

TESIS DOCTORAL

**EVALUACION DE LA
EXPOSICION AL PLOMO
EN LA POBLACION
INFANTIL DEL URUGUAY**

Q.F. ADRIANA Z. COUSILLAS

ORIENTADOR: Dra. Zulema Coppes

FACULTAD DE QUIMICA - 2001

Tabla de contenido

1.1.- ANTECEDENTES	4
1.2.-	FUENTES DE EXPOSICIÓN	9
1.2.1.-	<i>Naftas</i>	9
1.2.2.-	<i>Pinturas</i>	10
1.2.3.-	<i>Cadena alimentaria</i>	11
1.2.4.-	<i>Cañerías de plomo</i>	11
1.2.5.-	<i>Polvo y suelo</i>	12
1.2.6.-	<i>Medicamentos caseros</i>	12
1.2.7.-	<i>Otras fuentes</i>	13
1.3.-	EVOLUCION DEL PLOMO EN EL AMBIENTE, DESDE SUS FUENTES HASTA LOS RECEPTORES.....	13
1.4.-	EPIDEMIOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN POR PLOMO EN NIÑOS	15
1.4.1.-	<i>Concepción de la intoxicación por plomo en niños</i>	15
1.4.2.-	<i>Conceptos erróneos</i>	17
a)	Ignorancia de los alcances de la contaminación ambiental por plomo.....	18
b)	Concepto erróneo sobre “nivel normal” de Pb-S.....	18
1.4.3.-	<i>Intoxicación por plomo visto como una enfermedad clínica</i>	19
1.5.-	VALORES DE PLOMO EN POBLACIONES INFANTILES.....	21
1.5.1.-	<i>Antecedentes en el mundo</i>	21
1.5.2.-	<i>Antecedentes en Latinoamérica</i>	23
1.5.3.-	<i>Situación en Uruguay en relación con el resto de los países</i>	27
1.6.-	METABOLISMO DEL PLOMO	29
1.6.1.-	<i>Vías de ingreso del plomo al organismo</i>	29
1.6.2.-	<i>Mecanismos de acción del plomo en el ser humano</i>	30
1.6.3.-	<i>Sintomatología</i>	34
a)	Intoxicación aguda	34
b)	Intoxicación crónica o Saturnismo	34
1.7.-	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR PLOMO	37
1.7.1.-	<i>Diagnóstico</i>	37
1.7.2.-	<i>Tratamiento</i>	39
a)	Eliminación o reducción de la fuente de exposición.....	39
b)	Soporte nutricional.....	39
c)	Tratamiento del plomo con quelantes.....	40
1.8.-	OBJETIVOS.....	41
1.8.1.-	<i>Objetivos generales</i>	41
1.8.2.-	<i>Objetivos específicos</i>	42
1.8.3.-	<i>Perspectivas</i>	42
2.1.-	MATERIALES	43
2.1.1.-	<i>Reactivos y equipos de laboratorio</i>	43
a)	Materiales.....	43
b)	Reactivos (calidad ppa)	43
c)	Equipos de laboratorio.....	44
d)	Infraestructura	44
2.1.2.-	<i>Toma de muestras</i>	44
a)	En sangre.....	44
b)	En orina	45
2.1.3.-	<i>Poblaciones estudiadas</i>	45
a)	Niños que no están expuestos al plomo.....	45
b)	Niños expuestos al plomo	48
2.2.-	MÉTODOS	50
2.2.1.-	<i>Plumbemia</i>	50
a)	Fundamento.....	50
b)	Técnica.....	51
2.2.2.-	<i>Acido δ-amino levulínico en orina</i>	52
a)	Fundamento.....	52
b)	Técnica.....	52

2.2.3.- <i>Plomo en agua</i>	53
2.2.4.- <i>Plomo en tierra</i>	53
2.2.5.- <i>Validación de la metodología analítica de la Pb-S</i>	53
2.2.6.- <i>Valores de referencia internacionales</i>	55
3.1.- POBLACIÓN DE NIÑOS PRESUNTAMENTE NO EXPUESTOS.....	57
3.1.1.- <i>Montevideo y alrededores</i>	57
3.1.2.- <i>Centro asistencial público</i>	59
3.1.3.- <i>Población de zona rural</i>	60
3.1.4.- <i>Complejo habitacional de Malvín Norte</i>	61
3.1.5.- <i>Estudio estadístico</i>	63
3.2.- POBLACIONES DE NIÑOS EN ZONAS QUE PRESENTAN CONTAMINACIÓN POR PLOMO.....	64
3.2.1.- <i>Barrio Malvín Norte (1993)</i>	64
3.2.2.- <i>Barrio Malvín Norte (1994)</i>	71
3.2.3.- <i>Núcleo familiar</i>	72
4.1.- METODOLOGÍAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACION DE PLOMO.....	77
4.2.- POBLACIÓN GENERAL DE NIÑOS	79
4.2.1.- <i>En el mundo</i>	79
4.2.2.- <i>En Latinoamérica</i>	82
4.2.3.- <i>En Uruguay</i>	82
4.3.- POBLACIÓN DE NIÑOS EXPUESTOS	83
4.3.1.- <i>En el mundo</i>	83
4.3.2.- <i>En Latinoamérica</i>	85
4.3.3.- <i>En Uruguay</i>	87
4.4.- EXPOSICIÓN AL PLOMO EN NIÑOS. CONSECUENCIAS EN EL ADULTO.	88
4.5.- PREVENCIÓN. ASPECTOS LEGALES Y ECONÓMICOS DE LA CONTAMINACIÓN POR PLOMO.....	91

Índice de figuras

Figura 1.1.- Biosíntesis del grupo Hemo.....	31
Figura 2.1.- Correlación de valores de plumbemias de niños provenientes de Montevideo y de Suecia	54
Figura 3.1.- Distribución de Pb-S y edad según la zona	58
Figura 3.2.- Relación de plumbemias de niños según US. CDC, provenientes de zonas no contaminadas (1992).....	59
Figura 3.3.- Relación de plumbemias de niños según US. CDC (1991), provenientes de zonas no contaminadas	60
Figura 3.4.- Niños de zona rural	61
Figura 3.5.- Relación de plumbemias de niños según US. CDC (1991), provenientes de una zona supuestamente no contaminada	62
Figura 3.6.- Gráfico de distribución Log-Normal.....	63
Figura 3.7.- Distribución de Pb-S según las edades.....	67
Figura 3.8.- Distribución de las Pb-S de los niños de la Zona A	67
Figura 3.9.- Distribución de la Pb-S según la Zona B	68
Figura 3.10.- Distribución de las Pb-S según la Zona C	69
Figura 3.11.- Porcentaje de niños con Pb-S superiores a 10µg/dL en cada zona.....	70
Figura 3.12.- Comparación de los datos de Pb-S en niños según clasificación OMS (1980) y CDC (1991)	70
Figura 3.13.- Relación de plumbemias en 1993 y 1994	72
Figura 3.14.- Plumbemias según la edad	73
Figura 3.15.- Relación de plumbemias en 1996 y 1998	74
Figura 3.16.- Distribución de edad y ALA-U para cada niño	75

Indice de Tablas

Tabla 1.1.- Clasificación y recomendaciones del CDC (1991)	40
Tabla 2.1.- Datos de los niños en cada zona	46
Tabla 2.2.- Datos de los niños estudiados en 1994	46
Tabla 2.3.- Datos de los niños de Santa Rosa	47
Tabla 2.4.- Datos de los niños de INVE N°6	47
Tabla 2.5.- Distribución de los niños según el sexo, la edad y la proximidad de la fuente de emisión (1993)	48
Tabla 2.6.- Distribución de los niños según el sexo, la edad y proximidad de la fuente de emisión (1994)	49
Tabla 3.1.- Resultados de los niveles de plomo según la zona.....	57
Tabla 3.2.- Resultado de los niveles de Pb-S según el sexo.....	59
Tabla 3.3.- Resultados de plumbemias según el sexo.....	60
Tabla 3.4.- Resultados de Plumbemias según sexo. Clasificación de los datos según el nivel de intervención médica de CDC (1991).....	62
Tabla 3.5.- Niveles de Pb en suelo	64
Tabla 3.6.- Plumbemias de 49 niños de Montevideo de la zona Malvín Norte (promedio de edad 7 años), subdivididos de acuerdo al sexo, edad y distancia a la fábrica.....	65
Tabla 3.7.- Plumbemia de 49 niños de Montevideo de la zona Malvín Norte, subdividida de acuerdo a los valores establecidos por CDC (1991) y OMS (1980)	66
Tabla 3.8.- Resultados de ALA-U	71
Tabla 3.9.- Relación de datos de Pb-S entre los mismos niños entre 1993 y 1994.....	71
Tabla 3.10.- Estudios realizados en los cuatro niños de un núcleo familiar	72
Tabla 3.11.- Resultados de Pb-S de los niños estudiados en 1996 y 1998	74
Tabla 3.12.- Resultados del estudio de la carga corporal de plomo en el organismo a través de la determinación de plomo en orina.....	76

Abreviaturas

δ -ALA - ácido delta aminolevulínico

ACGIH - American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ALA-U - ácido delta aminolevulínico en orina

ATDSR - Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades

BPS - Banco de Previsión Social

CDC - Central Disease Control

CEE - Comunidad Económica Europea

EPA - Environmental Protection Agency

FDA - Food and Drug Administration

IMM - Intendencia Municipal de Montevideo

NCHS - National Center for Health Statistics

NHANES - US National Health and Nutrition Examination Survey

NIOSH - National Institute of Occupational Safety and Health

OMS - Organización Mundial de la Salud

OPS - Organización Panamericana de la Salud

Pb-S - Plomo en Sangre

US - United States

WHO - World Health Organization

ZPP - Zinc protoporfirina

RESUMEN

El plomo es uno de los metales de uso industrial más tóxicos para los seres vivos, por ser un contaminante ambiental de alta persistencia. Se presenta generalmente en el ambiente, como polvo fino en forma de óxidos. Las principales industrias que utilizan plomo son la metalurgia en los procesos de primera y segunda fusión, las fábricas de acumuladores eléctricos (baterías para automotores), los linotipos, las fábricas de pigmentos a base de plomo y la utilización de los mismos en otros procesos.

Dado su uso muy amplio y difundido, el plomo se ha tornado uno de los principales contaminantes ambientales a distintos niveles (agua, suelo, aire, alimentos, etc.).

Nuestro país no escapa a esta generalidad, que además está agravada por el hecho de no contar con elementos sistemáticos de diagnóstico ambiental que permitan conocer la real situación respecto a la contaminación por este metal.

El riesgo de intoxicación por plomo incluye, no sólo a los trabajadores, sino también a todos los individuos que están expuestos por la contaminación ambiental proveniente de procesos industriales que utilizan plomo o productos que lo contienen, o por las naftas adicionadas con tetraetilo de plomo (zonas perifabriles o en zonas con gran locomoción automotriz).

Muchas investigaciones han demostrado que el ingreso de plomo al organismo está aumentado en la población general, especialmente en los niños que viven en áreas contaminadas por emisiones industriales o por combustión de los motores a nafta.

Se ha encontrado que en niños con niveles de plumbemia por encima de 10 µg/dL el desarrollo intelectual no es normal.

En niños que viven en zonas contaminadas por plomo, en casas con cañerías de plomo para agua potable, así como casas pintadas con pinturas a base de este metal, se han reportado efectos negativos en el desarrollo intelectual y se han visto incluso intoxicaciones agudas.

Este tipo de intoxicaciones se asociaban con enfermedades ocupacionales en adultos, pero a comienzos de este siglo se reportaron varios casos en niños, tanto en USA como en Europa, por lo que se empezó a reconocer como una enfermedad para la población general y es en los últimos 20 años que este problema ha tomado importancia como una enfermedad pública en el mundo.

Este trabajo plantea la evaluación de la impregnación por plomo en diferentes poblaciones de niños en Uruguay, a través del análisis de plomo en sangre (Pb-S) como mejor indicador biológico, de manera sistemática y coordinada con la finalidad de obtener datos de referencia o base que permitan sentar precedentes para el control y/o prevención de esta contaminación en cuanto a su incidencia sobre la salud humana, tanto en nuestro país como en la región.

Las poblaciones estudiadas consistieron en:

- a) niños de zonas presuntamente no contaminadas de diferentes barrios de Montevideo y alrededores y de una zona rural (Canelones)
- b) niños que, por distintas razones, están expuestos al plomo.

De los resultados se desprende que el nivel basal de plomo en sangre de los niños del Uruguay es de $9.3 \mu\text{g/dL}$ y que aun sin presentar una exposición importante, considerando sólo la contaminación ambiental, más del 30% de nuestros niños presentan valores de Pb-S mayores de $10 \mu\text{g/dL}$. Los valores para aquellos niños que viven en zonas contaminadas son aun mayores.

Este dato es muy importante dado que se sabe que aun a bajas concentraciones la exposición al plomo produce efectos adversos, siendo los niños los individuos más susceptibles. Dichos efectos se manifiestan a través de alteraciones en la conducta y retraso en el aprendizaje, como primeros síntomas.

Uruguay debe tomar medidas de prevención favoreciendo el desarrollo normal de su población infantil, por medio de programas que contengan estudios sistemáticos de desarrollo y análisis de plomo en sangre dentro de los exámenes clínicos básicos.

1.- INTRODUCCIÓN

El plomo es uno de los tóxicos ambientales e industriales más difundidos, y se sabe que aun a bajas concentraciones la exposición a este metal produce efectos adversos, siendo los niños los individuos más susceptibles (alteraciones en la conducta y retraso en el aprendizaje, como primeros síntomas) (Needleman 1991; Behrman 1992).

El plomo se descubrió hace unos 5000 años y desde entonces ha sido ampliamente usado, asegurando su permanencia en el ambiente a través de distintas actividades antropogénicas (Nriagu 1983).

Actualmente, el peligro de exposición a este metal continúa siendo un problema, tanto en las naciones tecnológicamente avanzadas como en los países en desarrollo. Las intoxicaciones por plomo aún se consideran uno de los problemas de salud que se pueden prevenir, pero lamentablemente prevalecen, afectando a millones de niños (Lin-Fu 1987).

Las intoxicaciones por plomo se asociaban con enfermedades ocupacionales en adultos, pero a comienzos de este siglo aparecieron muchos casos en niños, por lo que se empezó a reconocer como una enfermedad (Gibson *et al.*, 1892; Turner 1897). Es en los últimos 20 años que esta situación ha tomado importancia como un problema de salud pública en el mundo (Lin-Fu 1979, 1982).

1.1.- ANTECEDENTES

Desde 1890 se han reportado diversos trabajos en Australia documentando nefropatías tardías crónicas en niños como consecuencia de la exposición ambiental al plomo (Turner 1892,

1897; Nye 1929; Henderson 1954). Como consecuencia de distintos incidentes que sucedieron durante muchos años, en 1920 el Congreso Médico de Australia resolvió buscar una legislación que prohibiera el uso de pinturas con plomo, a las que los niños tenían acceso (Historical Account 1922).

En 1922 se introdujo la legislación de restricción para el uso de pinturas con plomo en Queensland, logrando una disminución de los casos de intoxicación (Freeman 1969). Sin embargo, el impacto en otras áreas de Australia fue muy bajo ya que continuaban apareciendo los niños intoxicados: Freeman (1969) reporta 90 niños intoxicados con plomo en Sydney entre 1948 y 1967.

En USA, las publicaciones de Australia fueron vistas con cierta indiferencia, pero entre 1924 y 1933, se trataron 89 niños intoxicados por plomo en Boston (McKhann 1933). A través de los años se siguieron viendo casos de intoxicación por plomo (Byers & Lord 1943; Chisolm & Harris 1956), siendo el hábito de pica el factor de mayor contribución en niños. La encefalopatía plúmbica ocurría con marcada frecuencia. Aquellos que intentaban enfrentar esta situación, encontraban que la incidencia en casas antiguas era muy grande y la recurrencia muy alta (Lin-Fu 1982; 1987).

En 1960 se reconoció en Estados Unidos la intoxicación por plomo como un problema de salud pública (Griggs *et al.*, 1964; Greengard 1966), pero recién en 1966, en Chicago, se realizó el primer programa de "screening" para esta enfermedad (Blanksma *et al.*, 1969). Inmediatamente después, dicho programa fue aplicado en Baltimore, New York y Filadelfia (Lin-Fu 1972). En 1967, lo que hoy es el Departamento de Salud y Servicios Humanos, publicó "Lead Poisoning in Children", llamando la atención sobre la intoxicación por plomo como una enfermedad prevenible que puede causar retardo mental, problemas neurológicos y la muerte (Lin-Fu 1967).

Comenzó de esta manera toda una revolución con respecto al problema. El valor de plomo en sangre (Pb-S) aceptado como normal hasta ese momento era de 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$, y fue bajado a 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Lin-Fu 1987).

Se implementó, a fines del '60, a través del apoyo del Departamento de Salud, Educación y Bienestar (DHEW), la realización de un "screening" de plomo en sangre en niños (Lin-Fu 1982; 1987). A comienzos de 1970 se concluyó que del 20 al 45% de los niños excedían los 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Lin-Fu 1972) y, contrariamente a lo esperado, los datos elevados no correspondían en general a barrios pobres o niños con el hábito de pica (Lin-Fu 1973).

Es en ese momento que comenzó a considerarse como fuente de intoxicación por plomo a los polvos de plomo entre los trabajadores y el llevarse el dedo a la boca entre los niños, hechos que ya habían sido descritos a comienzos del siglo XX (Gibson 1904).

Con el transcurrir de los años, a través de la educación pública, la reducción del plomo de las naftas y la disminución del plomo en los alimentos, es que se logró, que las intoxicaciones por plomo disminuyeran en forma importante (Lin-Fu 1987). Sin embargo, se siguieron reportando problemas, como en Missouri (Lin-Fu 1987) ya que la disminución de plomo en las pinturas de las casas no ha tenido el impacto deseado. Los trastornos con las pinturas a base de plomo ocasionaron problemas no sólo en USA, sino también en Bélgica ya que las denuncias de intoxicaciones causadas por las pinturas, iban siendo cada vez más comunes (Limbo *et al.*, 1987).

En Japón, entre 1919 y 1924, una enfermedad que provocó el 3.6% de las admisiones en el servicio de pediatría de Kyoto (de un total de 8228) y un 14.6% de las muertes ocurridas en dicho hospital, fue diagnosticada como una forma de meningitis. Durante muchos años, se describió esta enfermedad como meningitis

tuberculosa, beriberi infantil, o intoxicación por leche materna. Hirai (1923) reportó que la causa de esta enfermedad era la intoxicación por plomo. En 1925 se presentan 33 trabajos de casos de meningitis en sanatorios (hospitales), en el encuentro de la Sociedad de Pediatría de Japón. La fuente de intoxicación se encontró en los artículos de limpieza usados en las guarderías japonesas, por su alto contenido de plomo (Hirai 1925).

También se reportaron casos de intoxicaciones por plomo provenientes de cosméticos y artículos de limpieza en USA, Francia, Alemania y países musulmanes (Keating 1891; Holt 1923; Byers 1959; Shaltout *et al.*, 1981).

En 1932, se internaron en Baltimore 40 pacientes con diagnóstico de intoxicación por plomo. Se llamó "la enfermedad de la depresión", ya que era común en esos años que los chatarreros entregaran en forma gratuita las cajas de baterías a las familias pobres como combustible para la cocina (Williams *et al.*, 1933). A pesar de que en esta ciudad se detuvo la distribución de estas cajas, intoxicaciones por esta causa se siguen viendo en Chicago, Detroit, Long Island y Filadelfia. Esta "enfermedad de la depresión" se transformó en la "depresión de la era" ya que a lo largo de los años se siguieron viendo casos con la misma causa en distintas partes de USA (Idaho en 1943, Montana en 1957, Bradford en 1967) (Travers *et al.*, 1956; Turners *et al.*, 1967).

Otra fuente de exposición es la quema de madera pintada con pintura conteniendo plomo (Hankin *et al.*, 1973; Duell 1978).

Entre los siglos XVI y XVII, en muchos países de Europa y América, se destacaron los cólicos saturninos como consecuencia de comidas y bebidas contaminadas con dicho metal (Eisenger 1982; Nriagu 1983).

En Filadelfia, en 1887, se reportaron 64 personas intoxicadas a causa del uso de un colorante amarillo, conteniendo plomo y cromo, para tortas y bizcochos (Stewart 1887). Entre estos pacientes había 5 mujeres embarazadas y 4 bebés que desarrollaron convulsiones en los primeros dos meses de vida, dos de los cuales murieron.

Se han descrito muchos casos de intoxicación por plomo proveniente de vajillas de barro vidriadas en diferentes países (Klein *et al.*, 1970; Clark 1972; Miller 1982; Wallace *et al.*, 1985). Wallace *et al.* (1985) analizaron piezas mexicanas de barro vidriadas y encontraron un gran porcentaje de ellas con niveles de plomo por encima de los límites permitidos por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA).

