años. Un nivel basal de plomo en sangre de 50 a 99 $\mu\text{g}/\text{dL}$ fue establecido como requisito para inclusión en el estudio. La naturaleza del estudio fue explicada a los sujetos y todos dieron su consentimiento por escrito (carta de aceptación). Al inicio del estudio se realizó una historia clínica que incluyó interrogatorio y examen físico. Los sujetos recibieron DMSA p.o. (Chemet succimer®, cápsulas de 100 mg) 600 mg/día divididos en tres dosis/día, durante 5 días en régimen ambulatorio. Se tomaron muestras de sangre y se recolectaron muestras de orina de 24 horas

antes de la administración del DMSA, 24 horas después de la primera dosis y 12 y 72 horas después de la última dosis para la determinación de la concentración de plomo. Se realizaron análisis de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química sanguínea y parcial de orina, antes de iniciar el tratamiento, al finalizar el mismo y 72 horas después de la última dosis de DMSA.

Los signos vitales fueron revisados por el médico del área laboral 30 minutos antes y 30 minutos después de la administración del DMSA en dos de las dosificaciones que correspondían al horario de trabajo 7AM y 3PM. Los sujetos contestaron una encuesta diaria en relación a la presencia de signos y/o síntomas que se relacionaran con la ingesta del

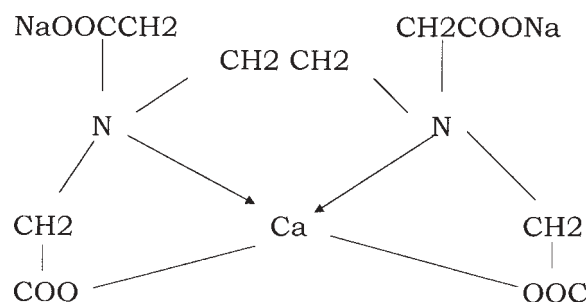


Fig. 1. EDTA disódico cálcico.

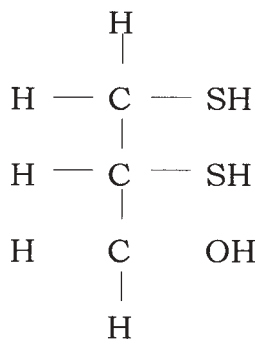


Fig. 2. 2,3 dimercaptopropanol (BAL).

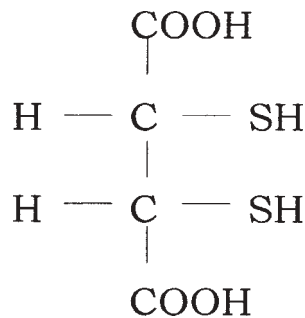


Fig. 3. Ácido 2,3 dimercaptosuccínico.

medicamento, los cuales incluyeron: mareo, temblor, dolor abdominal, dolor de cabeza, rash cutáneo, diarrea o constipación.

Procedimiento analítico

El análisis del contenido de Pb se realizó por espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito y corrector de fondo (Espectrofotómetro de Absorción Atómica Zeeman 5100, Perkin-Elmer). Para el análisis de las muestras se prepararon soluciones que contenían 25, 50 y 100 µg/dl de Pb, a partir de un estándar de plomo de 1010 ppm. Con estos estándares de trabajo se realizó la curva de calibración. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado. El límite de detección del método fue de 1.1 µg/ml ± 3.

Evaluación estadística

Los resultados fueron evaluados por un análisis de varianza (ANOVA), estableciéndose el valor de $p < 0.05$, como nivel de significancia estadística.

Resultados

Evaluación clínica

Durante el período de evaluación no se observaron cambios significantes en los resultados de ninguno de los parámetros de laboratorio evaluados en relación a los valores iniciales. Los valores de hemoglobina, hematocrito, cuenta de glóbulos rojos, blancos, plaquetas, creatinina, nitrógeno de la urea, albúmina y concentración de proteínas totales fueron normales al igual que los parámetros de función hepática y renal. Los resultados del examen físico y las

encuestas contestadas diariamente por los individuos mostraron que ninguno de ellos presentó efectos adversos a la terapia con DMSA, como: náuseas, vómitos, mareos, prurito, rash cutáneo, dolor abdominal, diarrea o constipación. El DMSA no tuvo efecto en los valores de los signos vitales de ninguno de los sujetos en relación a los valores iniciales, los cuales fueron normales.

Concentraciones de plomo en sangre y orina

Las concentraciones de Pb en sangre antes del tratamiento (basal) fueron > 50 µg/dL en todos los sujetos. La terapia con DMSA produjo una disminución de 14% en la concentración promedio de Pb en sangre 24 horas después del inicio del tratamiento. Doce horas después de la última dosis de DMSA la disminución en la concentración sanguínea de Pb fue de 43.84% (rango 29-52%) tabla 1. Se observó un ligero aumento en la concentración promedio de Pb en sangre 72 horas después de la última dosis de DMSA sin embargo, aún en ese tiempo pudo observarse una disminución de 27% (rango 20-37%) en los niveles sanguíneos de Pb.

Por otro lado, 24 horas después de la primera dosis de DMSA hubo un incremento de 2.4 veces (138%) en la excreción urinaria de Pb y la mayor respuesta (9.9 veces) al DMSA ocurrió al finalizar el tratamiento, cuando el promedio urinario en la excreción aumentó de 89.1 a 884.7 µg de Pb por gramo de creatinina.

