

El laboratorio clínico en la exposición al plomo: ¿del diagnóstico de intoxicaciones agudas al cribado neonatal? A propósito de dos casos

The role of clinical laboratories in lead exposure: from diagnosis of acute poisonings to neonatal screening? A report on two cases

O laboratório clínico na exposição ao chumbo: do diagnóstico de intoxicação aguda ao rastreio neonatal? Um relatório de dois casos

Elena García-González, Luisa Calvo-Ruata, Belén Founaud, Naiara Romero-Sánchez, Luis Rello

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario "Miguel Servet", Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009. Zaragoza. España.

Cita: García-González E, Calvo-Ruata L, Founaud B, Romero-Sánchez N, Rello L. Rev. salud ambient. 2016; 16(2):103-110.

Recibido: 29 de agosto de 2016. **Aceptado:** 18 de octubre de 2016. **Publicado:** 15 de diciembre de 2016.

Autor para correspondencia: Luis Rello Varas.

Correo e: lrello@salud.aragon.es

Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario "Miguel Servet", Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009. Zaragoza. España.

Tfno: 976765544. Fax: 976765543.

Financiación: Este grupo no ha contado con ningún tipo de financiación para el desarrollo de su trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

El papel del laboratorio clínico en relación con la exposición al plomo se ha centrado clásicamente en el diagnóstico de intoxicaciones que pusiesen en peligro la salud humana. Sin embargo, la concienciación sobre la exposición a este elemento en las últimas décadas del siglo XX, que culminó con la prohibición de la utilización de la pintura y de la gasolina con plomo, ha conducido a que este tipo de intoxicaciones agudas sean cada vez más raras en los países industrializados. A pesar de ello, este es un peligro siempre latente que debe ser conocido por los clínicos. Como ejemplo se describen dos casos recientemente diagnosticados en nuestro laboratorio.

Más preocupante es si cabe la constatación de los efectos perjudiciales que ejerce el plomo en niños, incluso en concentraciones que hasta ahora se consideraban seguras. Esto ha renovado el interés por la determinación de este elemento en los laboratorios clínicos para así poder detectar y controlar todas aquellas mujeres embarazadas y niños que puedan tener concentraciones de plomo en sangre por encima de un valor umbral de conveniencia, que actualmente se ha establecido en $50 \mu\text{g L}^{-1}$ para ambas poblaciones. Si esta situación se acaba imponiendo, el papel del laboratorio clínico con respecto a la determinación del plomo experimentará un importante cambio. Se discute dicha posibilidad junto con un programa piloto desarrollado en nuestro hospital con tal fin.

Palabras clave: cribado neonatal; gasolina; intoxicación; pintura; plomo.

Abstract

The role of clinical laboratories in lead exposure has traditionally focused on the diagnosis of poisonings that pose a risk to human health. However, the last decades of the twentieth century saw an increase in public awareness of lead exposure, which prompted the banning of both lead-containing paint and petrol. As a result, acute lead poisonings are increasingly rare in industrialized countries. However, this is always a latent danger that clinicians should be aware of. As an example of this we describe two cases that we recently diagnosed at our laboratory.

Even more worrying is confirming the harmful effects of lead on children, even at concentrations hitherto considered safe. This has renewed interest in the determination of this element in clinical laboratories in order to find and control all those pregnant women and children who might have blood lead levels above a suitable threshold value, which is currently set at $50 \mu\text{g L}^{-1}$ for both populations. If this situation becomes the norm, the role of clinical laboratories with respect to lead determination will undergo a major change. This possibility is discussed in this paper, together with a pilot program developed at our hospital for such purpose.

Keywords: neonatal screening; petrol; poisoning; paint; lead.