Gilfillan (1965) sugirió que el plomo usado como edulcorante en el vino romano causó saturnismo y contribuyó a la caída de Roma debido a una infertilidad masiva de la clase gobernante, además del daño neuroconductual y sicosis. En la actualidad las intoxicaciones por plomo en USA como resultado del consumo de bebidas alcohólicas constituyen un problema. En 1972 la Academia Nacional de Ciencias estimó que se fabrican en forma ilícita más de 30 millones de galones de bebidas alcohólicas con diferentes niveles de plomo (Lacy & Winternitz 1984).

A fines del siglo XIX, el agua contaminada por las cañerías de plomo o por el almacenamiento en recipientes de plomo y los alimentos contaminados por plomo aparecían como la principal causa de exposición no ocupacional a este metal (Keating 1891). En Escocia se describieron intoxicaciones causadas por el plomo de las cañerías o de los tanques en las zonas rurales (Beattie *et al.*, 1972).

1.2.- FUENTES DE EXPOSICIÓN

Como consecuencia de distintos incidentes, se reconoce por primera vez la intoxicación por plomo en 1920 en Australia. Muchas investigaciones han demostrado que el ingreso de plomo al organismo está aumentado especialmente en los niños que viven en áreas contaminadas por emisiones industriales (Schutz *et al.*, 1984; Baghurst *et al.*, 1992) o por combustión de los motores a nafta (Schutz *et al.*, 1989). En muestras de suelo provenientes de zonas próximas a fundiciones de plomo también se han encontrado niveles de este metal de hasta 6 g/100g (US. EPA, 1986; Kann *et al.*, 1993).

Ruddock (1924) observó que los niños "viven" en un mundo de plomo, ya que existe plomo en todo lo que está a su alcance: paredes pintadas, barandas, juguetes, receptáculos de plomo para comidas y agua, cosméticos con plomo, alimentos en general con polvos a base de plomo, etc.

En 1980, la Academia Nacional de Ciencias (USA) publicó un artículo: "El Plomo en el Ambiente Humano" (National Academy of Sciences 1980), que se basó fundamentalmente en el estudio de la emisión de los automóviles como fuente principal del plomo, correspondiendo a un 90 % del total de las emisiones. De esta forma, el plomo no sólo llega al aire sino también a las fuentes de agua y a los cultivos.

1.2.1.- Naftas

Desde 1923 hasta 1947, a pesar de que se tenía conocimiento de los problemas que ocasionaba el agregado de tetraetilo de plomo a las naftas, su uso siguió creciendo (Rosner & Markowitz 1985), aun frente a las protestas de algunos científicos. Kaye y Reznikoff (1947) realizaron una comparación de los niveles de plomo en

polvos en las calles de New York entre 1924 y 1934, demostrando un aumento promedio del 50% en el contenido de plomo. Esto hizo que se comenzara a tomar conciencia del problema. En 1980 la Second US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) demostró que desde 1976 a 1980 existió, en la misma proporción, una disminución de Pb-S paralelamente a una disminución del consumo de plomo. Este dato de NHANES fue el instrumento para forzar a la Agencia de Protección Ambiental (Environmental Protection Agency, EPA) a que elaborara una reglamentación sobre la contaminación por plomo producida por la nafta. A pesar de que la Agencia había comenzado a estudiar este tema en 1973, recién en 1982 propone un reglamento para controlar el agregado de plomo a la nafta (US. EPA 1986).

1.2.2.- Pinturas

En USA, la exposición al plomo debida a las pinturas de las casas, continúa siendo un problema como consecuencia de que los niños pueden ingerir polvo o parte de la pared pintada (hábito de pica) (Stark *et al.*, 1982; Wilson *et al.*, 1986; US. ATSDR 1988).

Se han establecido diferentes formas para disminuir esta fuente de exposición en USA, desde la regulación sobre el uso de las pinturas de las casas, establecida a partir de 1978 hasta el estudio de la forma de remover dichas pinturas (Lin-Fu 1981).

A pesar de todas las medidas, aún en 1991 las pinturas a base de plomo seguían siendo consideradas como la fuente de exposición más importante para los niños en USA (US. CDC 1991).

Los juguetes pintados son otra fuente de exposición para los pequeños en USA, sobre todo en los artículos importados que a veces tienen pinturas con contenido de plomo (US. CPSC 1985, 1986).

En Chile, el Colegio Médico contribuyó en la promulgación de una norma de plomo en pinturas, que fue muy parecida a la de la legislación norteamericana, que permite una cantidad máxima de plomo en pinturas para uso domiciliario de un 0.06% del peso seco de la pintura. De acuerdo a la denuncia efectuada por el Colegio Médico, los valores más altos existentes en pinturas de empresas chilenas, eran cercanos a un 10% (Tchernitchin 1998).

1.2.3.- Cadena alimentaria

La contaminación en la cadena alimentaria es inevitable por la gran contaminación ambiental. Hasta los años 70 los alimentos fueron la mayor fuente de ingreso de plomo al organismo por vía oral, agravándose el problema por los residuos de pesticidas (Elias 1985). A partir de esa fecha, el uso de plomo en los plaguicidas, así como el plomo en las naftas decayó mucho, reduciendo la contaminación en los alimentos.

Otra fuente de contaminación de los alimentos fueron las latas soldadas con plomo. Se encontró gran contenido de plomo en leche en polvo, comida para bebés y jugos (Lamm & Rosen 1974; Mitchell & Aldous 1979), lo que llevó a la FDA a tomar las medidas necesarias para disminuir el contenido de plomo en los alimentos. En los últimos años se ha desarrollado el uso de envases de vidrio.

1.2.4.- Cañerías de plomo

La principal fuente de contaminación por plomo en este siglo han sido las cañerías de plomo y el almacenamiento de agua en tanques de plomo (Moore *et al.*, 1982; Nriagu 1983; Fulton *et al.*, 1987). Se ha demostrado que existe un aumento de los niveles de plomo en sangre en poblaciones materno - infantiles en relación con el contenido de plomo en el agua potable (Moore *et al.*, 1982). En conocimiento de la situación, en 1988 la EPA propone para el

agua potable un valor de plomo máximo de 0.005mg/L (US. EPA 1988). Sin embargo, en 1993 WHO propone un valor de plomo en agua potable de 10 µg/L (0.01 mg/L).

1.2.5.- Polvo y suelo

La exposición al plomo proveniente del polvo y suelo es una fuente de exposición considerable para los niños en ámbitos de recreación. En 1960, en un relevamiento de programas para la infancia, se encontró que los niños tenían niveles de plomo elevados no habiéndose encontrado una explicación por el uso de materiales pintados (Lin-Fu 1973; 1979), ni por la contaminación de las naftas, ni por la proximidad de fábricas. En 1970 se descubrió que los trabajadores transportaban a sus casas polvo con plomo en la ropa, manos, cabello y exponían a sus hijos al metal (Baker *et al.*, 1977). Dolcourt *et al.* (1978) encontraron que 27 de los 29 niños estudiados, hijos de trabajadores de una fábrica de baterías, presentaban niveles de Pb-S mayores de 30 µg/dL y tenían, en sus armarios y materiales escolares, polvo conteniendo entre 1700 y 84050 ppm de plomo.

1.2.6.- Medicamentos caseros

Desde la antigüedad se ha utilizado el plomo en medicamentos caseros (Nriagu 1983), y aún hoy se siguen utilizando con fines terapéuticos, sobre todo en países en vías de desarrollo: tónicos para bebés, afrodisíacos, hierbas chinas curativas, aceites, comida a base de huesos, etc (Lin-Fu 1985). En China se descubrieron hace poco manifestaciones tóxicas por el uso de un remedio casero para bajar la fiebre en un refugio de niños (Coulehan *et al.*, 1983). USA sigue teniendo este problema por la gran cantidad de inmigrantes.

1.2.7.- Otras fuentes

Otras fuentes de plomo son: tintas de papeles, libros, envoltorios de comidas, cosméticos, vajillas vidriadas, etc. (Lin-Fu 1980; Levitt *et al.*, 1984; Baer *et al.*, 1987). Se han registrado intoxicaciones importantes por plomo, incluso encefalopatías, por la inhalación de gasolina entre niños y adolescentes (Coulehan *et al.*, 1983, US. CDC 1985). Las balas de plomo han sido otra fuente no sospechada de plomo (Selbst *et al.*, 1986).

Algunos investigadores han observado un aumento en los niveles de plomo sanguíneos en los niños que conviven con padres fumadores (Lyngbye *et al.*, 1990; Baghurst *et al.*, 1992).

1.3.- EVOLUCION DEL PLOMO EN EL AMBIENTE, DESDE SUS FUENTES HASTA LOS RECEPTORES

De todos los contaminantes metálicos, el plomo es el más ampliamente estudiado y, a pesar de que en los últimos 20 años las investigaciones con plomo han descendido, se siguen publicando cientos de artículos cada año. Las investigaciones demuestran ampliamente todas las fuentes posibles de plomo que contaminan el ambiente, emisiones naturales así como contaminantes antropogénicos.

Las fuentes de plomo liberan el metal a la atmósfera, océanos, aguas y la corteza terrestre, donde se transporta y sufre transformaciones. Una vez emitido, el plomo contaminante circula fundamentalmente por la atmósfera llegando al hombre y otros receptores (Settle & Patterson 1980; Pacyna 1986).

Las fuentes naturales de plomo atmosférico comprenden el desgaste geológico y las emisiones volcánicas y se han estimado en 19.000 toneladas por año, frente a unas 126.000 toneladas por año

emitidas en el aire como resultado de la minería y la fundición. ((WHO 1995).

Se han encontrado concentraciones atmosféricas de plomo de 50 pg/m³ en zonas remotas. Los niveles básicos de plomo en suelo oscilan entre 10 y 70 mg/Kg, aumentando estos valores en las proximidades a las carreteras.

El plomo y sus compuestos pueden entrar en el medio ambiente en cualquier punto durante las actividades de minería, fundición, elaboración, utilización, reciclado o eliminación. Se utiliza principalmente en fabricación de baterías, cables, pigmentos, aditivos de la gasolina, para soldar tuberías de distribución de aguas y latas de conserva, tapas de bebidas alcohólicas, esmaltes cerámicos y cristalerías de mesas, etc. En los países en que se utiliza plomo en las naftas, como Uruguay, la principal emisión en el aire proviene de fuentes móviles y estacionarias de combustión de gasolinas.

El plomo del aire puede depositarse en el suelo y en el agua, desde donde llega al ser humano por conducto de la cadena alimentaria y del agua de bebida. El plomo atmosférico también es una fuente importante del plomo presente en el polvo de las viviendas.

El transporte y la distribución del plomo procedente de fuentes fijas, móviles (autos) y naturales tienen lugar principalmente por el aire. La mayor parte de las emisiones de plomo se depositan cerca de la fuente (Roels *et al.*,1980; Cousillas *et al.*,1996), aunque algunas partículas muy pequeñas recorren largas distancias contaminando lugares remotos (glaciares).

La eliminación del plomo en el aire depende de las condiciones atmosféricas y del tamaño de las partículas. Se puede remover de la atmósfera por deposición seca o húmeda (a través de las lluvias) (Cliff *et al.*1992)

El plomo depositado en el agua (proveniente del aire o suelo) se distribuye entre el sedimento y la fase acuosa según el pH, el contenido de sales y la presencia de quelantes orgánicos (WHO 1995).

El plomo del aire puede transferirse a los seres vivos directamente o por absorción del suelo. Los animales pueden encontrarse expuestos al plomo directamente, mediante la ingestión de hierba y de tierra o por inhalación. Se ha estudiado que los perros en particular, presentan síntomas de intoxicación en forma precoz, pudiendo considerarse como indicadores biológicos de exposición. (Mañay PhD tesis en preparación).

Los alimentos, el aire, el agua y el polvo/suelo son las principales vías potenciales de exposición de los niños pequeños. También son importantes las preparaciones alimentarias para niños lactantes de hasta 5 meses de edad. (WHO 1995)

La eficiencia de la ingesta debido al plomo ambiental de los humanos depende de la ruta de exposición y otros factores. En general la inhalación de partículas puede llevar a una absorción del 50%. La absorción es mucho mayor cuando el plomo es ingerido por niños o individuos con deficiencias nutricionales (WHO 1989; 1992).

1.4.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN POR PLOMO EN NIÑOS

1.4.1.- Concepción de la intoxicación por plomo en niños

En la década de 1970 se habló del problema de las casas viejas pintadas con pinturas que contenían plomo. Aunque los niños que vivían en zonas urbanas tenían mayor riesgo de exposición, este riesgo afectaba a niños de todos los niveles socioeconómicos.

La Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) encontró, entre 1976 y 1980, que el promedio total de Pb-S de todas las personas de 6 meses a 74 años era de 12.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y que el 77.8% de la población total presentaba niveles mayores a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. El 2% superaba los niveles de plomo en sangre de 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Mahaffey *et al.*, 1982; National Center for Health Statistics 1984). Una situación similar se presenta con el 4% de niños de 6 meses a 5 años. Sólo el 22.1% de la población general y el 12.2 % de los niños tienen valores por debajo de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Woodbury 1988).

Los datos indican que la absorción de plomo afecta a todos los niños pero es más común entre los niños negros, los pobres y los provenientes de zonas urbanas.

El informe de la Agencia de Sustancias Tóxicas y Registros de Enfermedades en el Congreso (US. ATSDR 1988) sobre la naturaleza e incidencia de la intoxicación por plomo en niños estimaba en 1988 que:

- 12 millones de niños por debajo de los 7 años están expuestos a plomo proveniente de las pinturas a niveles potencialmente tóxicos.
- 5.9 millones de niños viven en casas antiguas que están pintadas con alto contenido de plomo en las pinturas.
- de 1.8 a 2 millones de niños viven en viejas casas deterioradas
- 1.2 millones de niños presentan valores de plomo en sangre por encima de 15 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ proveniente de la exposición al plomo que se encuentra en las pinturas.

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) estima que 24 millones de niños por debajo de los 6 años tienen niveles de Pb-S de 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ o más, proveniente del agua potable y 230 mil tienen niveles entre 15 y 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (US. ATSDR 1988). La EPA muestra,

además, registros de que el plomo afecta a los niños de todas las razas, clases socioeconómicas y zonas, pero aquellos que viven en casas humildes tienen mayor riesgo debido a la exposición a pinturas. La principal vía de entrada es la digestiva y las fuentes son diversas (polvo, tierra durante los juegos, etc.) (National Academy of Sciences 1980, US. ATSDR 1988).

En Estados Unidos, desde 1980 se implementaron importantes controles, a nivel Federal, del Estado y a través de acciones locales, sobre las fuentes de exposición al plomo (naftas, pinturas, latas soldadas, etc.).

En 1994 se publicaron los resultados de la Fase 1 de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) que se desarrolló entre 1988 y 1991 demostrando grandes cambios en los niveles de Pb-S en la población (Pirkle *et al.*, 1994). El promedio total de los niveles de plumbemias de las personas entre 1 y 74 años bajó un 78% (12.8 µg/dL a 2.8 µg/dL). Sólo el 4.5% de la población general y el 8.9 % de los niños entre 1 y 5 años, tienen valores por encima de 10 µg/dL. Este descenso del promedio de plomo en sangre se observó en el total de la población considerando todas las razas, sexos, niveles socioeconómicos, etc.

La Fase 2 de NHANES III, realizada entre 1991 y 1994, demuestra que los niveles siguen bajando. El promedio geométrico total de plomo en sangre para toda la población estudiada de 1 año en adelante es de 2.3 µg/dL. Solamente el 4.4% de los niños entre 1 y 5 años presentan valores mayores de 10 µg/dL. (US. CDC 1997)

1.4.2.- Conceptos erróneos

La persistencia de la idea de que la intoxicación por plomo está confinada a niveles sociales bajos se debe a las siguientes razones:

a) Ignorancia de los alcances de la contaminación ambiental por plomo

Patterson (1965) reportaba que la concentración de plomo en los hielos de Groenlandia era 400 veces más alto que el nivel natural. En la década de 1970 se reportaron niveles de Pb-S elevados (40 µg/dL) en niños que no tenían el hábito de pica y no estaban expuestos a estructuras con pinturas que contuvieran plomo (Lin-Fu 1972). También se encontraron niveles de plomo elevados en aire y suelo en diferentes ciudades (Gilfillan 1965) tanto en zonas residenciales como en zonas industriales.

b) Concepto erróneo sobre "nivel normal" de Pb-S

Hasta los años 60 el valor de Pb-S de 80 µg/dL en adultos y de 60 µg/dL en niños era asumido como el nivel máximo "normal". Estos valores eran, sin embargo, niveles a los cuales ya se manifestaban síntomas de intoxicación (Lin-Fu 1972).

El valor permitido en niños fue reducido en 1970 a 40 µg/dL, por el "Surgeon General Statement" (Surgeon General 1971) luego de unos años de discusiones, y en 1972 se publicó "Absorción no deseada de plomo entre los niños - un nuevo punto de vista a un viejo problema" (Lin-Fu 1972). Este artículo dejaba en evidencia que otras publicaciones tenían ciertos conceptos equivocados y muestra:

- que el plomo puede causar daño en el hombre sin mostrar evidencia clínica de toxicidad.
- que los niños pueden presentar daño en el SNC en ausencia de signos y síntomas que lo demuestren.

Desde entonces, el "Central Disease Control" (CDC) ha reducido los límites de Pb-S a 30 (1975), 25 (1985) y actualmente a 10 µg/dL (US CDC 1991)

1.4.3.- Intoxicación por plomo visto como una enfermedad clínica

Históricamente, la intoxicación por plomo se reconoció en adultos a través de cólicos y parálisis periférica nerviosa (Aub *et al.*, 1925; Hamilton & Hardy 1934; Nriagu 1983). La intoxicación en niños se describió por primera vez en Australia (1920) y fue reconocida como una enfermedad severa con síntomas de cólicos, parálisis nerviosa periférica y convulsiones. En 1933 se consideraba que la encefalopatía era la manifestación común de intoxicación por plomo. Este concepto se mantuvo hasta 1960 cuando, en un programa de "screening", se encontró que la mayoría de los niños estudiados tenían niveles de Pb-S mayores de 40 µg/dL (considerado como el límite en ese momento) y no presentaban síntomas.

Needleman *et al.* (1979) demostraron que el plomo de la dentina puede ser un marcador de exposiciones pasadas y encontró que el índice de coeficiente intelectual ("Wechler Intelligence Scale") era más bajo en los niños que tenían más plomo en la dentina, aunque ninguno presentaba síntomas clínicos. Más adelante, dicho autor encontró que el comportamiento inadaptado en las clases, también estaba relacionado con niveles de plomo elevados. La exposición al plomo a bajas concentraciones, por debajo de aquellas que producen síntomas severos como para ser diagnosticados clínicamente, aparece asociada con deficiencias neurosicológicas, los cuales parecen interferir con el comportamiento de los niños en clase.

En la década del '80 varios trabajos reportaron efectos tóxicos del plomo a niveles cada vez más bajos (Needleman *et al.*, 1979; Otto *et al.*, 1982; Piomelli *et al.*, 1982; Bellinger & Needleman 1985; Schwartz *et al.*, 1986; Bellinger *et al.*, 1987; Dietrich *et al.*, 1987; Fulton *et al.*, 1987; Schwartz & Otto 1987; McMichael *et al.*, 1988).

Algunos estudios revelan la correlación de Pb-S en mujeres embarazadas con partos prematuros y bebés de bajo peso, así como enlentecimiento del desarrollo de los bebés (Bellinger *et al.*, 1987; Dietrich *et al.*, 1987; Mc Michael *et al.*, 1988).

Otros estudios describen la existencia de infertilidad y aumento de frecuencia de abortos en madres que presentan niveles de plomo entre 10 y 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ e incluso menores (Bellinger & Needleman 1985; Bellinger *et al.* 1987; Fulton *et al.*, 1987; Mc Michael *et al.*, 1988). En hombres, la intoxicación por plomo causa azoospermia e infertilidad (Hildebrand *et al.*, 1973, Rom 1976, WHO 1995, Tchernitchin *et al.*, 1998).

La exposición al plomo produce una disminución en la fertilidad así como disfunciones reproductivas, tanto en el sexo femenino como en el masculino (Nogaki 1957; Rom 1976; Needleman & Landrigan 1981).

Bellinger *et al.* (1987) encontraron una diferencia de seis puntos en el índice de desarrollo mental (MDI) de la escala de Bayley cuando los niños tenían 6 meses, entre grupos de alta y baja exposición uterina al plomo. El promedio de Pb-S en estos niños estuvo entre 14.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y 1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Bellinger & Needleman 1985).

En otros estudios, Schwartz & Otto (1987; 1991) encontraron una relación entre el plomo en sangre y la pérdida de la audición. Además de estos hallazgos clínicos, se reportaron los siguientes efectos tóxicos subclínicos: inhibición de enzimas (Hernberg & Nikkanen 1970; Piomalli 1980; Angle *et al.*, 1982), disturbios en el metabolismo de la vitamina D (Rosen *et al.*, 1980), reducción de la velocidad de la conducción nerviosa periférica (Landrigan *et al.*, 1976) y cambios electroencefalográficos (Otto *et al.*, 1982).