Discusión

Este estudio representa una evaluación clínica sistemática de la respuesta a la terapia con DMSA en

individuos mexicanos ocupacionalmente expuestos a Pb. El principal objetivo de este estudio fue cuantificar la eficacia terapéutica del DMSA en términos de disminución de las concentraciones sanguíneas de Pb, así como evaluar la seguridad del compuesto en una terapia de quelación a corto plazo. En este contexto el DMSA (600 mg/día) durante 5 días disminuyó la concentración promedio de Pb en sangre en un 43.84%. En relación a la evaluación clínica se observó que los parámetros de la biometría hemática, química sanguínea y parcial de orina no fueron modificados por el DMSA y no se observaron reacciones adversas relacionadas con la terapia en ninguno de los sujetos. Los resultados sugieren que una terapia de quelación corta con DMSA en individuos ocupacionalmente expuestos con niveles de Pb elevados, podría contribuir a reducir los niveles de Pb sin producir los efectos adversos de los quelantes utilizados tradicionalmente para tratar la intoxicación por plomo.^{2,10,13,14} Es importante mencionar que la terapia de quelación no puede ni debe suplir a las medidas de higiene y seguridad industrial y que la reducción en la concentraciones sanguíneas de Pb no habilita al individuo a continuar con la exposición a este metal. Los resultados de este estudio indican que el DMSA es un quelante efectivo para movilizar plomo con un bajo riesgo de efectos adversos, el cual puede ser utilizado para reducir la carga corporal de plomo en individuos con exposición ocupacional y evitar así los efectos tóxicos que la acumulación de este metal puede producir a largo plazo

Agradecimientos

Los autores agradecen al QCB Marco A. Bernal y QCB Arturo Longoria, por la realización de las determinaciones de plomo.

Resumen

En el presente estudio se evaluó la eficacia y la seguridad del ácido *meso* 2,3-Dimercaptosuccínico (DMSA) en individuos ocupacionalmente expuestos a plomo. Diez sujetos (26-40 años) con niveles sanguíneos de plomo de 50 a 99 µg/dL recibieron 600 mg/día de DMSA (Cápsulas de 100 mg Chemet®) p.o. durante cinco días. Se realizaron BH, química sanguínea y parcial de orina al inicio del estudio al finalizar el tratamiento, y 72 horas después de la última dosis. Se determinaron las concentraciones

de plomo en sangre y en orina de 24 horas. El promedio de plomo en sangre disminuyó 43.84% al finalizar el tratamiento lo cual se acompañó de un aumento en la excreción urinaria de plomo. El DMSA disminuyó las concentraciones sanguíneas de plomo y no produjo efectos adversos ni alteraciones en la función hepática, hematológica o renal.

Palabras clave: DMSA, plomo, exposición ocupacional.

Abstract

The efficacy and safety of meso-2,3 dimercaptosuccinic acid (DMSA) was evaluated in workers occupationally exposed to lead. Ten men, 26-40 years old, (blood lead level 50-99 µg/dL) received 600 mg/day DMSA (100 mg Chemet® capsules) p.o. for five days. Hematology analyses, blood chemistry and urinalysis were obtained at the start of the study, at the end of the DMSA treatment and at 72 h after the administration of the final dose of DMSA. Lead concentrations of blood and twenty-four hour urines were determined throughout therapy. After treatment, mean blood-lead concentrations decreased 43.84% of the pretreatment values and there was a simultaneous elevation of urinary lead excretion. DMSA therapy had no influence upon hepatic, hematologic or renal functions, was effective in decreasing the concentration of blood lead in all the subjects and was well-tolerated, without adverse drug reactions.

Keywords: DMSA, Lead, Occupational exposure.

Referencias

1. Klaasen CD. Heavy Metals and Heavy Metals Antagonists. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon ed., New York:Macmillan,1996;1755-1779.
2. Chisolm JJ Jr. Treatment of lead poisoning. *Mod Treat* 1971;8:593-611.
3. Piomelli S, Rosen JF, Chisolm JJ Jr. Management of childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1984;105:523-532.
4. Perry HM Jr, Perry EE: Normal concentrations of some trace metals in human urine: Changes produced by ethylenediaminetetraacetate. *J Clin Inv* 1959; 38:14552-1463.

5. Doolan PD, Schwartz S, Hayes JR, Mullen JC and Cummings NB. An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriamine-pentaacetate in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967;10: 481-500
1. Friedheim EAH, DaSilva JR. Treatment of schistosomiasis mansoni with antimony a,a'-dimercapto-potassium succinate (TWSb). *Am J Trop Med Hyg* 1954;3:714-727.
7. Wang SC, Ting KS, and Wu CC. Chelating therapy with NaDMS in occupational lead and mercury intoxication. *Clin Med J* 1965;84:437-439.
8. Aposhian HV, Aposhian MM. Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid: chemical, pharmacological and toxicological properties of an orally effective metal chelating agent. *Annu Rev Toxicol* 1990;30:279-306
9. Friedheim E, Graziano JH, Popovac D, Dragovic D, Kaul B. Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid. *Lancet* 1978; 2:1234-1236.
10. Graziano JH, Siris ES, Lolacono NJ, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3 Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:431-438.
11. Aposhian HV, Maiorino RM, Rivera M, et al. Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:505-528.
12. Chisolm JJ Jr. Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:365-375.
13. Graziano JH, Lolacono NJ, Moulton TM, Mitchell ME, Slavkovich V, Zarate C. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *Pediatric Pharmacol Ther* 1992;120:133-139.
14. Powell JJ, Burden TJ, Greenfield SM, Taylor PD, Thompson RPH. Urinary excretion of essential metals following intravenous calcium disodium edetate: An estimate of free zinc and zinc status in man. *J. Inorg. Biochem.* 1999;3:159-165.