Resumo

O papel do laboratório clínico sobre a exposição ao chumbo tem tradicionalmente focado no diagnóstico de intoxicação que põe em perigo a saúde humana. No entanto, nas últimas décadas do século XX experimentou um aumento na consciência pública sobre a exposição ao chumbo, o que levou à proibição do uso de tintas e gasolina com chumbo. Como consequência, as intoxicações agudas chumbo são hoje em dia cada vez mais raras nos países industrializados. No entanto, este é sempre o perigo latente que deve ser conhecido pelos clínicos. Como exemplo, descrevemos dois casos recentemente diagnosticados em nosso laboratório. Hoje, talvez mais preocupante, é a constatação dos efeitos prejudiciais exercidos por chumbo em crianças, mesmo em concentrações até então considerados seguras. Este renovou o interesse na determinação deste elemento no laboratório clínico, a fim de detectar e controlar todas as mulheres grávidas e crianças que podem ter níveis de chumbo no sangue acima de um limite de conveniência, actualmente fixado em $50 \mu\text{g L}^{-1}$ para ambas as populações. Se esta situação acaba por impor, o papel dos laboratórios clínicos com relação a determinação de chumbo vai sofrer uma grande mudança. Esta possibilidade é discutida no presente documento, juntamente com um programa piloto desenvolvido em nosso hospital com tal fim.

Palavras-chave: rastreio neonatal; gasolina; envenenamento; pintura; chumbo.

INTRODUCCIÓN

Ya en 1817 el padre de la toxicología, Mateo José Buenaventura Orfila, escribía: "si fuésemos a juzgar el interés que genera cualquier tema médico por el número de escritos a los que da lugar, no podríamos dejar de considerar el envenenamiento por plomo como el más importante de todos"¹. Hoy en día, la exposición al plomo permanece como una de las mayores preocupaciones de Salud Pública a nivel mundial².

El papel del laboratorio clínico en relación con la exposición al plomo se ha centrado clásicamente en el diagnóstico de intoxicaciones que pusiesen en peligro la salud humana. Presentamos dos casos en los que, en ausencia de sospecha por no existir factores predisponentes, el estudio de anemia con la valoración morfológica de los hematíes facilitó su detección³. La presencia de punteado basófilo, una de cuyas causas puede ser una alta concentración de plomo en sangre, impulsó la determinación de este metal pesado.

Sin embargo, este tipo de intoxicaciones suceden de forma cada vez más esporádica en los países industrializados, la mayoría de ellas provocadas por medicinas naturales importadas desde países con menores medidas de control⁴. No por ello la

determinación del plomo va a perder protagonismo en los laboratorios clínicos. Durante las últimas décadas se han constatado los efectos perjudiciales que ejerce el plomo en el sistema nervioso en desarrollo de los niños, incluso en concentraciones sanguíneas que hasta ahora se consideraban seguras². A raíz de estas investigaciones, en países como USA se está abogando por un cribado poblacional selectivo en niños y mujeres embarazadas que estén o hayan estado en riesgo de exposición^{5,6}. Ante la posibilidad de que esta situación se traslade a otros países, nuestro laboratorio realizó recientemente un programa piloto con el objeto de evaluar la practicabilidad de implantar un cribado poblacional selectivo de la concentración de plomo en sangre utilizando como espécimen biológico muestras de sangre seca depositada en papel de filtro⁷. Este tipo de muestra ofrece numerosas ventajas para los pacientes⁸ y se podría beneficiar de la logística que ya se utiliza en el cribado neonatal de enfermedades metabólico-endocrinas.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

CASO Nº 1

Mujer de 60 años con anemia normocítica de 7 g dL^{-1} de hemoglobina con síntomas de astenia,

dolores abdominales y lumbares (antecedentes de patología vertebral) y vómitos. Tres años antes ya había padecido un episodio de anemia que fue etiquetada de refractaria simple con resolución espontánea en varios meses. Descartada patología abdominal en urgencias, es transfundida y se cita en consultas para estudio. Acude otra vez a urgencias e ingresa en UCI por encefalopatía coincidiendo con la ingesta de somníferos en dosis no tóxicas. En el estudio de anemia se detecta punteado basófilo en los hematíes (figura 1) y signos de diseritropoyesis en médula ósea sin criterios de anemia refractaria. Al observar punteado basófilo se solicita la cuantificación de plomo en sangre, resultando ser de $1050 \mu\text{g L}^{-1}$.