Entre los efectos adversos retardados, se conocen la teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad. Esta última ha

sido confirmada en estudios con animales de Laboratorio y demuestra que el plomo favorece la generación de tumores renales malignos (Robles & Ochoa 1995; WHO 1995, Sunyer *et al.*, 1996). También se han reportado otros daños renales a bajas concentraciones de plomo (Bernard *et al.*, 1995; Roels *et al.*, 1999). Se descubrió, a través de estudios en ratas expuestas al plomo antes del nacimiento, que existe una potenciación de respuestas de dopamina y ácido 5-hidroxi-indol-acético a la anfetamina en los animales expuestos. Esto sugiere que la respuesta a otras drogas de abuso usadas como estimulantes puede estar incrementada por la exposición al plomo, o sea que puede favorecer el desarrollo de adicción a drogas estimulantes (Needleman *et al.*, 1990; Mena *et al.*, 1992; Kitchen & Kelly 1993)

Evidencia epidemiológica reciente confirma que los niveles de plomo en los huesos de seres humanos están directamente correlacionados con conductas delictivas (Needleman *et al.*, 1996), lo cual puede explicar, al menos en parte, el aumento del flagelo de la criminalidad y de la violencia en las grandes urbes que presentan contaminación con plomo.

1.5.- VALORES DE PLOMO EN POBLACIONES INFANTILES

1.5.1.- Antecedentes en el mundo

El plomo no cumple ninguna función fisiológica en el cuerpo humano, por lo que el nivel de Pb-S debería ser cero. Patterson (1965) estableció que el "nivel normal" de plomo es de 0.0025 ppm o 0.25 µg/dL.

Un promedio de 0.87 µg/dL se reportó entre indígenas que vivían en su ambiente natural, en la boca del río Orinoco (Hecker *et al.*, 1974).

La literatura sugiere que tal vez no haya umbral para los efectos tóxicos en el metabolismo humano y en la neurofisiología (Otto *et al.*, 1982; Piomelli *et al.*, 1982; Bellinger & Needleman 1985; Schwartz *et al.*, 1986; Schwartz & Otto 1987; Rosen 1995).

Los daños psiconeurológicos asociados a niveles bajos de exposición al plomo son relativamente menores en comparación con los retardos mentales y parálisis asociadas con intoxicaciones severas con plomo. A pesar de ésto, tales efectos menores son irreversibles. Durante 11 años, Needleman *et al.* (1990) realizaron un estudio de seguimiento en el comportamiento de niños (con disfunciones menores de comportamiento) en relación a una baja exposición al plomo en la primera infancia. Se reportó que esos niños presentaron problemas en la lectura y un alto riesgo de abandonar los estudios. Los niños afectados tenían poca atención en clase, aumento del ausentismo, pobre coordinación mano - ojo, y otras deficiencias que incidirían en su vida futura. Se sabe que el desarrollo intelectual se ve afectado aun a bajas exposiciones al plomo (Needleman & Gatsonis 1990). Por esta razón no deberían restringirse los estudios sólo a niños que presentan sintomatología, sino incluir a todos los niños que presentan niveles elevados de Pb-S.

Existe una gran cantidad de trabajos que muestran la diferencia de niveles de plomo en sangre según la edad, observándose que en los niños más pequeños los valores son un poco mayores que en los más grandes (Baghurst *et al.*, 1992).

En los países escandinavos se observaron valores bajos de Pb-S. Niños de 7-8 años de Aarhus (Dinamarca) presentaron un valor medio en diferentes poblaciones entre 4.1 y 6.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (1.7 - 14.5) (Lyngbye *et al.*, 1990). En un grupo de niños de 7-8 años de zonas rurales y urbanas del sur de Suecia (N=154) se encontró un valor medio de plomo de 3.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (1.5 - 7.1) en 1988 (Schutz *et al.*,

1989); se observó que hasta los 8-9 años no existían diferencias entre las plumbemias entre uno y otro sexo y que a partir de esa edad, la plumbemia de las niñas va disminuyendo gradualmente en relación a la de los varones (Schutz *et al.*, 1984).

En Alemania se vio que las niñas presentaban valores significativamente menores que los varones en un grupo de edades de 7 - 11 años. También se encontraron valores mayores en un grupo de niños de ambos sexos de 4 - 5 años respecto a otro de 8 - 9 años (Brockhaus *et al.*, 1988). En 1986 se realizó en Alemania un estudio con niños de 6 - 7 años provenientes de diferentes áreas, obteniendo medias geométricas entre 5.5 y 7.4 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ (Brockhaus *et al.*, 1988).

En USA, el 17% de los niños en edad preescolar tienen valores de plomo en sangre por encima de 15.0 μg de plomo por 100 mL de sangre (US. ATSDR 1988).

Existen diferencias considerables en los niveles de plomo en sangre entre poblaciones expuestas a diferentes ambientes.

A pesar de lo mencionado anteriormente, se ha observado una importante disminución de los niveles de plomo en sangre en algunas poblaciones como el Noroeste de Alemania, el Sur de Suecia, Christchurch en Nueva Zelandia (Hinton *et al.*, 1989), debido fundamentalmente a la disminución del plomo en las naftas y a los controles de otras fuentes de emisión.

1.5.2.- Antecedentes en Latinoamérica

A nivel latinoamericano no son muchos los países que tienen datos publicados, con los cuales se puedan comparar los hallados en Uruguay. A pesar de que en USA la contaminación ambiental por plomo es considerada un problema de salud pública, en los países subdesarrollados este tema no ha sido abordado en toda su

integridad y no existen estudios sistemáticos de control de la contaminación. Es de considerable importancia tener en cuenta las diferencias entre los niveles de plomo en sangre de distintas poblaciones y ambientes.

En Venezuela se reportaron niveles de Pb-S en una población de indígenas que vivía al sur del país, lejos de zonas industrializadas. El promedio de Pb-S era de 0.87 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Hecker *et al.*, 1974). En 1998, se realizó en Valencia (Venezuela) un estudio comparativo entre 2 poblaciones de niños, una con educación especial para niños con problemas y otra con educación normal. Se consideraron todos los parámetros posibles y entre otros resultados se encontró que el 72.2% de los niños con "problemas" presentaron plumbemias por encima de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y el 50 % de estos niños por encima de 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (promedio 16.9 \pm 7.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$). En otro grupo (sin problemas) se determinó un promedio de 11.1 \pm 5.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ con un rango de valores de 2-19 (Rojas *et al.*, 1999).

Un estudio en México describe un promedio de 16.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ entre niños de 4 a 6 años (Yañez *et al.*, 1997). En niños entre 7 y 9 años que concurren a la escuela pública en una zona con alta circulación automotriz, el promedio de los valores de plomo en sangre fue de 19.4 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ (Muñoz *et al.*, 1993). Valores similares fueron encontrados en Australia (Wilson *et al.* 1986)

La contaminación por plomo es considerada en México un problema público pero, a pesar de ésto, hay pocos datos sobre las fuentes ambientales de contaminación. Un estudio con 200 niños menores de 5 años que viven en la ciudad de México dio como resultado que el 44 % de los menores de 18 meses presentaron valores de Pb-S mayores de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Se concluye que las principales fuentes de contaminación son las naftas y los utensilios que se usan para cocinar (vidriados) (Romieu *et al.*, 1995).

En 1985, se estudiaron los niños de 1 a 9 años que vivían a 900 m de una fábrica de fundición de plomo en Santo Amaro (Bahia, Brasil). Se realizaron 53 plumbemias cuyo promedio aritmético fue 36.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Silvany-Neto *et al.*, 1989). Posteriormente, se realizó un estudio epidemiológico (a lo largo de diferentes años) iniciado a principios de 1992 en niños (entre 1 y 5 años) que viven a 0.5 Km. de una fundición de plomo. En un total de 103 niños, el valor promedio de zinc - protoporfirina como indicador de exposición fue de 65.5 $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (valor normal 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ según CDC). La fábrica cerró a fines de 1993 (Silvany- Neto *et al.*, 1996).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó en 1990 un estudio de la polución del aire en América Latina. Los científicos encontraron que los contaminantes más importantes en América Latina y el Caribe son: dióxido de azufre, material particulado, oxidantes fotoquímicos, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y plomo. Las ciudades más afectadas, que presentan niveles de contaminación por encima de los límites que establece la OMS, son San Pablo (Brasil), Santiago (Chile) y el área metropolitana de la ciudad de México (México). Los autores estiman que alrededor de 81 millones o 26.5 % de la población urbana de América Latina está expuesta a estos contaminantes por encima de los niveles permitidos. Se estima que este número corresponde a 30 millones de niños entre 0 y 14 años (Romieu *et al.*, 1990).

El Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, ha publicado acerca de la importancia de la exposición al plomo en niños, destacando la carencia de datos que se tiene en ese país (Vega *et al.*, 1990). Sin embargo el Ministerio de Salud de Chile informó que el 14.2% de los niños de la región Metropolitana de Santiago (Chile) de 18 meses de edad tiene un nivel de plumbemia superior a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Tchernitchin 1998).

En Santiago, los valores de Pb-S en el primer año de vida promedian 5.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, donde el 8.5% de los niños presentan valores mayores a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. En niños de zonas afectadas de Arica y Antofagasta, se demostró que un número considerable de niños presentan niveles de plomo en sangre superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$, y en algunos casos los niveles superaban el valor de 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Tchernitchin 1998).

La exposición al plomo en niños pertenecientes a familias que usaban el plomo de descarte de las baterías para la producción de vasijas vidriadas fue estudiada en dos ciudades andinas de Ecuador. Los niveles de plumbemias varían de 10 a 110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ de plomo (N= 82, promedio Pb-S de 51.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$) (Vather *et al.*, 1997).

En Perú existen algunos estudios recientes sobre valores de Pb-S en niños y mujeres embarazadas. Uno de ellos fue realizado en un barrio marginal de Callao, de extrema pobreza, circundado por una zona industrial importante, y geográficamente cercano a los depósitos portuarios de minerales. Se describe para niños menores de 6 meses plumbemias de 9.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, para niños de 7 a 12 meses 19.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y para grupos de 13 a 24 meses 28.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (López 1997).

En Perú, en colaboración con el gobierno se realizó un estudio sobre los niveles de plomo en sangre de la población infantil y de las mujeres en edad reproductiva (posparto temprano) de Lima y El Callao, durante 1988 y 1999, con la finalidad de evaluar los cambios en los niveles de plomo en sangre asociados con el retiro del metal de la nafta (Hernández-Avila *et al.*, 1999). El promedio de edad de la población infantil fue de 4.5 años y el valor de Pb-S de 9.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$. El 29 % de los niños presentaron valores mayores a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Se destacan las diferencias importantes en los niveles de plomo entre las muestras de los distritos seleccionados para este

estudio, ya que por ejemplo en una de las zonas el promedio de Pb-S de los niños fue de 25.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Hernández-Avila *et al.*, 1999).

El último estudio del que se cuenta con alguna información, fue llevado a cabo en la ciudad de la Oroya (Perú), en donde se estudiaron mujeres embarazadas y niños menores de 3 años (octubre de 1999). El nivel de plomo en sangre en las madres es de 39.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y en los niños de 41.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (valores de referencia 30 y 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ respectivamente). Se relacionaron los resultados con sintomatologías asociadas (Heredia 2000).

En Colombia se realizó un relevamiento de plumbemias en trabajadores expuestos al plomo, y también a sus familias, encontrando que el 33% de los niños presentaron cuadros convulsivos con un promedio de Pb-S de 52.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Benavides 1998).

En Argentina también existen trabajos sobre la exposición al plomo, pero no hay publicaciones de relevancia. En la Universidad de Buenos Aires están implementando el estudio sistemático de evaluación de plomo en niños (Villaamil 2000).

1.5.3.- Situación en Uruguay en relación con el resto de los países

Montevideo tiene varias industrias que liberan plomo al ambiente, la mayoría de ellas en zonas residenciales. Los edificios y casas antiguas todavía tienen cañerías de plomo en sus sistemas de agua.

La mayor parte de la nafta que se utiliza en Uruguay contiene tetraetilo de plomo como antidetonante (0.15 - 0.30 g/L). Una clara disminución de las plumbemias se ha asociado con la eliminación del plomo en la gasolina en USA y Suecia (Pirkle *et al.*, 1994; Stromberg *et al.*, 1995).

Se puede considerar que la población del Uruguay está expuesta al plomo debido a la polución ambiental porque la mitad de la población vive en zonas urbanas y probablemente toma agua proveniente de cañerías de plomo y puede ingerir alimentos contaminados por plomo. Las personas que viven cerca de industrias, evidentemente presentan mayor riesgo que otras.

El riesgo de intoxicación por plomo, incluye tanto a la clase trabajadora que manipula este metal como al resto de la comunidad, ya que la contaminación ambiental por plomo proviene no sólo de zonas perifabrilares sino también de las fuentes ambientales mencionadas anteriormente.

Los estudios realizados en Uruguay en relación a la incidencia de Pb en el ser humano han dado lugar a aportes científicos no sólo de interés para el país sino de fundamental importancia para el conocimiento global de esta problemática a nivel mundial.

La Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental de la Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, se encuentra investigando en este tema desde 1986 (Mañay *et al.*, 1987) y ha desarrollado los métodos para medir el plomo en muestras biológicas. Primeramente, el método fue validado para determinar Pb-S en trabajadores expuestos (Mañay *et al.*, 1993), luego en niños (Cousillas *et al.*, 1996), en la población en general (Schutz *et al.*, 1996; Cousillas *et al.*, 1998) y también en animales sensibles (Mañay *et al.*, 1995).

Estos estudios revelarían la importancia de contar con mecanismos de control de plomo ambiental, considerando que los valores de impregnación plúmbica en poblaciones de adultos y niños uruguayos superan a los valores de países de la CEE y USA (Mañay *et al.*, 1999)

La contaminación ambiental por plomo es un problema que en el Uruguay no ha sido abordado en toda su integridad. No se cuentan con elementos de diagnóstico ambientales sistemáticos que permitan conocer la real situación. La contaminación por plomo y la exposición de la población no han sido tenidos en cuenta en forma oficial, ya que el problema no se conoce bien y no existen niveles de base (OPP-BID 1992). Es imprescindible contar con un programa educativo a los efectos de alertar a la población de los efectos nocivos del plomo en la salud y como evitarlos (Coppes *et al.* 2000, submitted)

1.6.- METABOLISMO DEL PLOMO

1.6.1.- Vías de ingreso del plomo al organismo

Las vías de ingreso del plomo inorgánico en el organismo son fundamentalmente la inhalación y la ingestión.

Algunas partículas son deglutidas luego de la eliminación mucociliar del aparato respiratorio. La absorción de plomo a nivel gastrointestinal está influenciada por la naturaleza fisicoquímica del material ingerido, el estado nutricional y el tipo de alimentación. En el adulto se estima que el plomo se absorbe por esta vía entre un 5% y un 10 %, mientras que en el niño la vía gastrointestinal es la principal vía de absorción por su actitud de llevar todo a la boca (40% a 50%). La absorción es favorecida por dietas pobres en hierro, calcio, fosfatos, selenio, cinc y ricas en lípidos (Lauwerys 1994; Kaul 1999)

La vía respiratoria es la principal ruta de entrada del plomo en el ambiente laboral. El plomo del aire se absorbe aproximadamente en el 90%. Esta vía de ingreso es de considerable importancia en las ciudades con gran concentración de automóviles y en zonas próximas a fábricas que utilizan plomo.

El plomo absorbido pasa al torrente sanguíneo, a partir del cual se distribuye en los diferentes órganos y sistemas (riñón, cerebro, hígado) siendo la vida media en éstos de 20 a 30 días. Cerca del 95 % del plomo que circula en la sangre, se fija en los hematíes.

Aproximadamente el 90% de la carga total del plomo se encuentra en los huesos con una vida media de 20 a 30 años. En los niños se deposita en la metafisis de los huesos largos formando depósitos radioopacos. Sin embargo, los niños cuentan con una menor proporción de tejidos óseos densos que los adultos, por lo que el porcentaje de plomo que puede ser depositado en los huesos es menor, dejando mayor cantidad de plomo circulante.

El plomo atraviesa la placenta, y el feto puede llegar a contener un valor de plomo en sangre igual al de su madre (Nadig 1994; Shannon 1998).

La principal vía de eliminación del plomo es la urinaria (75 - 80%) y está en relación directa con la concentración plasmática. También la vía biliar es de importancia. De menor importancia son el sudor, la saliva y la faneras.

1.6.2.- Mecanismos de acción del plomo en el ser humano

En el ser humano, el plomo puede tener una amplia variedad de efectos biológicos según el nivel y duración de la exposición. Se han observado efectos a nivel celular y en el funcionamiento general del organismo, que van desde la inhibición de las enzimas hasta la producción de cambios morfológicos y la muerte (Lauwerys 1994). Dichas alteraciones pueden manifestarse a dosis muy variadas siendo más sensible el niño que el adulto (WHO 1995).

Los principales efectos de la intoxicación crónica por plomo se dan a nivel de los siguientes sistemas (OMS 1980; Singerman 1984):

- a) hematopoyético: por inhibición de la síntesis del grupo Hemo de la hemoglobina y vida más breve de los hematíes circulantes
- b) neurológico: encefalopatía hasta alteraciones psicológicas y polineuritis periféricas
- c) renal: nefropatía inespecífica
- d) gastrointestinal: dolor epigástrico, pudiendo llegar a cólicos
- e) cardiovascular: miocarditis
- f) reproductor: alteración de la fecundidad tanto en hombres como mujeres

La toxicidad del plomo es consecuencia de la afinidad que tiene por el grupo sulfhidrilo (SH) de las proteínas. Se une en forma irreversible al grupo sulfhidrilo y de esta manera altera completamente su función (Ellenhorn& Barceloux 1988; Kobus *et al.*, 1991; Schoen 1993; Nadig 1994; Piomelli 1998; Shannon 1998).

De los sistemas mencionados anteriormente, el hematopoyético es el más sensible a los efectos de la exposición al plomo aun en dosis mínimas, siendo la biosíntesis del Hemo la más afectada (Figura 1.1).

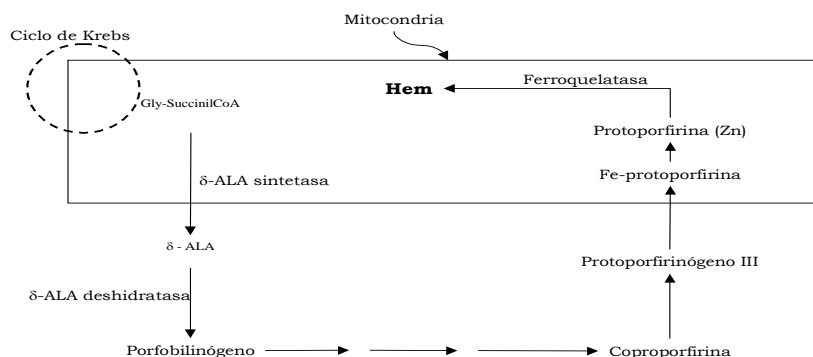


Figura 1.1.- Biosíntesis del grupo Hemo

La enzima δ -aminolevulínico deshidratasa resulta progresivamente inhibida por el plomo en forma exponencial. Dicha inhibición determina la acumulación del ácido δ -aminolevulínico (δ -ALA) en orina, que es neurotóxico probablemente porque interfiere con el ácido gama amino butírico (GABA) en el sistema nervioso central (Shannon 1998).

La enzima ferroquelatasa también es inhibida. Dicha enzima cataliza la inserción del hierro dentro del anillo de protoporfirina IX. El resultado es la acumulación de protoporfirina libre en los eritrocitos.

El plomo interfiere con la bomba Na^+K^+ ATPasa de la membrana del glóbulo rojo lo que determina un aumento de la fragilidad y disminución de la sobrevivencia. Otro factor que se suma a la producción de la anemia es la pérdida de eritropoyetina por el túbulo renal, por lo tanto la producción de anemia es multicausal.

El aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria y del ácido δ -aminolevulínico en orina son excelentes indicadores de los efectos biológicos de la intoxicación por plomo (Ellenhorn & Barceloux 1988; Kobus *et al.*, 1991; US. CDC 1991; Schoen 1993; Nadig 1994; Shannon 1998).

A nivel gastrointestinal, el Pb afecta al músculo liso produciendo contracciones no propulsivas, determinando estreñimiento y dolores abdominales, hasta llegar a su grado máximo, el cólico saturnino.

En el sistema nervioso central, el plomo atraviesa la barrera hematoencefálica, más fácilmente en niños que en adultos (Ellenhorn & Barceloux 1988; Shannon 1998). La exposición es crítica en los dos primeros años de vida ya que es el período de mayor desarrollo del sistema nervioso central. El plomo determina alteraciones permanentes en la arquitectura cerebral, dado que

inhibe las enzimas que favorecen la arborización dendrítica, lo que lleva a una disminución del número de sinapsis y de la liberación de neurotransmisores (Shannon 1998).