Figura 1. Extensión de sangre periférica en la que se aprecia un hematíe con punteado basófilo



Caso nº 2

Mujer de 35 años con anemia normocítica de $9,6 \text{ g dL}^{-1}$ de hemoglobina, no carencial, y de 3 meses de evolución. Descartadas las causas más habituales de anemia, carenciales y de proceso crónico, se practica revisión óptica de sangre periférica detectando un punteado basófilo en los hematíes y aislados eritroblastos circulantes. En el aspirado medular se observan signos de diseritropoyesis, no suficientes para el diagnóstico de anemia refractaria. La concentración de plomo en sangre fue de $896 \mu\text{g L}^{-1}$.

Evolución. En ambos casos se indicó tratamiento quelante con EDTA disódico en perfusión venosa ($1 \text{ g}/12 \text{ h} \times 5$ días) asociando vitamina C y ácido fólico y tras elevadas tasas de eliminación de plomo por vía urinaria, disminuyeron apreciablemente los niveles de plomo en

sangre y se alcanzaron cifras normales de hematimetría. Actualmente, ambas pacientes están asintomáticas. La paciente de más edad (caso 1) permanece con cifras de plomo en sangre algo elevadas y estabilizadas en torno a $200 \mu\text{g L}^{-1}$, aunque se consideran aceptables y que no requieren tratamiento. En la paciente del caso 2 las cifras de plomo en sangre ya están por debajo de $50 \mu\text{g L}^{-1}$ con una disminución gradual en los sucesivos controles realizados.

Estudio toxicológico. En el caso 1 no se descubrió el foco de exposición. No se pudieron objetivar contactos con tóxicos en el trabajo, aficiones o hábitos alimenticios. La dosificación de plomo en el agua domiciliaria no mostró niveles contaminantes. En el caso 2 se sospechó desde el principio foco doméstico, ya que mientras todos los familiares de la paciente, residentes en otra ciudad, mostraban concentraciones por debajo de $10 \mu\text{g L}^{-1}$, una hermana suya, que le visitaba más a menudo, mostró una concentración de plomo en sangre de $104 \mu\text{g L}^{-1}$. El agua de esta vivienda presentaba unos niveles que, aunque por debajo del límite legal que recoge el RD 140/2003, es decir, $10 \mu\text{g L}^{-1}$, eran algo elevados para agua de boca y la afectada tenía el hábito de ingerir gran cantidad (directamente o a través de platos cocinados). En concreto, las concentraciones de plomo en agua de grifo estuvieron siempre entre $7,2$ y $9,1 \mu\text{g L}^{-1}$. Ante esta circunstancia, la paciente decidió mudarse de casa. Las cifras actuales de plomo en sangre de la paciente 2, que continúan disminuyendo, refuerzan la hipótesis del agua domiciliaria como causa de la intoxicación y sugieren que el foco de exposición se ha eliminado. En el caso de la paciente 1, el hecho que la concentración de plomo en sangre se mantenga estable y algo elevada, sugeriría un contacto previo continuado y que el plomo se haya depositado en hueso y tras la menopausia, etapa de la vida en la que aumenta la resorción ósea, se le esté liberando este plomo acumulado.

DISCUSIÓN

La incidencia de la exposición al plomo en la salud humana se conoce desde hace milenios, pues ya hay referencias a la intoxicación por este elemento en el antiguo Egipto, 4000 años antes de Cristo. El enorme desarrollo industrial de finales del siglo XIX favoreció el incremento del saturnismo que pasó a ocupar en 1915 el primer lugar de la lista de enfermedades profesionales⁹.

Como es lógico, las vías de exposición al plomo (respiratoria y digestiva) son consecuencia de sus principales aplicaciones industriales. Así, el plomo puede entrar en los sistemas biológicos (como Pb^{2+}) vía alimentos (comida enlatada contaminada por el uso de

soldaduras con plomo o conservación de encurtidos y bebidas en vasijas de barro contaminado), agua (cañerías de plomo), aire y suelo (por la combustión de combustibles plomados) y, además, en USA y otros países, la mayor fuente de ingestión en población infantil han sido los restos y desconchados de paredes pintadas antes de que se prohibiera el uso de plomo en pinturas¹⁰.

El plomo ha tenido un extenso uso en pinturas debido a su efecto protector frente a la corrosión y a su durabilidad. En algunos países la pintura blanca de plomo (hidroxicarbonato de plomo $2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$) se empleó no sólo en exteriores sino también en el interior de edificios, muebles e incluso juguetes. En esta pintura, el plomo puede constituir hasta el 40 % del residuo sólido seco¹¹.

Desde muy temprano se señalaron los peligros

para la salud de los pigmentos de plomo¹², lo que hizo que muchos países europeos los prohibieran en las primeras décadas del siglo XX (tabla 1). Sin embargo, a pesar de los casos documentados de muertes infantiles relacionadas con la ingesta de pintura de base de plomo, que se desprendía o arrancaba de las cunas, en USA no se promovió oficialmente su prohibición hasta 1971. Con la eliminación gradual de todos los inventarios, hasta 1978 las casas en USA pudieron continuar pintándose con pintura con plomo. A pesar de los grandes esfuerzos realizados por la administración norteamericana, con la dedicación de una ingente cantidad de recursos para la renovación de dichos hogares¹³, la pintura con plomo continúa siendo la principal fuente de exposición al mismo en niños norteamericanos.

La historia del uso de la gasolina con plomo es igualmente desalentadora¹⁴ (tabla 2).

Tabla 1. Historia de la pintura con plomo y su relación con la salud humana (modificado de Gilbert y Weiss¹)

Año	Suceso
1887	Autoridades médicas en USA diagnostican el envenenamiento infantil por plomo
1904	El envenenamiento infantil por plomo se asocia a la pintura con plomo
1909	Francia, Bélgica y Austria prohíben para interiores la pintura con plomo
1914	Se describe un caso de muerte pediátrica por comer pintura con plomo de una cuna
1921	La compañía Nacional de Plomo (USA) admite que el plomo es tóxico
1922	La Liga de Naciones prohíbe la pintura con plomo para interiores. USA declina adoptar dicha medida
1931	Se prohíbe en España la pintura con plomo para interiores
1943	Un informe concluye que comer pedazos de pintura causa deterioro físico y neurológico y problemas de comportamiento, aprendizaje e inteligencia en los niños
1971	Se aprueba en USA la Ley de "Prevención del Envenenamiento por pintura con plomo"
1978	Se prohíbe en USA el uso en hogares de la pintura con base de plomo

Tabla 2. Historia de la gasolina con plomo y su relación con la salud humana (modificado de Gilbert y Weiss¹)