Las consecuencias de la neurotoxicidad pueden ser: retardo mental, alteraciones del comportamiento, déficit intelectuales, hiperactividad, retardo escolar (Ellenhorn& Barceloux 1988; Cerda & Paris 1991; Kobus *et al.*, 1991; Laborde 1992; Schoen 1993; Nadig 1994; Piomelli 1998; Shannon 1998).

Cabe destacar que los niños con mayor probabilidad de intoxicación pueden estar sometidos a otros factores de riesgo como son: la pobreza, la desorganización familiar, bajo nivel de educación de los padres, la malnutrición, etc. (Kobus *et al.*, 1991; Nadig 1994).

En el siglo XIX se creía que luego de una intoxicación aguda por plomo, la recuperación era completa. Sin embargo, en 1943 se encontraron serios problemas de retraso mental en niños luego de una intoxicación aguda (Al-Saleh 1994).

La eliminación del plomo por vía renal está en relación directa a la concentración plasmática. Anatómicamente, la lesión se encuentra en el túbulo proximal y en el asa de Henle (Ellenhorn& Barceloux 1988).

Un estudio prospectivo demuestra que los niños y adolescentes jóvenes presentaban síndrome de Fanconi parcial luego de 13 años de exposición al plomo (Loghamn 1998).

La sangre fetal contiene del 80 al 100% de la plumbemia materna. La intoxicación materna puede determinar abortos espontáneos, prematuridad y aumento de la mortalidad perinatal (Nadig 1994; Shannon 1998). Se demostraron efectos negativos sobre el desarrollo neurológico en niños cuyas madres presentaron intoxicación por Pb durante el embarazo.

Se ha hallado una disminución de los niveles de tiroxina en individuos expuestos, porque el plomo inhibe la captación de yodo por la glándula tiroides (Laborde 1992).

1.6.3.- Sintomatología

Los efectos biológicos del plomo y sus síntomas dependerán, entre otros, del tiempo de exposición, de los niveles sanguíneos alcanzados y de la edad del paciente (Lauwerys 1994, Nadig 1994, Piomelli 1998, Shannon 1998).

a) Intoxicación aguda

La intoxicación aguda no es muy frecuente y se observa en casos de ingestión de alimentos contaminados o de inhalación masiva de vapores de plomo.

En niños, la forma más frecuente de manifestación es la encefalopatía aguda que puede estar precedida de cólicos abdominales y alteraciones de conducta. Se manifiesta por vómitos persistentes, ataxia, convulsiones intratables, alteración de la conciencia y coma. La mortalidad es aproximadamente del 25%, y los niños que sobreviven quedan con secuelas neurológicas: convulsiones, retardo mental, distonías, atrofia óptica, sordera. A nivel renal se produce una insuficiencia renal aguda por daño tubular que en ocasiones se presenta como síndrome de Fanconi. A nivel gastrointestinal la intoxicación aguda puede manifestarse por vómitos intensos, que pueden llevar al shock, dolor abdominal intenso y heces negras por el sulfato de plomo formado en el colon.

b) Intoxicación crónica o Saturnismo

Es la forma más frecuente de presentación tanto en niños como en adultos. Los síntomas son inespecíficos afectando principalmente

el desarrollo del sistema nervioso, así como de los sistemas gastrointestinal, renal, hematopoyético y neuromuscular.

Sistema nervioso:

En la forma crónica, las alteraciones neuroconductuales toman relevancia, como pueden ser: hiperactividad, disminución del juego, alteraciones del comportamiento, mal rendimiento escolar, etc. Los niños con intoxicación crónica pueden presentar la encefalopatía plúmbica con las mismas características que en la intoxicación aguda. Dentro de los datos más importantes de los estudios de poblaciones con niveles de Pb-S elevados se observa, en niños, una disminución del coeficiente de inteligencia, ya mencionado anteriormente (WHO 1995).

La neuropatía periférica se caracteriza por ser exclusivamente motora. La debilidad muscular puede llegar a la plejía. Los grupos más afectados son los extensores de antebrazo, puño y dedos, así como la musculatura extraocular.

Sistema gastrointestinal:

Las manifestaciones clínicas a nivel del aparato digestivo son náuseas, dispepsia, anorexia, y especialmente estreñimiento. Los cólicos abdominales al inicio son leves o moderados, en algunas ocasiones se presenta el cólico saturnino que se manifiesta por un dolor intenso de inicio paroxístico localizado a nivel periumbilical, acompañado de síntomas neurovegetativos como vómitos, palidez y sudoración.

Sistema renal:

A nivel renal puede existir un síndrome de Fanconi con una aminoaciduria, glucosuria, hipofosfaturia e hipofosfatemia por

lesión tubular renal. También se puede determinar una insuficiencia renal aguda.

Sistema hematológico:

La alteración en la síntesis del grupo Hemo es la reacción más sensible a la presencia de plomo. La anemia es una manifestación frecuente siendo microcítica e hipocrómica. En el estudio de los eritrocitos se puede evidenciar un punteado basófilo.

Otros síntomas:

Síntomas generales como astenia, mialgias, anorexia, adelgazamiento, palidez cutánea son frecuentes en caso de intoxicaciones crónicas. El piqueteado lineal gris azulado a nivel de las encías llamado ribete de Burton, en la actualidad es poco frecuente de encontrar, ya que desaparece con una buena higiene dental. En los huesos a nivel de la metafisis y en la radiografía de abdomen se puede encontrar material radioopaco que representa el depósito de plomo.

Se destaca nuevamente que los síntomas de la intoxicación en niños son generalmente inespecíficos, por lo que en presencia de cólico abdominal, trastornos de conducta, hiperactividad, falta de atención o retardo sin una causa evidente, el médico debería tener en cuenta la posibilidad de exposición al plomo y es fundamental interrogar acerca de las posibles fuentes de exposición del niño (Piomelli 1998).

No obstante lo descrito, no todos los efectos observados pueden considerarse como adversos propiamente dichos o de riesgo severo para la salud (Roels *et al.*, 1999). Para el plomo, el "órgano crítico" sería el Sistema Nervioso Central (SNC) y los riñones, siendo su principal "órgano blanco" el sistema hematopoyético mientras que los huesos son los "órganos de depósito".

1.7.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR PLOMO

1.7.1.- Diagnóstico

La evaluación de la impregnación plúmbica se realiza a través de indicadores de exposición y de efecto (tempranos y tardíos) (WHO 1995).

El médico debe tener toda la información posible con respecto a la exposición por plomo y realizar una correcta historia ambiental. Se pueden considerar como factores a tener en cuenta:

- las casas antiguas, que puedan contener cañerías de plomo o pinturas con plomo
- el hábito de pica de los niños
- antecedentes alimenticios
- el lugar donde juega el niño
- la actividad en la que trabajan los padres
- la proximidad de fábricas (fundiciones, baterías, acumuladores)
- la zona de la ciudad en la que viven

La presencia de convulsiones en animales domésticos puede indicar intoxicación por plomo (Bismuth & Baud 1987).

Se debe sospechar intoxicación por plomo en todo niño que presente cólico abdominal, trastornos de conducta, hiperactividad y retraso neurológico inexplicable.

En general se admite que el nivel de plomo en sangre es el mejor indicador de la exposición ya que existe una excelente correlación entre la exposición a la que está sometido el individuo en ese momento y la concentración de plomo en sangre (Singerman 1984). Se solicita plomo en sangre total ya que el plomo circula unido al eritrocito en un 95% (Ellenhorn& Barceloux 1988; Piomelli 1998; Shannon 1998). De esta manera se obtiene un índice de la

cantidad de plomo que realmente se absorbe y puede asociarse a la sintomatología observada.

Los efectos del plomo sobre el Sistema Hematopoyético han sido ampliamente estudiados (Figura 1.1). Como consecuencia de la interacción con la biosíntesis del grupo Hemo, se disminuye la síntesis de la hemoglobina y se observa anemia, aunque este efecto sólo se detecta a partir de un valor de Pb-S de 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ en niños (WHO 1995).

Para evidenciar los efectos biológicos de la exposición se solicita:

- Protoporfirina libre eritrocitaria en sangre (ZPP) y ácido δ -aminolevulínico en orina (ALA-U).
- Hemograma con lámina y metabolismo del hierro para descartar deficiencias ya que de existir hay que corregir como parte del tratamiento.
- Radiografía de huesos largos donde se pueden apreciar las líneas radioopacas metafisarias de depósito de plomo.
- Radiografía de abdomen que muestra restos de plomo ingerido (hasta las 48 horas).
- Examen de orina completo que muestra si existe una falla renal o elementos del Síndrome de Fanconi.

Para la evaluación de los valores de plomo en sangre y metabolitos en orina determinados experimentalmente, es necesario contar con valores de referencia para la población en estudio. Para ello se pueden adoptar valores correspondientes a normas internacionales (OMS), de otros países (ACGIH, CEE) o valores propios oficiales establecidos mediante la determinación de plumbemias en individuos presuntamente no expuestos.

1.7.2.- Tratamiento

El tratamiento de los niños intoxicados por Pb debe estar conducido por un equipo multidisciplinario

Dicho tratamiento se basa en 3 pilares que, por orden de importancia, son:

a) Eliminación o reducción de la fuente de exposición

La eliminación de la fuente de exposición es el paso más importante del tratamiento de la intoxicación. Cuando la fuente de exposición no es clara se debe realizar una investigación exhaustiva de las posibles fuentes. Para retirar el polvo que contenga plomo depositado en pisos, marcos de ventanas y puertas del hogar, debe aplicarse un paño o esponja humedecidos.

El resto de las recomendaciones incluye: lavado frecuente de manos de los niños, sobre todo antes de comer o de dormir; mantener siempre limpios el área de juegos, mamaderas, chupetes, juguetes; controlar el hábito de pica. Limpiar correctamente los zapatos antes de entrar a la casa (para que no entre tierra con plomo) (US. EPA 1994, US. EPA 1995).

En dos estudios se demostró que el asesoramiento a los padres sobre las medidas antes mencionadas resultó ser eficaz en la disminución de los niveles de plomo ya que en cuatro meses las plumbemias se redujeron entre un 20% (Kimbrough *et al.*, 1994) y un 26% (Markowitz & Bijur 1996).

b) Soporte nutricional

La absorción de plomo se ve favorecida por las deficiencias de hierro y de calcio, y por una dieta no balanceada (Ellenhorn & Barceloux 1988; Mofenson *et al.*, 1993; Nadig 1994; Piomelli 1998; Shannon 1998).

Uno de los factores que han modificado notablemente el pronóstico en los niños con procesos neoplásicos ha sido el apoyo nutricional (Donaldson *et al.* 1981; Jaffe 1985; Coppes 1999).

c) Tratamiento del plomo con quelantes

Los tratamientos con quelantes han disminuido la mortalidad.

Los quelantes utilizados son edetato de calcio disódico (EDTA); dimercaptopropanol (BAL) y el ácido dimetil succínico (DMSA) (Ellenhorn& Barceloux 1988; Mofenson *et al.*, 1993; Piomelli 1998; Shannon 1998).

En la última revisión, el CDC (1991) propone una clasificación de acuerdo al nivel de plomo en sangre (Tabla 1.1). Esta clasificación es útil para proporcionar las directrices del tratamiento y para establecer las prioridades en los programas de salud pública, pero no sustituye al juicio clínico bien fundado del tratamiento individual.

Tabla 1.1.- Clasificación y recomendaciones del CDC (1991)

CLASE	PLUMBEMIA (µg/dL)	COMENTARIO
I	≤ 9	Sin peligro inmediato.
IIA	10 - 14	Buscar la fuente de exposición y eliminarla. Informar acerca de la exposición al plomo y la forma de prevenirla. Realizar controles periódicos.

IIB	15 - 19	Buscar la fuente de exposición y eliminarla. Informar acerca de la exposición al plomo y la forma de prevenirla. Realizar controles periódicos. Si se mantienen los niveles de plomo, reinvestigar el medio y realizar intervención eficaz sobre la fuente.
III	20 - 44	Separar a la persona de la fuente de exposición. Debe recibir atención médica (posible tratamiento con quelantes)
IV	45 - 69	Separar a la persona de la fuente de exposición. Debe recibir atención médica para tratamiento con quelantes
V	> 70 o con síntomas	Emergencia médica. Debe recibir internación y tratamiento inmediato.

1.8.- OBJETIVOS

1.8.1.- Objetivos generales

- Identificar fuentes de contaminantes por plomo en Montevideo y zonas periféricas para estudiar la incidencia de dicha contaminación en diferentes grupos poblacionales.
- Establecer valores de referencia para los parámetros biológicos de poblaciones presuntamente no expuestas a los efectos de comparar los resultados obtenidos.
- Crear los primeros antecedentes para el estudio y evaluación de la contaminación ambiental por metales pesados que podrán ser de utilidad en el establecimiento de niveles base para nuestro país.

1.8.2.- Objetivos específicos

Los objetivos específicos de esta tesis fueron:

- Determinar el grado de impregnación plúmbica y parámetros asociados en diferentes grupos poblacionales.
- Identificar grupos presuntamente no expuestos (de zonas rurales o en la ciudad pero lejos de zonas perifabriles o de alto tránsito) y establecer valores de referencia uruguayos para los parámetros biológicos.

1.8.3.- Perspectivas

Lo que esperamos es:

- Aportar los primeros antecedentes para el estudio y evaluación sistemática de la contaminación ambiental por metales pesados en poblaciones uruguayas
- Evaluar el desarrollo intelectual y físico en niños con alto grado de impregnación con plomo.

2.- MATERIALES Y MÉTODOS

2.1.- MATERIALES

2.1.1.- Reactivos y equipos de laboratorio

La exposición al plomo se puede evaluar a través de distintos parámetros: plomo en sangre, plomo en orina, ácido δ -aminolevulínico en orina, la enzima δ -aminolevulínico deshidratasa en sangre, protoporfirinas eritrocitarias, entre otros.

En este trabajo se estudió la exposición a este metal a través de la determinación de plomo en sangre y, al comienzo de los estudios, en una parte de la población estudiada, la cuantificación de δ -ALA en orina.

a) Materiales

- Tubos de centrifuga descartables, plásticos (polipropileno), con tapa
- Pipetas automáticas
- Tips descartables
- Matraces y vasos de bohemia plásticos de primer uso y/o enjuagados con HNO_3 0,1 N
- Material de laboratorio en general

b) Reactivos (calidad ppa)

- Metilisobutil cetona (MIBK)
- N,N - dietil-ditiocarbamato de dietilamonio (DDDC)
- Tritón X 100
- Agua desionizada
- Estándar certificado “AccuTrace Reference Standard” Lead AAS 1000 ppm Standard
- Pool de sangre (preparado previamente y congelado en tubos individuales para cada serie de estudios)

- Estándar Fluka de Clorhidrato del ácido δ - aminolevulínico.
- Buffer acetato pH 4.6 (57 mL de ácido acético glacial, 136 g de acetato de sodio trihidrato y cantidad suficiente de agua para 1 litro de solución)
- Acetoacetato de etilo
- Acetato de etilo
- Reactivo de Erlich modificado (5 mL de ácido perclórico 60%, 1.0 gramo de p- dimetilaminobenzaldehido, 5 mL de agua y cantidad suficiente para 50.0 mL de ácido acético glacial)

c) Equipos de laboratorio

- Equipo de Espectrofotometría de Absorción Atómica PE 2380
- Lámpara de cátodo hueco de plomo (Perkin Elmer N° 303-6039)
- Espectrofotómetro UV- visible, Shimadzu, modelo 240
- Equipos para determinaciones hematológicas, Coulter, modelos 660 y 890
- Integrador - Registrador Servogor 124
- Agitador de 36 tubos IKA vibrax VXR
- Centrífuga de 16 tubos (SIGMA 2-4)
- Balanza analítica 0,01g OHAUS

d) Infraestructura

- Área de Laboratorio (70 m²)

2.1.2.- Toma de muestras

a) En sangre

Se tomaron 178 muestras de 10 mL de sangre entera en jeringa descartable humedecida con heparina sódica inyectable 25000 UI (Lab. Galien). La muestra refrigerada se trasladó al laboratorio en la misma jeringa (NIOSH 1984).

Se utilizó el mismo procedimiento de extracción de muestras de sangre en todas las poblaciones involucradas en este estudio. Como excepción, algunas de las muestras fueron extraídas

utilizando “Vacutainer®” (Carreón Valencia *et al.*, 1995) en lugar de jeringas descartables. Las jeringas resultaron apropiadas y más económicas.

La muestra se conserva en la misma jeringa rotulada, congelada en freezer (-20°C) hasta su análisis.

b) En orina

Se tomaron 46 muestras de orina (la primera muestra de la mañana), colectada en frascos de plástico de primer uso que se congeló hasta el análisis de ALA-U.

2.1.3.- Poblaciones estudiadas

El trabajo experimental consistió en varios estudios que se realizaron en niños distribuidos en Montevideo y en el interior del Uruguay. Las poblaciones corresponden a:

- niños que no están expuestos al plomo.
- niños que, por distintas razones, están expuestos al plomo.

a) Niños que no están expuestos al plomo

- Montevideo y alrededores

En 1992, se estudiaron 49 niños (entre 3 y 14 años) de zonas presuntamente no contaminadas por plomo. En esa oportunidad también se estudiaron adultos no expuestos y adultos laboralmente expuestos al plomo, así como muestras de agua potable, suelo, polvo ambiental y algunas bebidas (Schutz *et al.*, 1992).

Los niños pertenecían a 4 zonas presuntamente no contaminadas:

- Zona 1: Punta Carretas
- Zona 2: Cópola
- Zona 3: Malvín Norte (Mesa 1)
- Zona 4: Lagomar

Se les realizó un cuestionario orientado en el cual se obtuvo la siguiente información: edad, dirección de la casa y la escuela, intensidad del tráfico en el domicilio y hábitos de fumar de los padres. La población correspondió a los niños que asistían a las policlínicas de la Intendencia Municipal de Montevideo (IMM) en sus barrios de residencia.

Tabla 2.1.- Datos de los niños en cada zona

Niños	ZONA 1	ZONA 2	ZONA 3	ZONA 4
Total	9	15	15	10
Varones	8	5	8	7
Niñas	1	10	7	3
Edad (años)	9.9 (6-12)	9.3 (3-14)	9.5 (6-12)	3.7 (2-5)
Padres fumadores	0.5 (0-2)	0.7 (0-2)	0.6 (0-2)	0.8 (0-2)
Intensidad tráfico	Alto	Bajo	Bajo	Bajo

- Centro asistencial público

En 1994 se realizó el mismo estudio en 47 niños (entre 2 y 11 años) provenientes de distintas partes del país. La población de niños (al azar) correspondió a la que asistían a un centro asistencial público (BPS) que en forma voluntaria accedió a colaborar en este estudio. Se descartaron aquellos casos en que existía la posibilidad de tener exposición al plomo por distintas vías. Esta población infantil corresponde a niños de todo el país. Se les realizó el mismo cuestionario (Schutz *et al.*, 1997).

Tabla 2.2.- Datos de los niños estudiados en 1994

Niños	Cantidad	Edad	Padres fumadores
Total	47	5.2 (2-11)	0.6 (0-2)
Niñas	21	4.8 (3-11)	0.8 (0-2)
Varones	26	6.2 (2-10)	0.4 (0-2)

- Población de Zona Rural

En Canelones, en un pueblo llamado Santa Rosa, en 1994 se realizó el estudio de plomo en sangre en 5 niños (entre 7 y 11 años), considerándolos como niños no expuestos.

Tabla 2.3.- Datos de los niños de Santa Rosa

Niños	Cantidad	Edad	Padres fumadores
Total	5	8 (6-11)	0.4 (0-2)
Niñas	2	8.6 (7-11)	0.5 (0-2)
Varones	3	7.5 (6-9)	0.3 (0-2)

- Complejo habitacional de Malvín Norte

Se estudió la población que asistía a una policlínica de la Intendencia Municipal de Montevideo - (INVE N°6) (Cousillas *et al.*, 1998).

El estudio se realizó en un complejo habitacional de un barrio de Montevideo densamente poblado (Malvín Norte) que se encuentra ubicado a más de 2 Km de una fundición de metales que fuera clausurada un año antes de efectuar las medidas.

La población estudiada fue de 95 personas correspondiendo a 11 niños y 84 adultos de ambos sexos que voluntariamente accedieron a colaborar. Todos los niños eran nacidos en el barrio.

Tabla 2.4.- Datos de los niños de INVE N°6

Niños	Cantidad	Edad
Total	11	9.1 (4-14)
Niñas	9	9.0 (4 - 14)
Varones	2	8.5 (4 - 13)

En el cuestionario realizado a los niños se incluyó sexo, edad, tiempo de residencia, etc., si presentaban sintomatología asociada a intoxicación por Pb, como dolores abdominales, problemas de aprendizaje, etc.

b) Niños expuestos al plomo

- Barrio Malvín Norte (1993)

En otra zona de Malvín Norte existía el riesgo de exposición al plomo debido a la presencia de una fundición de metales, sumado a la contaminación proveniente de la combustión del tetraetilo de plomo adicionado a las naftas de los autos que circulan por una arteria importante (Camino Carrasco).