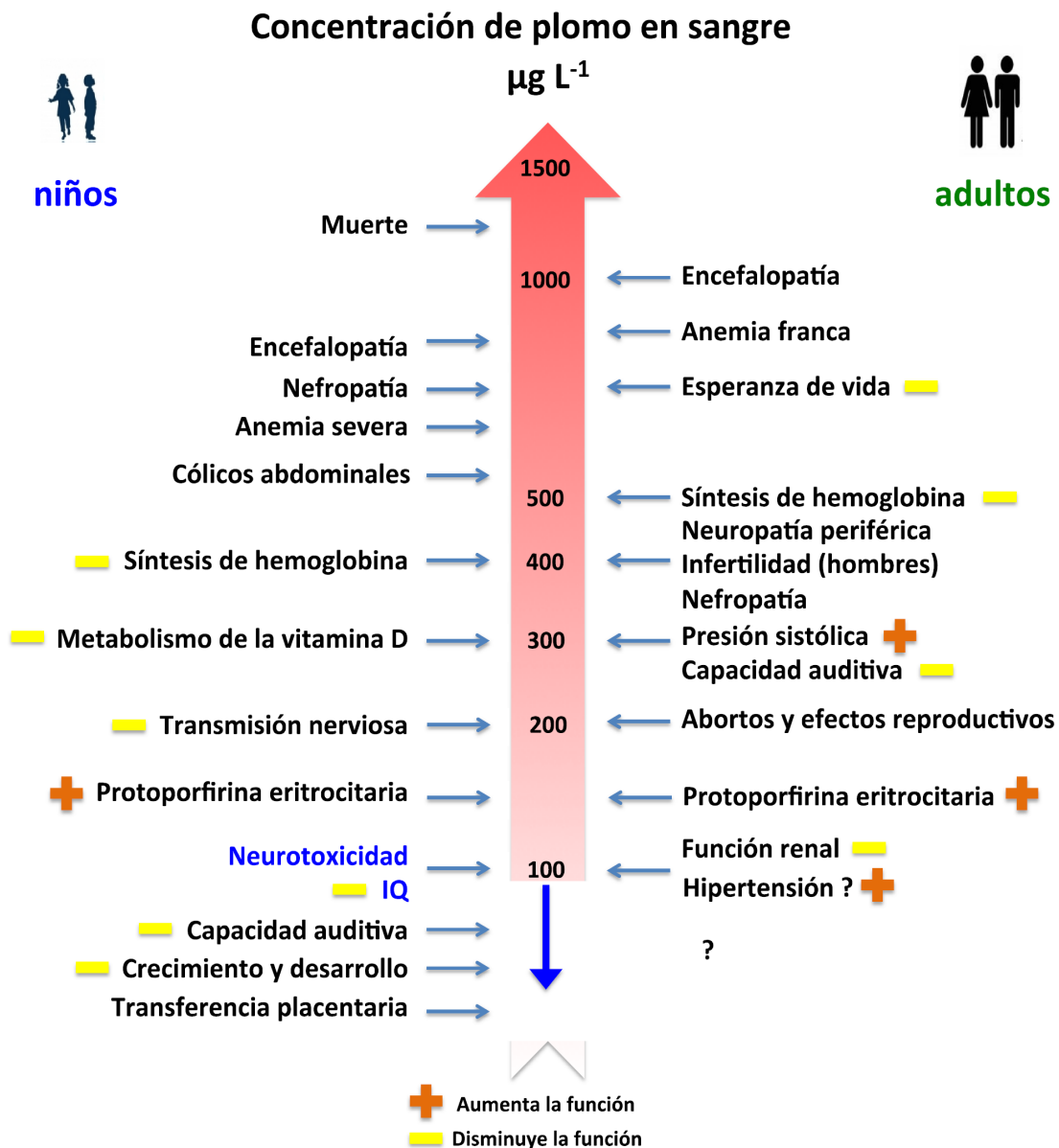
Año	Suceso
1854	El tetraetilo de plomo (TEL) fue descubierto por un químico alemán
1921	Thomas Midgley Jr., trabajando en el laboratorio de investigación de General Motors, descubre que el TEL amortigua el golpeteo del motor
1922	El Servicio de Salud Pública de USA advierte de los peligros de la producción del plomo y de su uso en la gasolina
1923	Se comienza la comercialización de la gasolina con plomo
1936	El 90 % de la gasolina vendida en USA contiene TEL
1972	La EPA da publicidad a la propuesta de la eliminación del plomo de la gasolina
1986	Se completa la fase inicial de la eliminación de la gasolina con plomo en USA, aunque permanece disponible hasta principios de los años 1990
2000	La Unión Europea prohíbe la gasolina con plomo
2000	España transpone la directiva europea con el RD 403/2000

Algunos han considerado que la adición de plomo a la gasolina ha sido uno de los grandes desastres ambientales del siglo XX¹⁵. En 1972, la EPA (Agencia de Protección Medioambiental de USA) propuso la eliminación este tipo de gasolina. Desgraciadamente, parece que esta prohibición estaba más motivada por la interferencia del plomo en los convertidores catalíticos de los tubos de escape que en los efectos perjudiciales sobre la salud humana. Hasta la eliminación de todos los inventarios, en USA permaneció disponible hasta principios de los años 1990. En la Unión Europea se prohibió en el año 2000. Hoy en día continúa comercializándose en algunos

países del tercer mundo¹⁶.

La intoxicación por plomo es una enfermedad crónica debida a su acumulación en el organismo, en el curso de la cual pueden producirse, o no, episodios con sintomatología aguda que normalmente coinciden con periodos de sobre-exposición activa. Los síntomas clínicos de la intoxicación por plomo son inespecíficos por lo que, para su diagnóstico, es esencial el análisis de los niveles de plomo del paciente, preferentemente en sangre. La relación entre la concentración de plomo en sangre y los síntomas clínicos que genera se refleja en la figura 2¹⁷.

Figura 2. Manifestaciones clínicas producidas por el plomo en función de su concentración sanguínea en niños y en adultos (modificado de Moyer¹⁷)



El plomo es un tóxico que afecta fundamentalmente a los sistemas nervioso central y periférico, a la vía de síntesis del grupo hemo y al sistema renal. Aunque no se conocen con detalle los mecanismos moleculares, parece que el plomo se une a los residuos sulfhidrilos de proteínas ricas en cisteínas e interfiere las acciones intracelulares del ion Ca^{2+} ,¹⁸ que resultan indispensables para multitud de procesos bioquímicos, entre ellos los de transducción de señales¹⁰.

En la actualidad las intoxicaciones agudas, con riesgo para la vida, son muy poco frecuentes en los países industrializados, aunque son un peligro siempre latente como lo demuestran los casos descritos anteriormente.

La intoxicación por plomo puede debutar con signos y síntomas inespecíficos, a veces difíciles de interpretar por su diversidad y su escasa transcendencia clínica. La ausencia de factores predisponentes, laborales o domésticos, complican su detección o sospecha. La anemia es uno de los hallazgos más comunes. La interpretación etiológica de la anemia no siempre es fácil una vez descartadas sus causas más frecuentes. Por lo tanto, en los casos de anemia persistente, sin causa aparente, una prueba sencilla de laboratorio como es la revisión morfológica y búsqueda de punteado basófilo en los hematíes puede contribuir a la sospecha de intoxicación por plomo³, que debe confirmarse con una dosificación en sangre, para posteriormente tratar de localizar el origen de la exposición.

Además de los casos de intoxicación aguda, más preocupante si cabe es el nivel de plomo en la sangre de los niños, pues cada vez existen más evidencias de que disminuye su capacidad intelectual¹⁹. Los niños pequeños tienen más ocasiones de exposición al plomo que los adultos (tendencia a llevarse objetos a la boca, proximidad al suelo cuando gatean) y, además, su absorción intestinal es mucho más elevada, ya que pueden absorber el 50 % del plomo tomado por la dieta e incluso más si va acompañado de deficiencia nutricional de hierro, cinc o calcio.

La mayoría de estudios epidemiológicos²⁰⁻²² han confirmado que los niveles de plomo en sangre alcanzan un máximo aproximadamente a los 2 años de edad y luego disminuyen sin ninguna intervención. A esta edad, el sistema nervioso todavía en desarrollo, es bastante más vulnerable a los efectos tóxicos del plomo que el cerebro maduro.

Las concentraciones de plomo elevadas en niños están asociadas con un menor cociente intelectual de entre 2 y 7 puntos¹⁰ y pueden afectar al comportamiento

de forma que suelen ser niños menos atentos, hiperactivos, desorganizados y menos capaces de seguir directrices. Tras un seguimiento a lo largo de los años se han constatado mayores tasas de fracaso escolar e incluso delincuencia adolescente, aunque no está claro que estos comportamientos estén causados directamente por el plomo o sean efectos secundarios de sus dificultades cognitivas^{19,20}.

Hasta el año 2012, el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) norteamericano había establecido en $100 \mu\text{g L}^{-1}$ (nivel de preocupación) el valor límite de plomo en sangre a partir del cual se consideraba que podría provocar efectos tóxicos en niños. Aunque hoy en día todavía un porcentaje significativo de niños de países en vías de desarrollo y del tercer mundo presentan concentraciones por encima de este umbral (por ejemplo, es uno de los problemas pediátricos más comunes en China, un país en el que rebasaban el nivel de preocupación un 38 % de los niños en 1998)²³⁻²⁵, en los países desarrollados este número se ha reducido considerablemente^{10,26}.