Para realizar el estudio se tomó en forma circular un radio máximo de 1.5 Km desde la fábrica mencionada anteriormente, en 1993, se estudiaron 49 niños (entre 0 y 14 años) que residían en la zona y que asistían a un centro de asistencia médica privado (Cousillas *et al.*, 1996).

A todos los niños se les realizó un cuestionario médico dirigido y un examen clínico con el fin de obtener información sobre el crecimiento pondoestatural, anemia clínica, presión arterial, convulsiones y otros síntomas orientadores como dolor abdominal y trastornos de conducta y aprendizaje.

Se tomaron 10 muestras de tierra de la zona próxima a la fundición y a 3 Km de la misma (8 muestras en total) (Kann *et al.*, 1993).

Tabla 2.5.- Distribución de los niños según el sexo, la edad y la proximidad de la fuente de emisión (1993)

Niños	N°	0-4 años	5-9 años	10-14 años	ZONA A 0.5 km	ZONA B 0.5-1Km	ZONA C 1-1.5 Km
Total	49	16	19	14	14	29	6
Niñas	21	9	8	4	4	13	4
Varones	28	7	11	10	10	16	2

- Barrio Malvín Norte (1994)

Un año más tarde, en 1994, se repitió el muestreo en 13 de estos niños, gracias a la insistencia de los médicos y a la colaboración de los padres.

Tabla 2.6.- Distribución de los niños según el sexo, la edad y proximidad de la fuente de emisión (1994)

Niños	Nº	0-4 años	5-9 años	10-14 años	ZONA A 0.5 km	ZONA B 0.5-1Km	ZONA C 1-1.5 Km
Total	13	2	7	4	9	4	0
Niñas	4	0	4	0	2	2	0
Varones	9	2	3	4	7	2	0

- Núcleo familiar

Se estudiaron cuatro hermanos (de 4, 7, 11 y 13 años) que vivían en una casa donde el padre realizaba la recuperación de baterías y fundición de metales desde hacía seis años (Ascione 2000).

Una de las niñas (11 años) comenzó, 3 semanas antes de la consulta, a padecer cefaleas holocraneanas intensas y continuas, que cedían con analgésicos comunes. En la evolución agregó dolor abdominal de tipo cólico de moderada intensidad de localización periumbilical sin irradiaciones que la despertaban en la noche y se reiteraban durante el día. Los otros tres hermanos presentaron luego sintomatología similar.

Esta familia fue evaluada por médicos y se realizaron todos los exámenes clínicos y toxicológicos correspondientes.

También se investigó la presencia de metales en la tierra del jardín y en una de las ventanas, encontrando valores de plomo muy elevados.

Se estudió la carga corporal de plomo de los cuatro niños (según US. CDC 1991) a los efectos de determinar si era conveniente un

tratamiento con quelantes. Para este estudio, se provoca la eliminación del plomo de huesos y del plomo circulante, a través de un tratamiento con CaNa_2EDTA (EDTA Cálcico). Se determina la cantidad de plomo excretado en la orina (μg) en relación a la dosis de EDTA administrado (mg). Esta relación se correlaciona bien con los niveles de plomo en sangre. El test es positivo si la relación de excreción es mayor a 0.6 (Markowitz & Rosen 1991).

$$\text{Relación de excreción} = \frac{\text{Pb excretado en microgramos}}{\text{CaNa}_2\text{EDTA en miligramos}}$$

2.2.- MÉTODOS

2.2.1.- Plumbemia

a) Fundamento

El método de elección para evaluar la exposición al plomo es la determinación de plomo en sangre (Pb-S). Se utilizaron métodos analíticos estándar y/o contrastados con programas de intercalibración (complejación APDC-MIBK / AAS) (Hessel 1968).

Se utiliza una metodología muy común en la determinación de trazas de metales en medios biológicos, que consiste en la formación de un complejo orgánico con el metal en estudio (quelato), a un determinado pH, para luego extraerlo de su medio acuoso en solución orgánica mediante agitación con un solvente orgánico y posteriormente medir en el espectrofotómetro de absorción atómica (AAS).

Estos métodos permiten separar el metal de una matriz compleja como es la sangre y concentrarlo, si fuera necesario, además de mejorar la sensibilidad de la medición en el AAS.

b) Técnica

En un tubo de polipropileno de 10 mL, con tapa, se colocan 4.0 mL de sangre heparinizada y 2.0 mL de reactivo complejante preparado mezclando 0.12 g de DDDC y 1 g de Triton X 100 en 100 mL de MIBK. Se tapa y se agita durante 15 minutos en agitador mecánico. Se centrifuga a más de 2500 rpm durante 10 minutos, a temperatura ambiente. Se aspira directamente de la capa orgánica superior en el AAS.

Se realiza el mismo procedimiento, en forma simultánea en las muestras problema y en la curva de calibración.

Curva de calibración

Se utilizó un estándar de nitrato de plomo (solución de trabajo): 10 µg/mL de plomo disuelto en agua desionizada.

St. Pb	Sangre	Conc. Pb (µg/dL)
0 µL	4.0 mL	0
100 µL	4.0 mL	25
200 µL	4.0 mL	50
300 µL	4.0 mL	75

Sensibilidad: 3 µg/dL

Rango Lineal = 10-300 µg/dL

Condiciones del equipo :

Espectrofotometría de Absorción Atómica Perkin Elmer, con lámpara de Plomo

Longitud de onda de medida= 283.3 nm

Llama: Aire/ Acetileno (8 L/min; 2.3L/min)

2.2.2.- Acido δ -amino levulínico en orina

a) Fundamento

La determinación del ácido δ -aminolevulínico en orina es complementaria a la cuantificación de Pb-S (Tomokuni & Ogata 1972). ALA-U es un indicador biológico de exposición.

b) Técnica

Se utilizó una técnica donde se forma un complejo de color rosado con el reactivo de Erlich y se mide la intensidad de color a una longitud de onda de 553 nm en un espectrofotómetro UV- Visible Shimadzu 240.

En dos tubos de polipropileno de 10 mL con tapa, se coloca 1.0 mL de orina en cada uno y 1.0 mL de buffer acetato pH 4.6. Se agita. A uno de los tubos, se le agrega 0.2 mL de acetoacetato de etilo y luego se agita. En el otro tubo se omite el agregado de este reactivo ya que se utilizará como blanco. Se coloca la muestra en baño de agua a 100°C durante 10 minutos. Se enfría. Se le agregan 3.0 mL de acetato de etilo en cada tubo y se agita de forma de extraer el ALA-pirrol. Se centrifuga durante 3 minutos y se pipetea 2.0 mL de la capa superior (acetato de etilo). Se colocan en otro tubo, se agregan 2.0 mL del reactivo de Erlich modificado y se mezcla. Después de 10 minutos se determina la absorbancia del color de la solución a 553 nm respecto a un volumen igual del blanco.

Preparación de la solución stock: Se pesan exactamente 6.4 mg de δ -ALA.HCl y se diluyen a 100 mL de forma de obtener una solución de 50 mg/L de δ -ALA. La solución stock es estable en la heladera (4°C) durante 2 meses.

Preparación de la curva de calibración: Se preparan diluciones de la solución stock a los efectos de obtener soluciones de 1 a 30 mg/L.

2.2.3.- Plomo en agua

Los análisis de plomo en agua fueron realizados en la Universidad de Lund (Suecia) por espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito.

2.2.4.- Plomo en tierra

Los análisis de la tierra o polvo se realizaron en la Dirección de Tecnología Nuclear (DINATEN) por fluorescencia de Rayos X (TFX).

2.2.5.- Validación de la metodología analítica de la Pb-S

- El método es rápido y no requiere mayor manipulación de la muestra, y las posibilidades de contaminación son mínimas, ya que se utilizan materiales plásticos descartables,.
- La técnica analítica utilizada está basada en el método NIOSH (National Institute for Occupational Safety & Health), método original P&CAM 208 (Hessel 1968) con modificaciones (Mañay 1991). Dicha técnica fue modificada (Schutz *et al.*, 1996, Mañay, 1999) sustituyendo el APDC (amonio pirrolidin ditiocarbamato) por el DDDC (N,N dietil-ditiocarbamatode dietilamonio), del cual resulta un complejo con el plomo más estable en el tiempo. Esto permite procesar muchas muestras por vez, sin mayores riesgos de descomposición en el momento de leer en el espectrofotómetro.
- Con estas técnicas analíticas, la Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental de la Facultad de Química, ha integrado programas interlaboratorios de control de calidad de plomo en sangre a cargo del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en

el Trabajo, en Zaragoza (España). Esta participación ha sido fundamental para poner a punto la técnica (con APDC) que se utilizó hasta 1993.

- Este método también fue adaptado y validado por el Laboratorio de Medicina Ocupacional y Ambiental de la Universidad de Lund (Suecia) y los resultados se han contrastado con técnicas por ICP-MS (Ion Coupled Plasma). En 1993 se realizó un estudio paralelo utilizando la misma técnica en la Universidad de Montevideo (Uruguay) y en la de Lund (Suecia). Se analizaron 28 muestras de sangre por duplicado obteniendo una correlación del 96% entre 27 de ellas, ($r = 0.96$) entre los 2 laboratorios. La técnica que se utiliza actualmente se desarrolló en esa oportunidad.

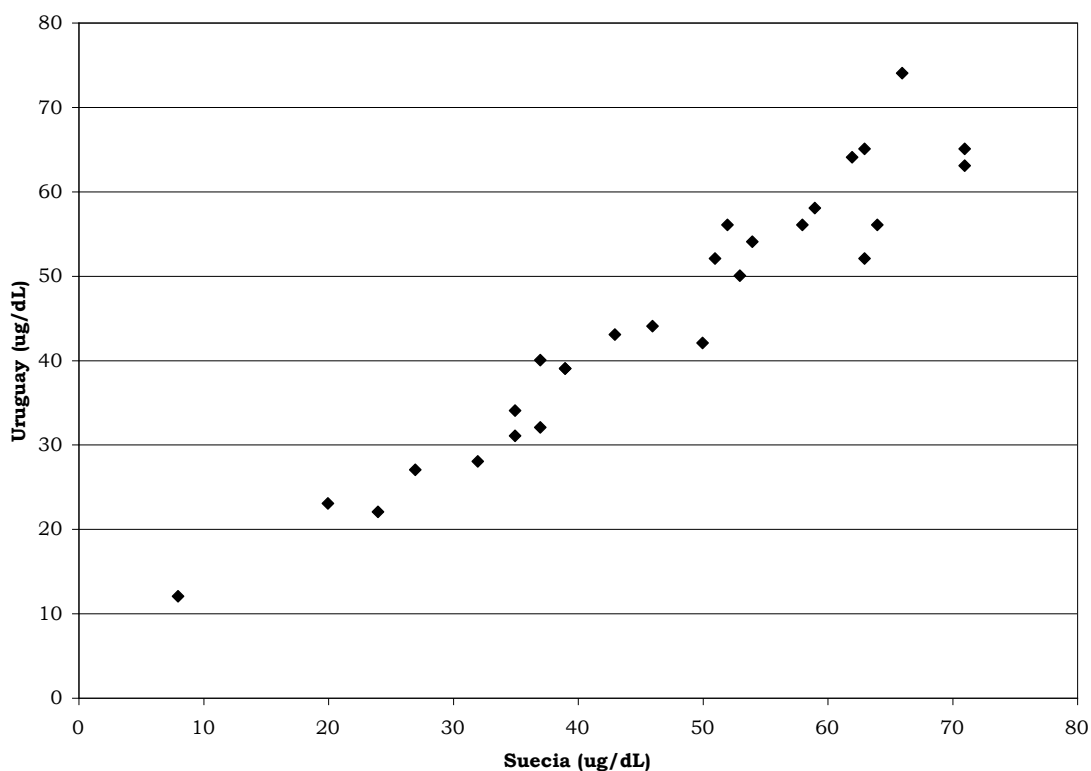


Figura 2.1.- Correlación de valores de plumbemias de niños provenientes de Montevideo y de Suecia

- Actualmente el laboratorio de la Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental de la Facultad de Química integra el programa PAHO QC/QA Program for Blood Lead correspondiente a "Le Centre de Toxicologie du Quebec".

2.2.6.- Valores de referencia internacionales

Valores límites recomendados para plumbemias:

- OMS 1980, WHO 1995

Población	Nivel de Plumbemia (µg/dL)
No expuesta laboralmente	25
No expuesta menor de 15 años	15

- ACGIH 1999

Población	Nivel de Plumbemia (µg/dL)
Expuesta laboralmente (adultos)	30

- US. CDC 1991

Nivel de plumbemia < 10 µg/dL

Valores límites recomendados para δ-ALA en orina (Singerman 1984; Lauwerys 1994)

Población	ALA-U
No expuesta laboralmente	4.5 mg/g de creatinina
No expuesta menor de 15 años	3.5 mg/L

3.- RESULTADOS

3.1.- POBLACIÓN DE NIÑOS PRESUNTAMENTE NO EXPUESTOS

3.1.1.- Montevideo y alrededores

En 1992 se estudiaron 49 niños (28 varones, 21 niñas) de 4 zonas de Montevideo y alrededores, presuntamente no contaminadas. La población correspondió a los niños que asistían a las policlínicas de la Intendencia Municipal de Montevideo en sus barrios de residencia. La edad promedio fue de 7.5 años (3-14).

Tabla 3.1.- Resultados de los niveles de plomo según la zona

	ZONA 1	ZONA 2	ZONA 3	ZONA 4
Total Pb-S ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	9.8 \pm 1.1 (6.4-13.5)N=9	8.9 \pm 1.3 (7.0-16.9)N=15	8.5 \pm 1.0 (6.0-13.5)N=15	11 \pm 1.6 (7.2-15.8)N=10
Varones Pb-S ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	9.5(6.4-13.5) N=8	9.5(7.6-16.9) N=5	9.2(7.4-13.5) N=8	10.3(7.4-11.3) N=7
Niñas Pb-S ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	9.9 (9.9) N=1	8.3(7.0-9.6) N=10	8.0(6.0-11.8) N=7	11.4(7.2-15.8) N=3
Plomo agua ($\mu\text{g}/\text{L}$)	19(8-41) N=4	13(5-16) N=5	12(7-22) N=7	4(1-15) N=9

Los promedios son aritméticos y N es el número de muestras. Las diferencias entre los grupos se estudiaron utilizando el t-test. El coeficiente de correlación de Pearson fue utilizado para expresar la asociación entre variables.

En la Figura 3.1 se observa que los niños de la zona 4 presentan valores mayores que los de otras zonas. Como se ha mencionado, según los trabajos en distintos países, la concentración de plomo puede variar según la edad y el sexo. El mayor nivel de Pb-S en los niños más pequeños refleja, probablemente, un mayor ingreso del metal por vía gastrointestinal (llevarse la mano a la boca, chuparse

el dedo). No se encontró diferencia significativa entre las plumbemias con relación al sexo.

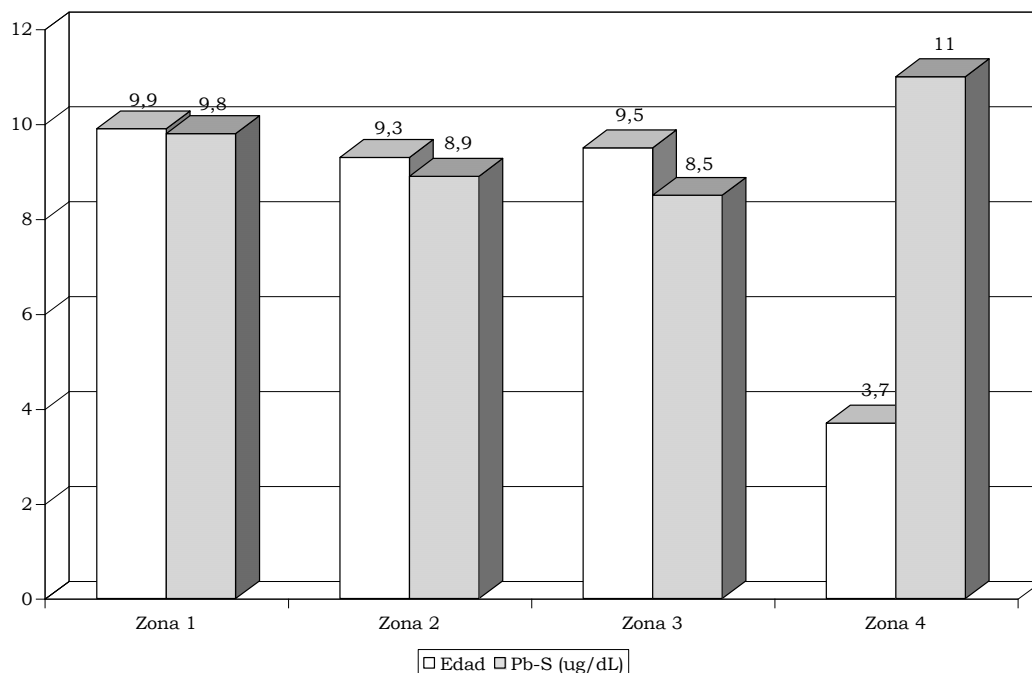


Figura 3.1.- Distribución de Pb-S y edad según la zona

No hay correlación significativa entre los niveles de plomo en sangre de los niños y el hecho de que los padres fumen.

La WHO (1993) recomienda niveles de plomo en agua potable menores de $10 \mu\text{g/L}$. Los niveles obtenidos en este estudio son algo mayores, pero se carece de información con respecto a los hábitos de consumo de agua de la canilla, por lo que no se pueden sacar conclusiones de relevancia.

El promedio de Pb-S en este trabajo es de $9.4 \pm 0.7 \mu\text{g/dL}$ con una desviación estándar (s) de $2.5 \mu\text{g/dL}$, sin embargo el 35% de ellos superan el valor de $10 \mu\text{g/dL}$, considerado como nivel de intervención médica (US CDC 1991) (Figura 3.2).

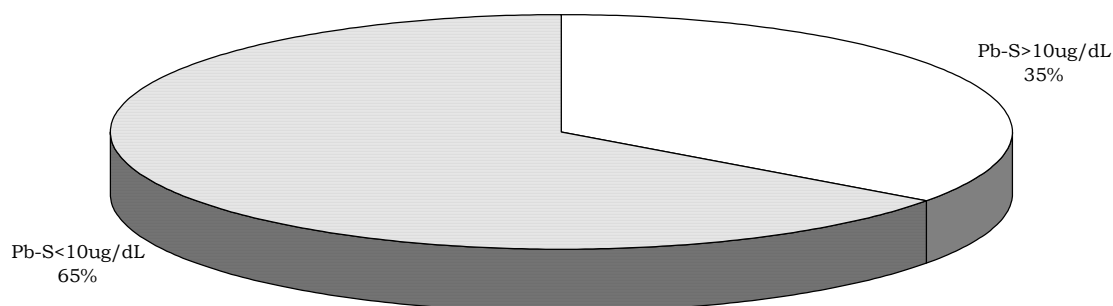


Figura 3.2.- Relación de plumbemias de niños según US. CDC, provenientes de zonas no contaminadas (1992)

3.1.2.- Centro asistencial público

En 1994 se realizó el mismo estudio en 47 niños provenientes de distintas partes del país (26 varones y 21 niñas) con un promedio de edad de 5.2 años (2-11). La población de niños correspondió a la que asistía a un centro asistencial público (Banco de Previsión Social).

Tabla 3.2.- Resultado de los niveles de Pb-S según el sexo

Población	Pb-S ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	s
Total	9.8 (5.3-18.6)	3.5
Niñas	9.3 (5.3-18.6)	3.2
Varones	10.0 (5.4-17.9)	3.8

La asociación entre las plumbemias y las variables independientes fue realizada usando regresión lineal.

No se hallaron diferencias significativas entre las Pb-S con respecto al sexo así como tampoco la influencia de padres fumadores. Se encontró que el 36% de los niños presenta valores de Pb-S superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, con un promedio de Pb-S de $9.8 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{dL}$,

coincidiendo con los datos que se habían obtenido 2 años antes (Figura 3.3).