A pesar de esta favorable tendencia, en 2012, el CDC publicó nuevas recomendaciones en este sentido, eliminando el término "nivel de preocupación", puesto que no hay concentración de plomo en sangre que pueda considerarse segura². En su lugar, el CDC está utilizando un valor de referencia para identificar niños con concentraciones de plomo elevadas, que deberían ser sometidos periódicamente a análisis de sangre para controlar dichas concentraciones. Este valor de referencia está basado en el percentil 97,5 de la población de referencia. La última estimación de este percentil entre los niños norteamericanos de entre 1 y 5 años es de $50 \mu\text{g L}^{-1}$, de forma que habría aproximadamente 450 000 niños en USA por encima de este umbral².

Por otra parte, considerando que la resorción ósea aumenta durante el embarazo y la lactancia, las mujeres con exposición previa al plomo y sus bebés pueden estar en riesgo de una exposición continuada al plomo movilizado desde los huesos de la madre (donde se acumula hasta el 90 % del plomo en el cuerpo humano adulto), incluso mucho tiempo después de que las fuentes de exposición ambiental se hayan podido eliminar⁵. En tales casos, es altamente recomendable un control selectivo de los niveles de plomo en mujeres embarazadas cuando haya habido riesgo de exposición⁶. Se estima que aproximadamente un 1 % (totalizando unas 600 000) de todas las mujeres norteamericanas en edad fértil (14 - 49 años) presenta concentraciones de plomo en sangre por encima del valor de riesgo²⁷, que también se ha fijado en $50 \mu\text{g L}^{-1}$.

Recientemente, nuestro grupo de investigación desarrolló un programa piloto para la determinación de la concentración de plomo en sangre en neonatos y mujeres embarazadas⁷, utilizando como espécimen de análisis muestras de sangre seca depositada en papel de filtro clínico, que se denominan DBS por sus siglas en el inglés (Dried Blood Spot). Esta muestra aporta varias ventajas⁸, entre ellas logísticas, permitiendo su recogida fuera de centros sanitarios, por ejemplo en el hogar de los pacientes, para su posterior envío por correo ordinario a los laboratorios de análisis. Esto puede redundar en mayores participaciones en programas preventivos poblacionales o facilitar el acceso a los análisis en poblaciones remotas. Además es el espécimen biológico utilizado en todos los programas de cribado neonatal en todo el mundo para el despistaje de enfermedades metabólico-endocrinas. En este estudio piloto, con más de 500 muestras analizadas, constatamos que cerca de 1 % de ellas superaban el valor umbral de $50 \mu\text{g L}^{-1}$ (3 muestras de neonatos y 2 de mujeres embarazadas). Puesto que nuestro laboratorio se encarga de los análisis de plomo en todas las muestras clínicas de Aragón, y teniendo en cuenta que en Aragón nacen unos 12 000 niños al año, estas cifras significan que al menos deberíamos hacer un seguimiento de unos 150 bebés y 150 mujeres embarazadas cada año.

El método de análisis desarrollado por nuestro grupo puede proporcionar una poderosa herramienta que se aproveche de la estructura logística ya implantada en los programas de cribado neonatal, proporcionando a los Servicios de Planificación y Prevención y Salud Pública la metodología necesaria para la determinación de plomo en todos los recién nacidos, además de en mujeres embarazadas, si, a la luz de las investigaciones antes mencionadas, la comunidad médica y científica lo considerara oportuno.

De todo lo expuesto se deduce que la determinación de la concentración de plomo en sangre va a continuar siendo una tarea habitual de los laboratorios clínicos, aunque tal vez moviéndose desde una situación de diagnóstico de intoxicaciones agudas hacia una actividad de prevención relacionada con la Salud Pública.

CONCLUSIÓN

Los casos presentados indican que las intoxicaciones agudas por plomo, aunque detectadas de forma cada vez más esporádica, son un peligro siempre latente que debe ser tenido en cuenta en el adecuado contexto clínico. Sin embargo, hoy en día la mayor preocupación de los efectos de la exposición al plomo recae sobre el desarrollo neurológico de bebés y niños. Si las investigaciones confirman que es aconsejable evaluar la concentración

sanguínea de plomo mediante un cribado selectivo en niños y mujeres embarazadas, la carga de trabajo de los laboratorios clínicos se elevará notablemente. El método desarrollado en nuestro laboratorio puede ser una alternativa al tradicional análisis de sangre, con ventajas para los pacientes y aprovechándose de la logística que ya existe para el cribado neonatal de enfermedades metabólico-endocrinas.

BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert SG, Weiss B. A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to $2\mu\text{g/dL}$. *Neurotoxicology* 2006;27:693–701.
- Centers for Disease Control and Prevention. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA: CDC; 2012.[citado 28/08/2016] Disponible en: www.cdc.gov.
- Munoz J, Guo Y. Basophilic stippling: a lead to the diagnosis. *Blood* 2011;118:5370.
- Meiman J, Thiboldeaux R, Anderson H. Lead Poisoning and Anemia Associated with Use of Ayurvedic Medications Purchased on the Internet - Wisconsin, 2015. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2015;64:883.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC response to advisory committee on childhood lead poisoning prevention recommendations in "low level lead exposure harms children: a renewed call of primary prevention". Atlanta, GA: CDC; 2012. [citado 28/08/2016] Disponible en: www.cdc.gov.
- Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 533: lead screening during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):416–20.
- Rello L, Aramendía M, Belarra MA, Resano M. Lead screening in DBS by solid sampling high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry: application to newborns and pregnant women. *Bioanalysis* 2015;7:2057–70.
- Moyer TP, Nixon DN, Ash KO. Filter paper lead testing. *Clin. Chem.* 1999;45:2055–6.
- Nriagu Jo. Occupational exposure to lead in ancient times. *Sci. Total Environ.* 1983;31:105–16.
- Toscano CD, Guilarte TR. Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects. *Brain Res. Rev.* 2005, 49: 529–54.
- Skerfving S, Bergdahl IA. Lead. En: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, Eds. *Handbook of the toxicology of metals*, Third Edition. Academic Press. 2007. pp. 599–643.
- Markowitz G. Cater to the children: the role of the lead industry in a public health tragedy, 1900–1955. *Am.J. Public Health* 2000;90:36–46.

13. President's Task Force on Environmental Health Risks and Safety Risks to Children. Eliminating Childhood Lead Poisoning: A Federal Strategy Targeting Lead Paint Hazards. February 2000. [citado 28/08/2016] Disponible en: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/about/fedstrategy2000.pdf>.
14. Needleman H. The removal of lead from gasoline: historical and personal reflections. *Environ. Res.* 2000;84:20-35.
15. Lin-Fu JS. Modern history of lead poisoning: a century of discovery and rediscovery. In: Needleman HL, Ed. *Human lead exposure*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.
16. Countries where leaded petrol is possibly still sold for road use as at 17th June 2011. [citado 28/08/2016] Disponible en: <http://www.lead.org.au/fs/fst27.html>.
17. Moyer TP. Toxic metals. En: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, Third Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1999. pp. 982-98.
18. Godwin HA. The biological chemistry of lead. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001;5:223-7.
19. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 2003;126:5-19.
20. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et ál. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1517-26.
21. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics* 2005;116: 1036-46.
22. Mazumdar M, Bellinger DC, Gregas M, et ál. Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. *Environ. Health* 2011;10:24.
23. Shen X-M, Zhang Y-W, Wu S-H, et ál. Applicability of a filter paper method to measure blood lead levels in large populations of Chinese children. *Clin. Chim. Acta* 2003;328:99-104.
24. Mostafa GA, El-Shahawi HH, Mokhtar A. Blood lead levels in Egyptian children from high and low lead-polluted areas: impact on cognitive function. *Acta Neurol. Scand.* 2009;120:30-7.
25. Roy A, Bellinger D, Hu H, et ál. Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environ. Health Perspect.* 2009;117:1607-11.
26. Falq G, Zeghnoun A, Pascal M, et ál. Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006-2007). *Environ. Int.* 2011;37:565-71.
27. Kuehn BM. CDC advises pregnancy lead screening that targets populations at risk. *JAMA* 2011;305:347.