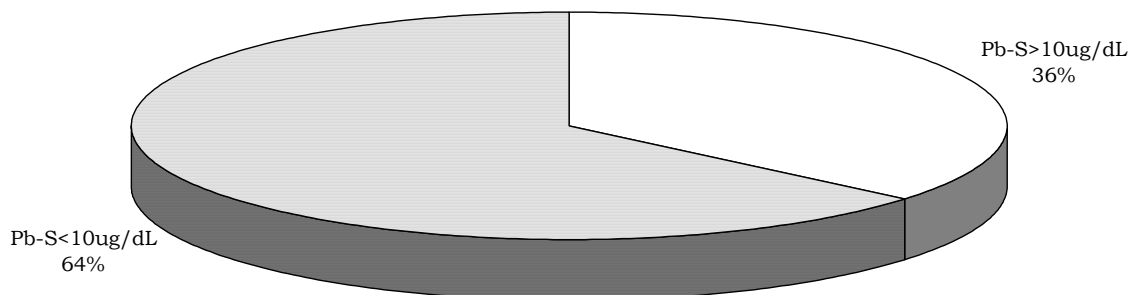


Figura 3.3.- Relación de plumbemias de niños según US. CDC (1991), provenientes de zonas no contaminadas

3.1.3.- Población de zona rural

Se estudió una población no expuesta de una zona rural, constituida por 5 niños (2 niñas y 3 varones). El promedio de edad es de 8 años (6-11)

Tabla 3.3.- Resultados de plumbemias según el sexo

Población	Pb-S ($\mu\text{g}/\text{dL}$)
Total	8.8 (7.7-10.8)
Niñas	9.3 (7.7-10.8)
Varones	8.3 (7.7-9.8)

El promedio total de estos niños es de $9.8 \pm 1.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ ($s = 1.5 \mu\text{g}/\text{dL}$). No hay incidencia en las plumbemias como consecuencia de que los padres fumen.

El 40% de los niños presenta niveles alrededor de $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ (Figura 3.4).

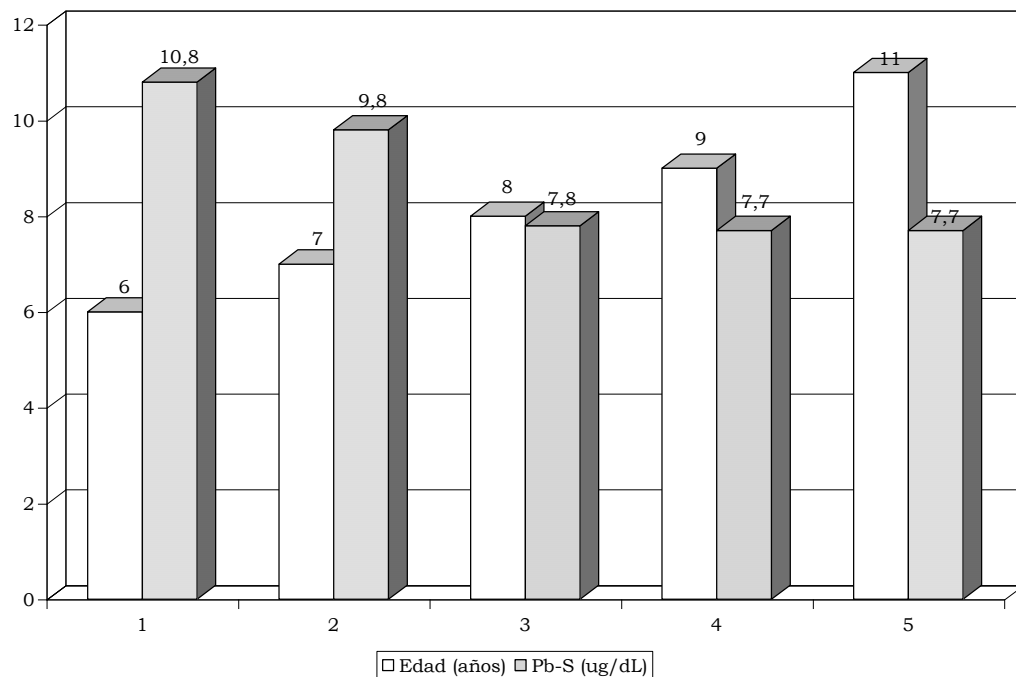


Figura 3.4.- Niños de zona rural

3.1.4.- Complejo habitacional de Malvín Norte

Se estudió la población de un complejo habitacional de Malvín Norte que se encuentra ubicado a más de 2 Km de una fundición de metales que fuera clausurada un año antes del presente estudio.

La población es de 11 niños (9 niñas y 2 varones) con un promedio de edad de 9.1 años (4-15).

Tabla 3.4.- Resultados de Plumbemias según sexo. Clasificación de los datos según el nivel de intervención médica de CDC (1991)

	Pb-S ($\mu\text{g/dL}$)	Pb-S > 10 $\mu\text{g/dL}$
Niñas (N=9)	9.7 (6.3 - 15.2)	N= 2
Varones (N=2)	9.2 (8.6 - 9.8)	N= 0
Total (N=11)	9.5 (6.3-15.2)	N= 2 (18.2%)

En base a los datos de la Tabla 3.4, no se observó diferencia significativa entre los niveles de plumbemias según el sexo. En estos niños tampoco se relacionaron los problemas de conducta y aprendizaje con los niveles de Pb-S. El promedio total de Pb-S es de $9.7 \pm 1.8 \mu\text{g/dL}$, con un ($s = 3.1 \mu\text{g/dL}$)

El 18% de los niños tiene Pb-S mayores de $10 \mu\text{g/dL}$ (Figura 3.5).

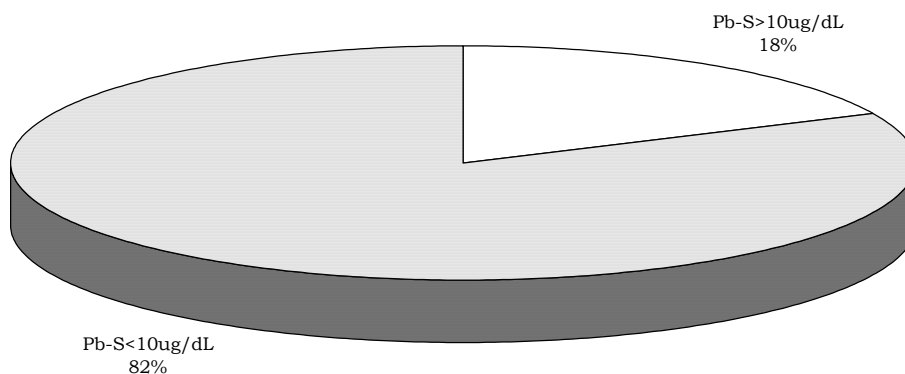


Figura 3.5.- Relación de plumbemias de niños según US. CDC (1991), provenientes de una zona supuestamente no contaminada

3.1.5.- Estudio estadístico

Se realizó el estudio de normalidad de la distribución correspondiente a los valores experimentales. Se utilizó la prueba de Shapiro - Wilks, aplicada a los logaritmos neperianos de los datos originales obteniendo una probabilidad de significación del orden de 0.14 ($p < 0.1436$). Esto significa que existe un alto grado de concordancia con la hipótesis de homogeneidad del total de las muestras y de la distribución estadística Log -Normal.

Los 112 niños estudiados, no expuestos, constituyen una población homogénea. El promedio total de la población es de $9.36 \mu\text{g/dL}$ con una desviación estándar de $2.92 \mu\text{g/dL}$.

El intervalo de confianza para la plumbemia media de los niños es de $8.48 - 9.50 \mu\text{g/dL}$, considerando una distribución Log - Normal y un nivel de confianza del 95%.

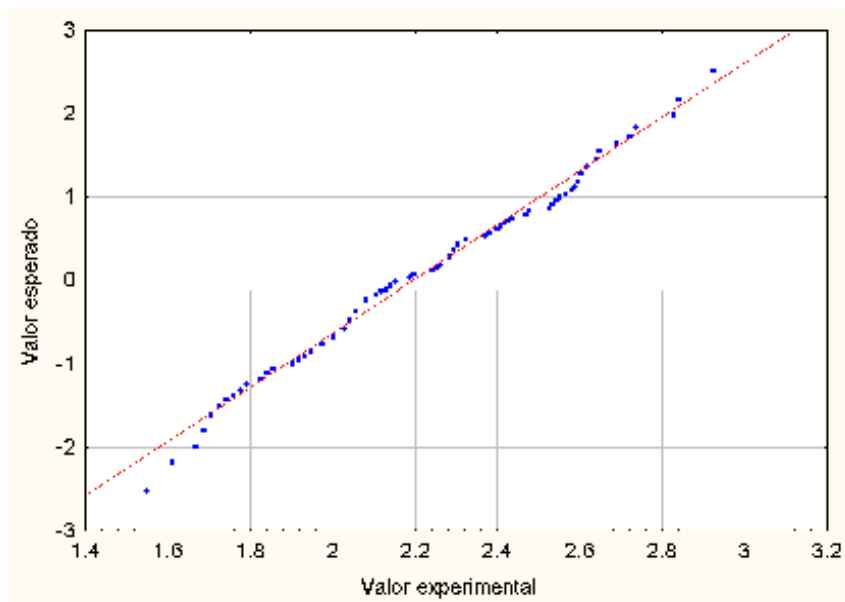


Figura 3.6.- Gráfico de distribución Log-Normal

3.2.- POBLACIONES DE NIÑOS EN ZONAS QUE PRESENTAN CONTAMINACIÓN POR PLOMO

3.2.1.- Barrio Malvín Norte (1993)

En otra zona de Malvín Norte existía el riesgo de exposición al plomo debido a dos causas: la presencia de una fundición de metales, y la contaminación proveniente de la combustión del tetraetilo de plomo adicionado a las naftas. Se estudió una población expuesta al tráfico de una arteria importante (Camino Carrasco).

En 1992 se llevaron a cabo en la Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental de la Facultad de Química, estudios de muestras de suelos de la zona, habiéndose obtenido valores elevados de plomo de hasta 3.4 g/100g en las proximidades de la fábrica (cerrada en esa época) que disminuían a medida que aumentaba la distancia a ella.

Tabla 3.5.- Niveles de Pb en suelo

Fábrica	Plomo (g/100g)
Muy próximo	3.4
A 3 Km	0.002

Tomando en forma circular un radio máximo de 1.5 kilómetros desde la fábrica mencionada anteriormente, se estudiaron 49 niños que residían en la zona y que asistían a un centro de asistencia médica privado (1993). En la Tabla 3.6 se muestran los resultados de este estudio.

Tabla 3.6.- Plumbemias de 49 niños de Montevideo de la zona Malvín Norte (promedio de edad 7 años), subdivididos de acuerdo al sexo, edad y distancia a la fábrica.

a) De acuerdo al sexo

Población	Promedio ($\mu\text{g}/100\text{mL}$)	s	Rango
Total	11.8	6.2	1-26
Varones	12.3	6.8	2-26
Niñas	11.2	5.3	1-19

b) De acuerdo a la edad.

Población	Promedio ($\mu\text{g}/100\text{mL}$)	s	Rango
0-4 años	12.3	5.5	5-25
5-9 años	12.0	7.3	1-26
10-14 años	11.0	5.7	2-21
10-14 años	11.0	5.7	2-21

c) De acuerdo a la distancia de la fábrica.

Población	Promedio ($\mu\text{g}/100\text{mL}$)	s	Rango
Zona A (0.5 km)	16.6	5.8	6-26
Zona B (0.5-1 km)	9.8	5.6	1-25
Zona C (1-1.5 km)	10.2	3.5	5-15

En los 49 niños de la población en estudio se realizaron medidas antropométricas, con resultados normales según las tablas de percentiles de NCHS (National Center for Health Statistics 1984). Sólo dos de los niños tuvieron anemia hipocrómica microcítica pero sin punteado basófilo. Ninguno de los niños presentó retraso escolar al realizar el estudio clínico de alteraciones en el aprendizaje. Algunos niños manifestaron alteraciones de carácter e irritabilidad y trastornos de atención. El 43% de los niños

presentaron dolores abdominales y cólicos recurrentes, descartando como causas de etiología giardiasis, duodenitis e infección urinaria. Desde el punto de vista neurológico uno de los niños, de 8 años, presentó convulsión en apirexia asociada a niveles elevados de plomo en sangre y bandas metafisiarias de depósito de metales pesados en huesos largos, sin antecedentes personales ni familiares que orienten a otra etiología. Otro niño, que también tuvo un episodio de convulsión similar al anterior, presentó un cuadro que fue interpretado como de epilepsia sin tomar en cuenta, en ese momento, la posible etiología plúmbica.

Tabla 3.7.- Plumbemia de 49 niños de Montevideo de la zona Malvín Norte, subdividida de acuerdo a los valores establecidos por CDC (1991) y OMS (1980)

Niveles de Pb-S ($\mu\text{g/dL}$)	N	%
Pb-S \leq 10	20	41
10 < Pb-S \leq 15	15	30
Pb-S > 15	14	29

No se encontró una correlación significativa entre las plumbemias y las edades de los niños (Figura 3.7).

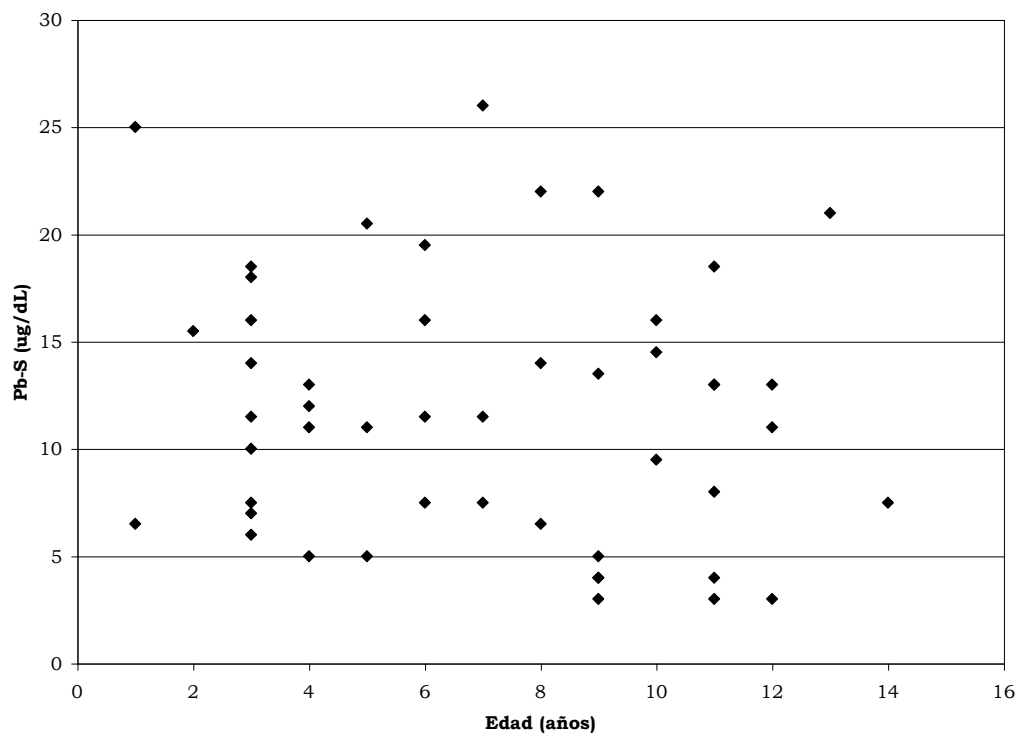


Figura 3.7.- Distribucion de Pb-S según las edades

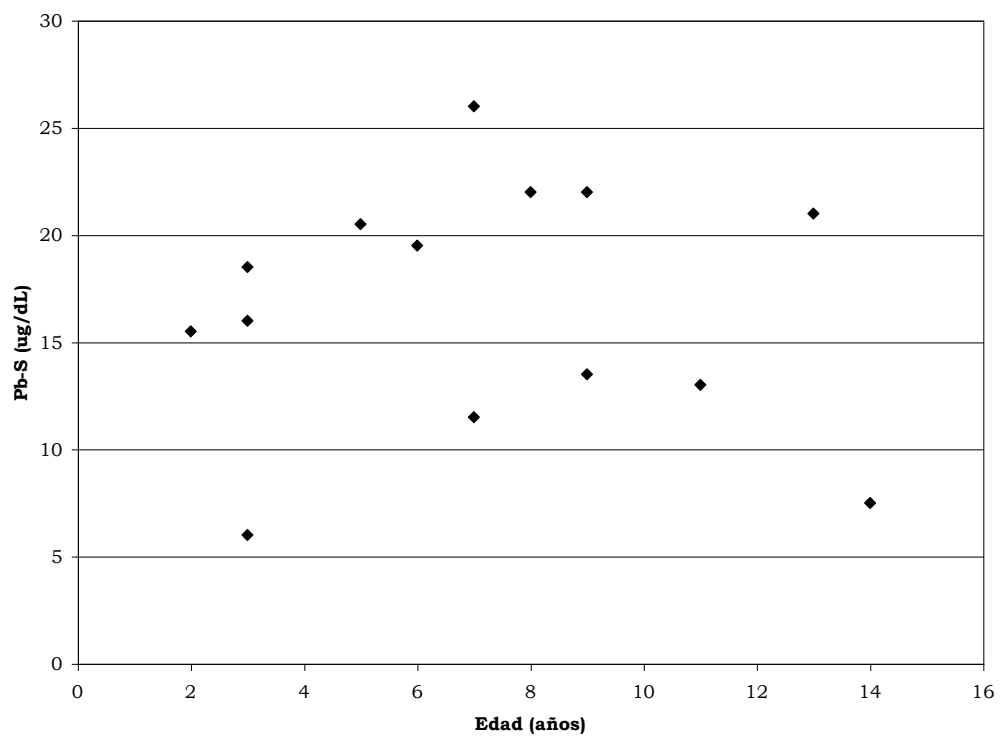


Figura 3.8.- Distribución de las Pb-S de los niños de la Zona A

Se destaca que el 85.7% (12 de 14 niños) los niños de la Zona A (a 0.5 Km de la fábrica) presentan valores de Pb-S por encima de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Nueve de estos niños (64.3% del total) superan los valores de 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$, recomendados por OMS (1980) (Figura 3.8).

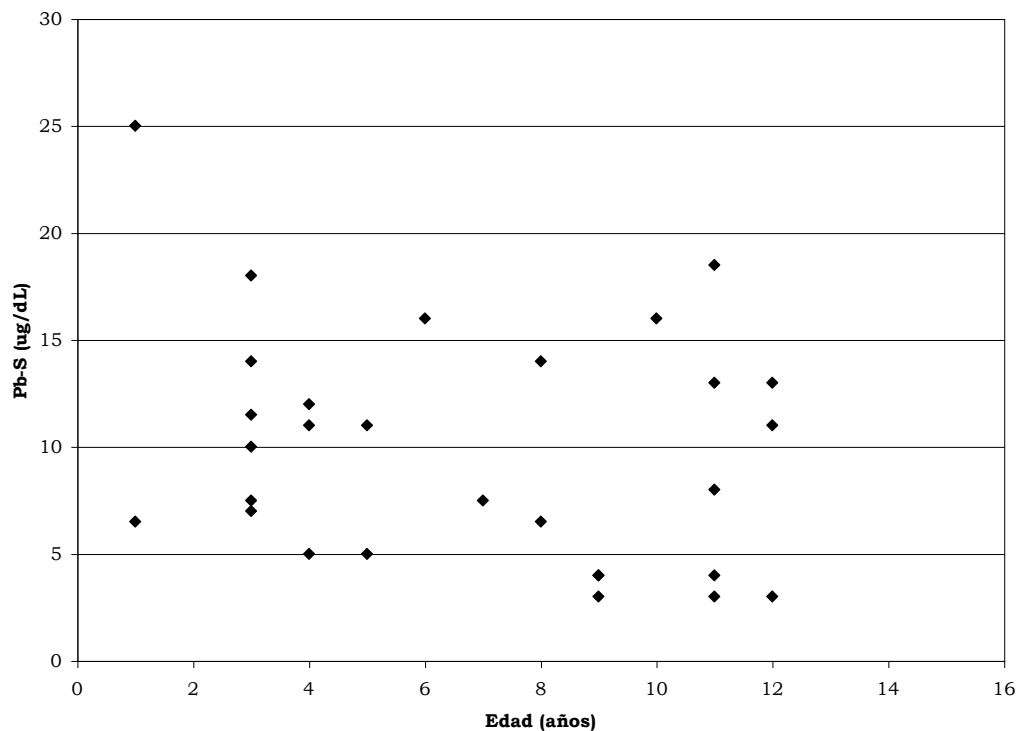


Figura 3.9.- Distribución de la Pb-S según la Zona B

En la zona B (entre 0.5 y 1 Km) el 48.3% de los niños (14 de los 29) tienen valores por encima de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Cinco niños (17.2% del total) superan los 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Figura 3.9).

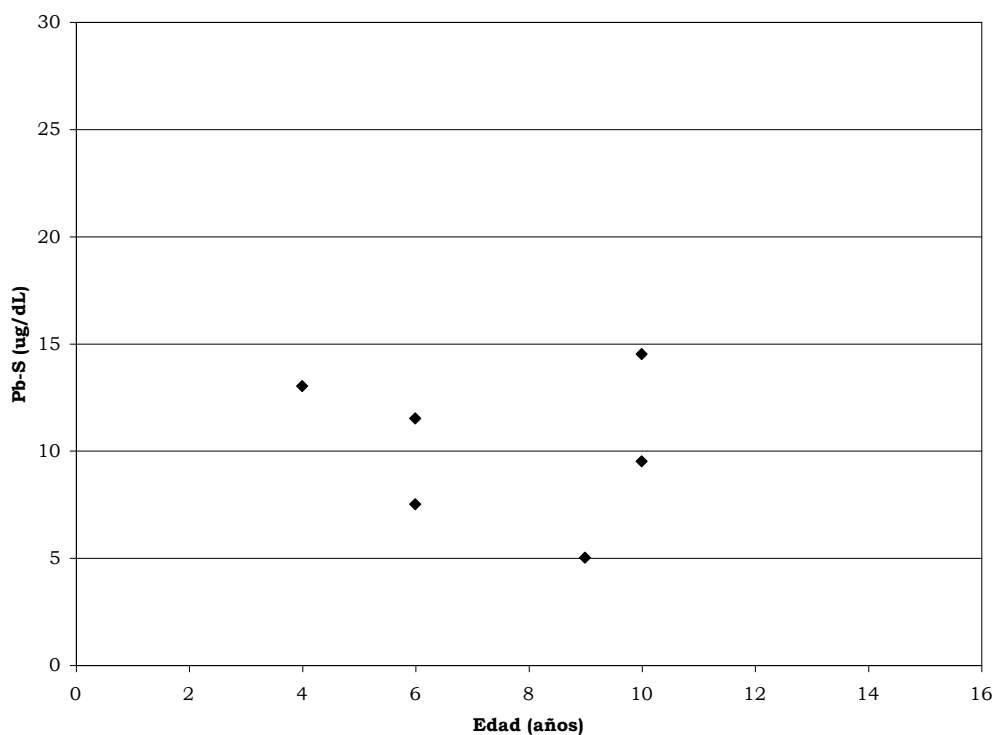


Figura 3.10.- Distribución de las Pb-S según la Zona C

En la zona C (entre 1 y 1.5 Km) el 50 % de los niños presenta los valores elevados (Figura 3.10). Es interesante observar que ninguno de los niños que vive en la zona C, la más alejada de la fábrica, tuvo valores por encima de 15 µg/dL, valor que recomienda la OMS (1980).

En la (Figura 3.11) se muestra el porcentaje de niños cuyas plumbemias superan el valor de 10 µg/dL en cada zona.

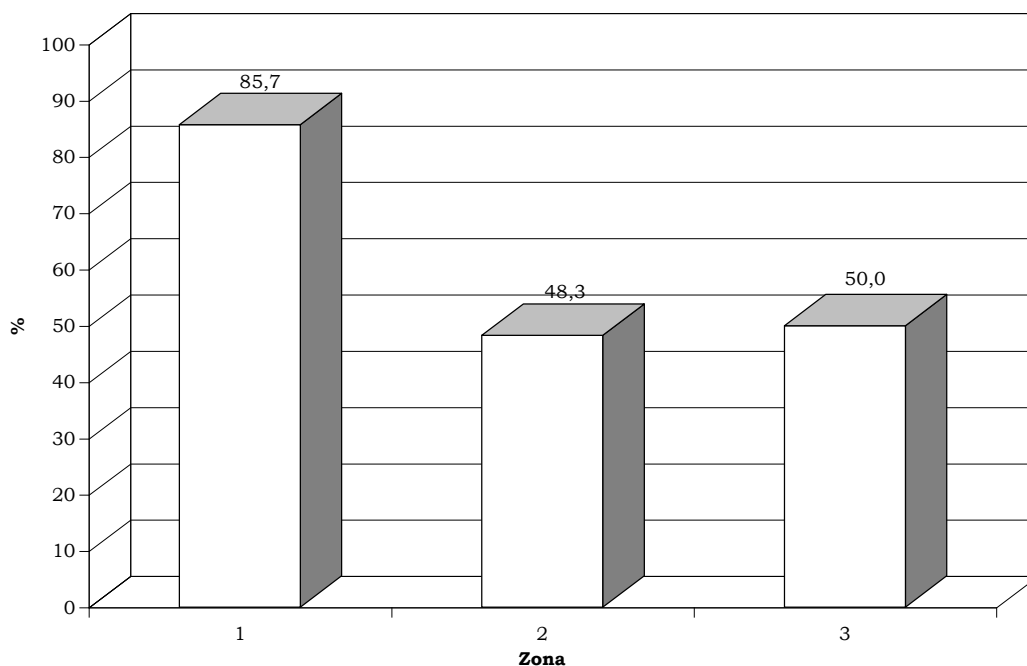


Figura 3.11.- Porcentaje de niños con Pb-S superiores a $10\mu\text{g/dL}$ en cada zona

Considerando a todos los niños se observa que casi el 60 % del total tiene valores superiores a $10\mu\text{g/dL}$ y el 29% del total supera los valores de $15\mu\text{g/dL}$ considerado el límite para la OMS (1980) (Figura 3.12).

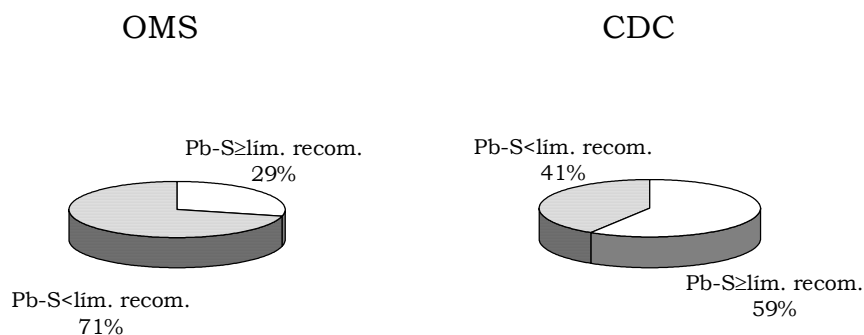


Figura 3.12.- Comparación de los datos de Pb-S en niños según clasificación OMS (1980) y CDC (1991)

En 42 de los 49 niños de Malvín Norte, se estudió un indicador de efecto biológico, determinando el ácido δ -amino levulínico en orina.

Más del 30 % de los niños presenta valores por encima de los recomendados por diversos autores (hasta 3.5mg/L)

Tabla 3.8.- Resultados de ALA-U

ALA-U	Número de niños	ALA-U promedio
> 3.5 mg/L	13	4.8mg/L
≤ 3.5 mg/L	29	2.1mg/L
Total	42	3.5 mg/L

En la población existe un aumento de ALA-U aunque no se ha podido establecer una relación con las plumbemias. Se demuestra que existe repercusión biológica.

3.2.2.- Barrio Malvín Norte (1994)

Un año después del trabajo anterior, a 3 años de haber clausurado la fábrica, se repitieron algunas plumbemias a los mismos niños de las zonas A y B.

Tabla 3.9.- Relación de datos de Pb-S entre los mismos niños entre 1993 y 1994

	N (1993)	Pb-S (µg/dL)	N (1994)	Pb-S (µg/dL)
Zona A	14	16.6	9	10.8
Zona B	29	9.8	4	9.4
Promedio		13.2		10.4

El porcentaje de niños con niveles superiores a 10 µg/dL descendió en un año del 59 al 31% (Figura 3.13)

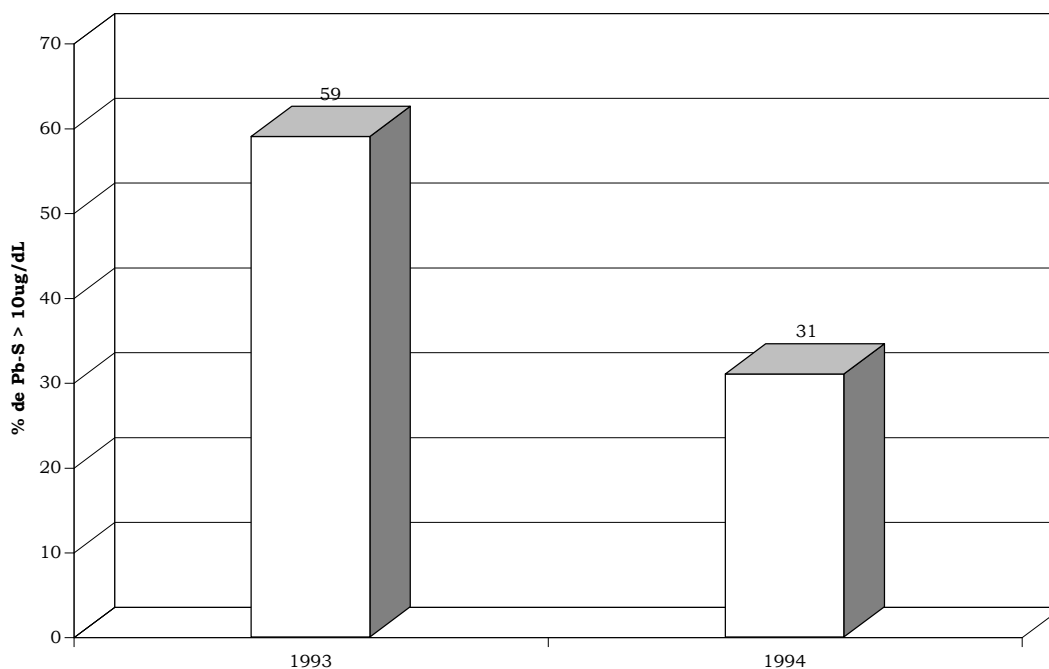


Figura 3.13.- Relación de plumbemias en 1993 y 1994

3.2.3.- Núcleo familiar

Se estudiaron cuatro hermanos que vivían en una casa donde el padre realizaba la recuperación de baterías y fundición de metales desde hacía seis años.

Tabla 3.10.- Estudios realizados en los cuatro niños de un núcleo familiar

Edad (años)	Pb-S (µg/dL)	ALA-U (mg/L)	Hemograma (Metab. hierro)	Función renal (ex. Orina)	RX (huesos largos)
4	38.5	4.0	Normal	Normal	Normal
7	41.6	9.0	Normal	Normal	Normal
11	32.0	4.6	Normal	Normal	Normal
13	28.1	4.6	Normal	Normal	Normal

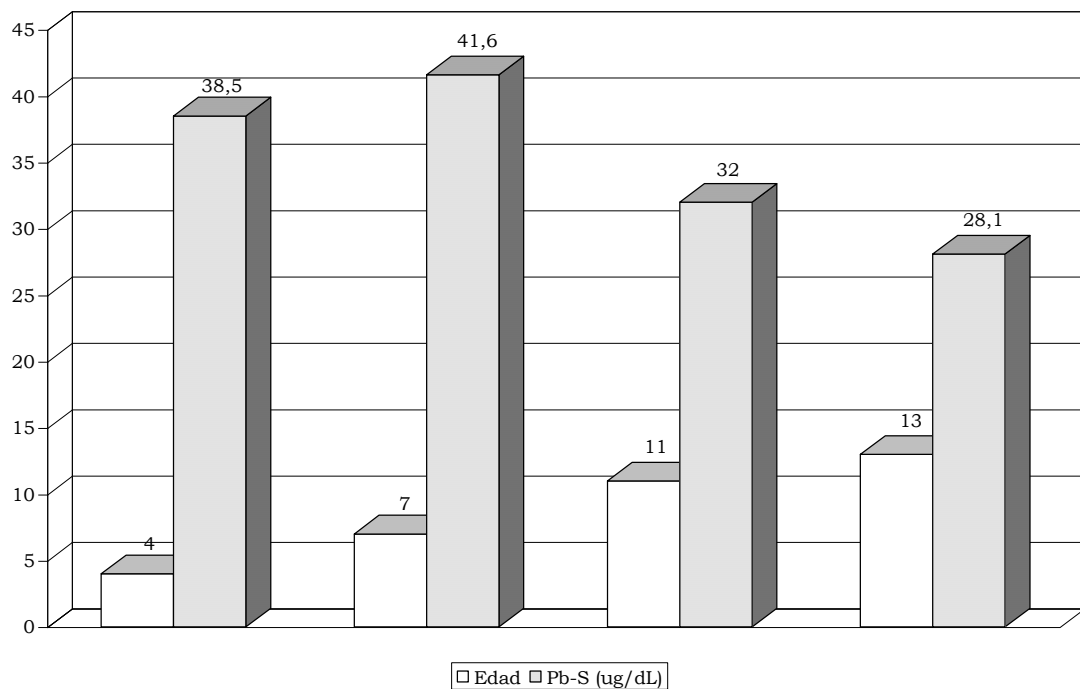


Figura 3.14.- Plumbemias según la edad

Los niños más pequeños presentaban valores de Pb-S mayores.

En dos años, con muchas precauciones en los hábitos de comportamiento y un cambio total de actividad por parte del padre, se logró bajar los valores de plumbemias en un 45 % aproximadamente.

Tabla 3.11.- Resultados de Pb-S de los niños estudiados en 1996 y 1998

	Edad (años)	Pb-S ($\mu\text{g/dL}$) 1996	Edad (años)	Pb-S ($\mu\text{g/dL}$) 1998
1	4	38.5	6	22.2
2	7	41.6	9	24.5
3	11	32	13	16.7
4	13	28.1	15	15.1

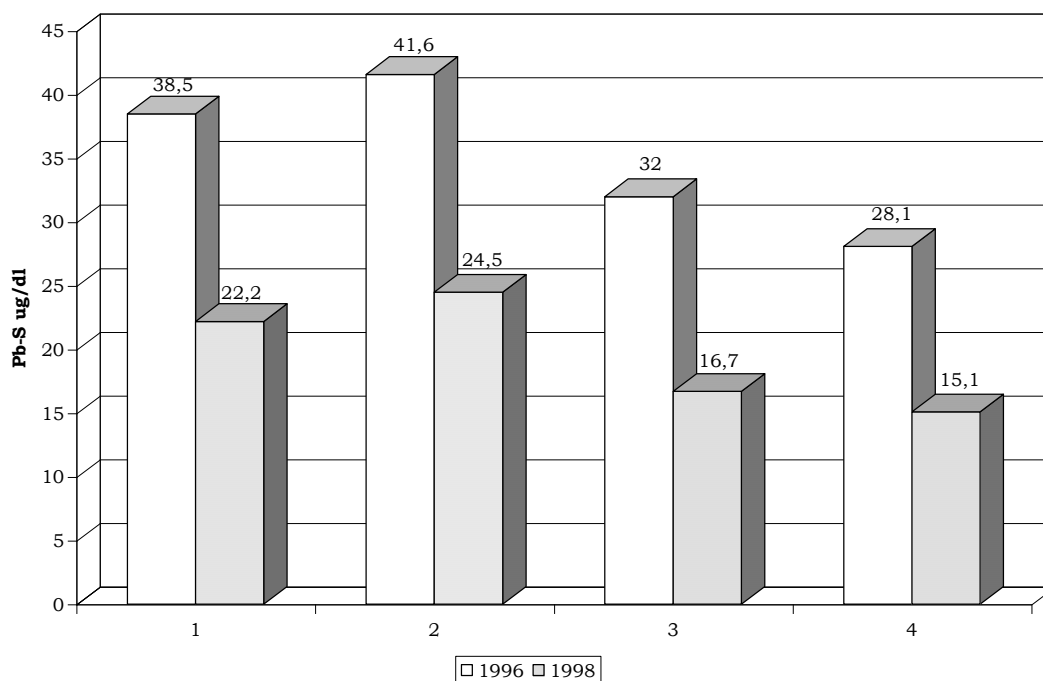


Figura 3.15.- Relación de plumbemias en 1996 y 1998

Se obtuvieron datos del ácido δ -amino levulínico en orina, encontrando que en uno de los casos, donde el valor era muy elevado, coincidía con las manifestaciones clínicas.

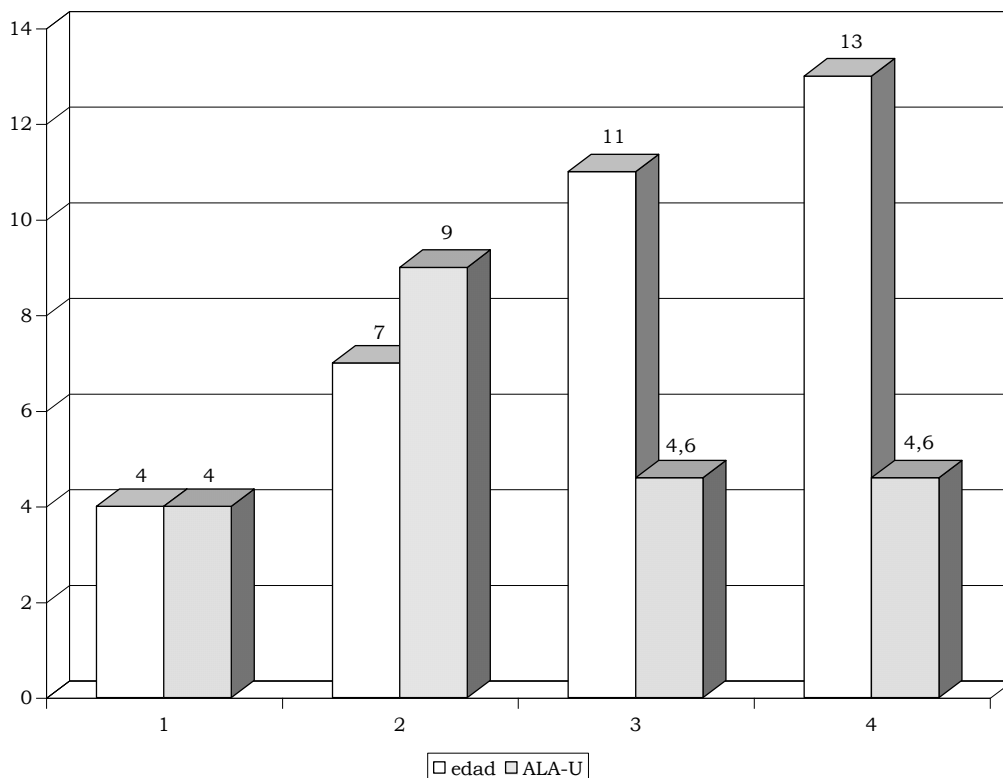


Figura 3.16.- Distribución de edad y ALA-U para cada niño

No se encontró correlación significativa entre los valores de ALA-U y la edad.

También se estudió presencia de metales en la tierra del jardín y en una de las ventanas, encontrando valores de plomo muy elevados, 8.6g/100g y 4.1g/100g, respectivamente.

Se estudió la carga corporal de plomo de los 4 niños (Markowitz & Rosen 1991), cuyos resultados se muestran en la Tabla 3.12

Tabla 3.12.- Resultados del estudio de la carga corporal de plomo en el organismo a través de la determinación de plomo en orina

Edad	Relación de excreción
4 años	0.3
7 años	0.6
11 años	0.7
13 años	0.5

$$\text{Relación de excreción} = \frac{\text{Pb excretado en microgramos}}{\text{CaNa}_2\text{EDTA en miligramos}}$$

Los tratamientos con quelantes tienen muchos efectos secundarios a nivel renal y hepático, por lo que el médico decidió no realizar el tratamiento en estos niños, teniendo en cuenta además el bajo nivel sociocultural y la dificultad de hacer un seguimiento de su salud.

4.- DISCUSIÓN

El monitoreo biológico de plomo en el organismo es un indicador integral de todas las fuentes de exposición. Los medios fisiológicos más comúnmente usados para el monitoreo de plomo son la sangre entera, los dientes, orina, pelo y en algunos casos los huesos. La determinación de plomo en sangre es el indicador más ampliamente utilizado para evaluar la exposición a este metal.

El indicador de efecto más utilizado es el ácido δ -aminolevulínico que se ve aumentado por inhibición de la enzima δ -ALA deshidratasa. Se recomienda su utilización para individuos expuestos pero no para individuos no expuestos, ya que existe controversia con respecto a la definición del nivel de ALA-U que se asocia con los efectos tóxicos tempranos. En los casos en que se realizó la determinación de ALA-U en este trabajo, se demostró que realmente existía correlación con la exposición al plomo. En el estudio del núcleo familiar, el dato de ALA-U confirma lo anteriormente dicho.

4.1.- METODOLOGÍAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACION DE PLOMO

La evaluación de la exposición al plomo se realiza de dos formas generales: monitoreando el ambiente y realizando un monitoreo biológico.

El monitoreo ambiental consiste en medir cuantitativamente los niveles de plomo en los medios que pueden servir de rutas de entrada para los humanos: aire, comida, agua, suelo/polvo, pinturas, etc. Estas medidas sirven para evaluar e identificar las principales fuentes de exposición. El monitoreo biológico estudia

los valores de plomo en medios biológicos, la carga corporal de plomo y la carga toxicológicamente activa .

Hay otros métodos de monitoreo: se puede realizar un monitoreo ambiental directamente en la fuente de emisión, así como en el caso del monitoreo biológico, se puede buscar un indicador biológico que indique un efecto del contaminante en el organismo como por ejemplo el ácido deltaaminolevulínico en orina.

La metodología analítica que se utiliza para estudiar el plomo es muy amplia. Los métodos de referencia para el estudio del plomo en medios biológicos incluyen la espectroscopía de absorción atómica (EAA) (Hessel 1968; Delves 1970, Hinderberger *et al.*1981, Mañay N. (1991)) y voltametría anódica (ASV) (Matson & Roe 1966; US EPA 1986). Un método de referencia es el acoplamiento de plasma inducido asociado a espectrometría de masa (ICP-MS) (Hinners *et al.*, 1987; Park *et al.*, 1987; Delves & Campbell 1988; Bergdahl 1997)

Los métodos para el agua, materia particulada, polvo, suelo incluyen además de la EAA y la ASV, otros métodos como la fluorescencia de rayos X (XRF) (Skogerboe *et al.* 1977; US EPA 1986) y el acoplamiento de plasma inducido asociado a espectrofotometría atómica (IPC-AES) (Jones & Boyer 1978; USEPA 1986).

En este trabajo el método de elección para los análisis biológicos ha sido la espectrofotometría de absorción atómica.

Los datos de plomo en aire y suelo se han realizado utilizando el mismo método (EAA) (Mañay 1991) y además por fluorescencia de rayos X (XRF) (Kann *et al.* 1993).

4.2.- POBLACIÓN GENERAL DE NIÑOS

4.2.1.- En el mundo

El historiador Gilfillan (1965) atribuyó la caída del Imperio Romano a una infertilidad masiva de la clase gobernante causada por una intoxicación crónica por plomo, debida a consumo de vinos almacenados en vasijas de este metal; esto provocó, además, daño neuroconductual y sicosis en dicho grupo humano.

Desde 1890 se han reportado diversos trabajos en **Australia** documentando nefropatías tardías crónicas en niños como consecuencia de la exposición ambiental al plomo (Turner 1892, 1897; Nye 1929; Henderson 1954).

Existe una gran cantidad de trabajos en Australia que muestran la diferencia de niveles de plomo en sangre según la edad, observándose que en los niños más pequeños los valores son un poco mayores (Baghurst *et al.*, 1992).

En 1960 se reconoció en **Estados Unidos** la intoxicación por plomo como un problema de salud pública (Griggs *et al.*, 1964; Greengard 1966), pero recién en 1966, en Chicago, se realizó el primer programa de "screening" para esta enfermedad (Blanksma *et al.*, 1969). Dicho programa fue aplicado en Baltimore, New York y Filadelfia (Lin-Fu 1972). Lo que hoy es el Departamento de Salud y Servicios Humanos, publicó "Lead Poisoning in Children", llamando la atención sobre la intoxicación por plomo como una enfermedad prevenible que puede causar retardo mental, problemas neurológicos y la muerte (Lin-Fu 1967).

Lin-Fu (1972) publica un artículo que deja en evidencia que otras publicaciones tenían ciertos conceptos equivocados y muestra que el plomo puede causar daño en el hombre sin mostrar evidencia

clínica de toxicidad y que los niños pueden presentar daño en el SNC en ausencia de signos y síntomas que lo demuestren.

Needleman *et al.* (1979) demostraron que el plomo de la dentina puede ser un marcador de exposiciones pasadas y encontraron que el índice de coeficiente intelectual era más bajo en los niños que tenían más plomo en la dentina, aunque ninguno presentaba síntomas clínicos. Más adelante, dichos autores encontraron que el comportamiento inadaptado en las clases también estaba relacionado con niveles de plomo elevados. La exposición al plomo a bajas concentraciones, por debajo de aquellas que producen síntomas severos como para ser diagnosticados clínicamente, aparece asociada con déficits neurosicológicos, los cuales parecen interferir con el comportamiento de los niños en clase.

En USA, el 17% de los niños en edad preescolar tienen valores de plomo en sangre por encima de 15.0 µg de plomo por 100 mL de sangre (US. ATSDR 1988).

En **Japón** (1923) Hirai reporta que la intoxicación por plomo es la causa de un tipo de meningitis que causó el 14.6 % de las muertes en un hospital de Tokio entre 1919 y 1924. En 1925 se presentan 33 publicaciones de casos de meningitis en sanatorios u hospitales, en el encuentro de la Sociedad de Pediatría de Japón.

También se reportaron casos de intoxicaciones por plomo provenientes de cosméticos y artículos de limpieza en **USA, Francia, Alemania y países musulmanes** (Keating 1891; Holt 1923; Byers 1959; Shaltout *et al.*, 1981).

En **Bélgica**, a partir de 1987, las denuncias de intoxicaciones causadas por las pinturas, han sido cada vez más comunes (Limbos *et al.*, 1987).

En **Escocia** se describieron intoxicaciones causadas por el plomo de las cañerías o tanques en las zonas rurales (Beattie *et al.*, 1972).

En **Dinamarca** se observaron valores bajos de Pb-S en niños de 7-8 años presentando un promedio en diferentes poblaciones entre 4.1 y 6.2 $\mu\text{g/dL}$ (Lyngbye *et al.*, 1990).

En **Suecia** en un grupo de niños de 7 - 8 años provenientes de zonas rurales y urbanas del sur se encontró un promedio menor aun que en Dinamarca (3.3 $\mu\text{g/dL}$) (Schutz *et al.*, 1989). Se observó que hasta los 8 - 9 años no existían diferencias entre las plumbemias entre uno y otro sexo y que a partir de esa edad, la plumbemia de las niñas va disminuyendo gradualmente en relación a la de los varones (Schutz *et al.*, 1984). En otros estudios, se encontró una relación entre el plomo en sangre y la pérdida de la audición.

En **Alemania** se vio que las niñas presentaban valores significativamente menores que los varones en un grupo de edades de 7 - 11 años. En 1986 se realizó un estudio con niños de 6 y 7 años de diferentes áreas obteniendo promedios geométricos entre 5.5 y 7.4 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ (Brockhaus *et al.*, 1988).

Se ha observado una importante disminución de los niveles de plomo en sangre en algunas poblaciones como el Noroeste de **Alemania**, el Sur de **Suecia**, Christchurch en **Nueva Zelanda**, debido fundamentalmente a la disminución del plomo en las naftas y a los controles de otras fuentes de emisión (Hinton *et al.*, 1989).

Entre los siglos XVI y XVII, en muchos países de **Europa y América**, se destacaron los cólicos saturninos como consecuencia de comidas y bebidas contaminadas (Eisenger 1982; Nriagu 1983). A fines del siglo XIX, el agua contaminada por las cañerías de plomo o por el almacenamiento en recipientes de plomo y la

comida contaminada por plomo aparecían como la principal causa de exposición no ocupacional a este metal (Keating 1891).

4.2.2.- En Latinoamérica

En **Venezuela** se reportó un nivel de plomo en sangre de 0.87 $\mu\text{g}/\text{dL}$, entre indígenas que vivían en su ambiente natural, en la boca del río Orinoco (Hecker *et al.*, 1974).

En 1998, se realizó en Valencia (Venezuela) un estudio comparativo entre dos poblaciones de niños, una con educación especial para niños con problemas y otra con educación normal. El 72.2 % de los niños con "problemas" presentaron plumbemias por encima de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y el 50 % de estos niños por encima de 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (promedio 16.9). En otro grupo (sin problemas) se determinó un promedio de 11.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ con un rango de valores de 2 - 19 (Rojas *et al.*, 1999).

4.2.3.- En Uruguay

Nuestro país, así como el resto de América Latina, prácticamente no presenta datos de plomo en sangre de la población infantil en general. Los datos con los que se cuenta son los realizados en la Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental de la Facultad de Química, descritos anteriormente. (Coppes & Cousillas 2001, submitted).

En total se estudiaron 112 niños no expuestos, con un promedio de edad de 7.5 años.

El promedio de plumbemias en la población infantil estudiada del Uruguay es de 9.36 $\mu\text{g}/\text{dL}$, con un intervalo de confianza de 8.48 - 9.50 $\mu\text{g}/\text{dL}$, considerando una población Log-Normal y un nivel de confianza de 95%.

Este promedio de Pb-S de los niños es definitivamente mayor que los que se han reportado en los países escandinavos. Para la franja etaria de 7-8 años, el promedio de Pb-S en Dinamarca es alrededor de 5.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Se estableció lo mismo con respecto a otros países europeos como Alemania, donde el promedio de plumbemias de niños entre 6 y 7 años es alrededor de 6.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Se supone que la diferencia puede deberse a la disminución y/o supresión del plomo en las naftas y a los controles de otras fuentes de emisión que se realizan en estos países.

Sin embargo, los niveles de Pb-S en Uruguay son menores que los que se reportan en algunos países latinoamericanos como México, donde el promedio es de 19.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para niños de alrededor de 8 años.

No se ha encontrado correlación significativa entre las plumbemias y el sexo en los diferentes estudios uruguayos. El promedio de edad estudiado es de 7.5 años y se ha descrito, en Suecia, que a partir de los 8 o 9 años las niñas presentan gradualmente valores un poco más bajos que los varones. El hábito de fumar de los padres también favorece el ingreso de plomo por parte de los niños, pero en nuestros estudios no se ha encontrado una correlación significativa con respecto a este tema. Tampoco se ha encontrado una correlación significativa entre las plumbemias y la circulación vehicular de la zona.

4.3.- POBLACIÓN DE NIÑOS EXPUESTOS

4.3.1.- En el mundo

Ruddock (1924) observó que los niños "viven" en un mundo de plomo, ya que existe plomo en todo lo que está a su alcance: paredes pintadas, barandas, juguetes, receptáculos de plomo para

comidas y agua, cosméticos con plomo, alimentos en general con polvos a base de plomo, etc.

Muchas investigaciones en **Suecia**, han demostrado que el ingreso de plomo al organismo está aumentado especialmente en los niños que viven en áreas contaminadas por emisiones industriales o por combustión de los motores a nafta (Schutz *et al.*, 1984; 1989).

En **USA**, el nivel de plomo ambiental debido a la nafta ha decaído. Sin embargo, la exposición al plomo debida a las pinturas de las casas continúa siendo un problema, ya que los niños pueden ingerir polvo o parte de la pared pintada (hábito de pica) (Stark *et al.*, 1982; Wilson *et al.*, 1986, US. ATSDR 1988). En 1988 la Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR) estimó que entre 42 y 47 millones de casas están pintadas con pintura que contiene plomo y entre 12 y 13.6 millones de niños menores de 7 años están expuestos al plomo por esta fuente. A pesar de todas las medidas, aún en 1991 las pinturas a base de plomo seguían siendo, en USA, consideradas como la fuente de exposición más importante para los niños (US. CDC 1991).

Diversos estudios en Nueva Inglaterra demuestran la exposición al plomo de los hijos de trabajadores que transportaban a sus casas polvo con plomo en la ropa, manos, cabello y exponían a sus hijos al metal (en sus armarios y materiales escolares) (Baker *et al.*, 1977).

Algunos investigadores de **Dinamarca y Australia**, han observado un aumento en los niveles de plomo sanguíneos en los niños que conviven con padres fumadores (Lyngbye *et al.*, 1990; Baghurst *et al.*, 1992).

En **China** se descubrieron manifestaciones tóxicas por el uso de un remedio casero (conteniendo plomo) para bajar la fiebre en un refugio de niños (Coulehan *et al.*, 1983).

4.3.2.- En Latinoamérica

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó en 1990 un estudio de la polución del aire en **América Latina**. Los científicos encontraron que los contaminantes más importantes en América Latina y el Caribe son: dióxido de azufre, material particulado, oxidantes fotoquímicos, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y plomo. Las ciudades más afectadas, que presentan niveles de contaminación por encima de los límites que establece la OMS, son San Pablo (Brasil), Santiago (Chile) y el área metropolitana de la ciudad de México (México). Los autores estiman que alrededor de 81 millones o sea 26.5 % de la población urbana de América Latina está expuesta a estos contaminantes por encima de los niveles permitidos. Se estima que este número corresponde a **30 millones** de niños entre 0 y 14 años.

Un estudio en **México**, describe un promedio de Pb-S de 16.6 µg/dL entre niños de 4 a 6 años que viven en una zona metalúrgica (Yañez 1997). En niños entre 7 y 9 años que concurren a la escuela pública en una zona con alta circulación automotriz, el promedio de los valores de plomo en sangre fue de 19.4 µg/100mL (Wilson *et al.*, 1986).

Un estudio con 200 niños menores de 5 años que viven en la ciudad de México dio como resultado que el 44 % de los menores de 18 meses presentaban valores de Pb-S mayores de 10 µg/dL. Las principales fuentes de contaminación son las naftas y los utensilios que se usan para cocinar (vidriados) (Romieu *et al.*, 1995).

Desde la antigüedad se ha utilizado el plomo en medicamentos caseros, y aún hoy se siguen utilizando con fines terapéuticos, sobre todo en países en vías de desarrollo: tónicos para bebés, afrodisíacos, hierbas chinas curativas, aceites, comida a base de

huesos, etc. (Nriagu 1983, Lin Fu 1985) En **México** se continúa usando un remedio casero para el “empacho”.

En **Ecuador** los niveles de plumbemias en niños pertenecientes a familias que usaban el plomo de descarte de las baterías, variaban de 10 a 110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Vather *et al.*, 1997).

En **Perú** se describen plumbemias de 9.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para niños menores de 6 meses, de 19.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para niños de 7 a 12 meses y de 28.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para grupos de 13 a 24 meses, en un barrio marginal de Callao, de extrema pobreza, circundado por una zona industrial importante, y geográficamente cercano a los depósitos portuarios de minerales (López 1997).

En la ciudad de La Oroya (**Perú**), se estudiaron mujeres embarazadas y sus niños menores de 3 años. El nivel de plomo en sangre en las madres es de 39.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y en sus niños de 41.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Se relacionaron los resultados con sintomatologías asociadas (Heredia 2000).

En las ciudades de Lima y El Callao, **Perú**, se realizó un estudio obteniendo datos de los niveles de plomo en una población infantil de 2510 niños de 6 meses a 9 años de edad. El promedio total fue de 9.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ pero las zonas se diferenciaban claramente presentando diferentes valores entre los niños. En uno de los centros el promedio de Pb-S entre los niños fue de 25.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Hernández-Ávila *et al.*, 1999).

En **Colombia** se realizó un relevamiento de plumbemias en trabajadores expuestos al plomo junto a sus familias, encontrando que el 33% de los niños presentaron cuadros convulsivos con un promedio de Pb-S de 52.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Benavides 1998).

En Bahía, **Brasil**, se estudiaron los niños que vivían en los alrededores de una fundición de plomo, encontrando un promedio de plumbemias de 36.7 µg/dL (Silvany-Neto *et al.*, 1989).

En el norte de **Chile** (Arica y Antofagasta), se encontró que un número considerable de niños presentan niveles superiores a 20 µg/dL y algunos con niveles alrededor de 40 µg/dL. La contaminación de los suelos se debe tanto a los acopios de minerales en estas ciudades, como a vertederos de residuos tóxicos provenientes del extranjero (Tchernitchin 1998).

4.3.3.- En Uruguay

La mayoría de los países latinoamericanos, incluido Uruguay, han realizado estudios fundamentalmente en aquellos niños que puedan tener alguna forma exposición al plomo favoreciendo su ingreso por cualquiera de las vías posibles (Coppes & Cousillas 2001, submitted)

Todos los niños estudiados que viven en zonas contaminadas presentan niveles de plumbemias elevados.

Nuestro país no difiere mucho de otros de Latinoamérica. Evidentemente la exposición al plomo es importante en zonas cercanas a fábricas, fundiciones u otras empresas que contaminan la zona con plomo (aire, suelo, agua).

Estudios similares a los que se hicieron en Uruguay, por ejemplo en Brasil, Chile, Ecuador, Perú, Colombia, aportan datos de Pb-S en niños con valores alarmantes, y se confirma que a medida que nos alejamos de las industrias los valores disminuyen considerablemente.

En estos países en vías de desarrollo, es difícil demostrar todos los trastornos que puede ocasionar la exposición al plomo ya que las poblaciones estudiadas pueden ser poco numerosas, y los

trastornos se pueden confundir con otros problemas socioculturales y económicos.

4.4.- EXPOSICIÓN AL PLOMO EN NIÑOS. CONSECUENCIAS EN EL ADULTO.

Históricamente, la intoxicación por plomo se reconoció en adultos a través de cólicos y parálisis periférica nerviosa.

La intoxicación en niños se describió por primera vez en Australia ("Historical Account" 1922) y fue reconocida como una enfermedad severa con síntomas de cólicos, parálisis nerviosa periférica y convulsiones. En 1933 se consideraba que la encefalopatía era la manifestación común de la intoxicación por plomo. Este concepto se mantuvo hasta 1960 cuando, en un programa de "screening", se encontró que la mayoría de los niños estudiados tenían niveles de Pb-S mayores de 40 µg/dL (considerado como el límite) y no presentaban síntomas.

Needleman *et al.* (1990) realizaron durante 11 años un seguimiento de niños con problemas menores de comportamiento asociados a una baja exposición al plomo en la primera infancia. Se reportó que esos niños presentaron problemas en la lectura y un alto riesgo de abandonar los estudios. Los niños afectados tenían poca atención en clase, aumento del ausentismo, pobre coordinación mano - ojo, y otros déficits que afectarían en su vida futura. Se sabe que el desarrollo intelectual se ve afectado, aun a bajas exposiciones al plomo.

Algunos estudios revelan la correlación de Pb-S en mujeres embarazadas con partos prematuros y bebés de bajo peso, así como enlentecimiento del desarrollo de los bebés (Bellinger *et al.*, 1987; Dietrich *et al.*, 1987; Mc Michael *et al.*, 1988).

En otros estudios, se encontró una relación entre el plomo en sangre y la pérdida de la audición (Schwartz & Otto 1987; 1991). Además de estos hallazgos clínicos, se reportaron los siguientes efectos tóxicos subclínicos: inhibición de enzimas, (Hernberg & Nikkanen 1970; Piomalli 1980; Angle *et al.*, 1982), disturbios en el metabolismo de la vitamina D (Rosen *et al.*, 1980), reducción de la velocidad de la conducción nerviosa periférica (Landrigan *et al.*, 1976) y cambios electroencefalográficos (Otto *et al.*, 1982).

También se han reportado daños renales a bajas concentraciones de plomo (Bernard *et al.*, 1995; Roels *et al.*, 1999).

Los daños psiconeurológicos asociados a niveles bajos de exposición al plomo son relativamente menores en comparación con los retardos mentales y parálisis asociadas con intoxicaciones severas con plomo. A pesar de ésto, dichos efectos menores son irreversibles.

La EPA muestra registros de que el plomo afecta a niños de todas las razas, clases socioeconómicas y barrios, pero aquellos que viven en casas humildes tienen mayor riesgo debido a la exposición a pinturas (National Academy of Sciences 1980, US. ATSDR 1988). No obstante la intoxicación por plomo es más común entre los niños negros, los pobres y los provenientes de zonas urbanas.

La principal vía de entrada es la digestiva y las fuentes son diversas (polvo, tierra durante los juegos) ("National Academy of Sciences" 1980, US. ATSDR 1988)

Numerosas sustancias químicas (como el plomo) que acceden al organismo durante la vida fetal tardía o durante los primeros años de la vida postnatal producen efectos que consisten en cambios en la diferenciación de algunos tipos celulares que se encuentran en períodos críticos de su desarrollo, que son irreversibles y pueden detectarse en períodos tardíos de la vida. Este fenómeno descrito

por Csaba & Nagy (1976), se ha denominado "*imprinting*", no existiendo una traducción al idioma español para este término.

En Chile, Tchernitchin *et al.* (1998;1999) y Tchernitchin & Tchernitchin (1992), basados en trabajos húngaros (Csaba & Nagy 1976, Dobozy *et al.*, 1980,), presentan una hipótesis que atribuye el origen de numerosas enfermedades que afectan a los adultos, a la exposición prenatal o postnatal temprana a diversos agentes inductores de *imprinting*, principalmente a contaminantes ambientales. Estos contaminantes incluyen, entre otros, plaguicidas, metales pesados, compuestos que presenten actividad hormonal, aditivos de los alimentos y algunos componentes naturales que se encuentran en ciertos alimentos. Muchas veces la exposición aguda o crónica a diversos contaminantes ambientales, aun a concentraciones bajas, causa efectos adversos que se presentan de manera diferida, años después de producirse la exposición. Algunos de estos efectos se manifiestan en la descendencia de los sujetos expuestos.

Como se ha mencionado anteriormente, existe una correlación entre los niveles de plomo y conductas inadecuadas, específicamente delictivas. Si esto explicara, en parte, el aumento del flagelo de la criminalidad y de la violencia en las grandes urbes, teóricamente dicho efecto podría controlarse evitando la contaminación con plomo, y así contribuir a disminuir este grave problema de nuestra sociedad. De esta forma es posible plantear la posibilidad de que la hiperactividad causada por plomo en los niños, es un fenómeno neuroconductual que a la larga predispone para el desarrollo de conductas antisociales (Nervin 2000).

Por lo expuesto anteriormente se observa que los niños de hoy, futuros adultos trabajadores, pueden tener una disminución general de sus aptitudes por una exposición ambiental al plomo,

con las consecuencias que esto implica. Si esto se mantiene de generación en generación, y recordando la caída del Imperio Romano, la humanidad estará en graves problemas.

No se deberían restringir los estudios sólo a niños que presentan cuadros clínicos, sino incluir a todos los niños y en especial los que viven en zonas de riesgo que la mayoría de las veces no presentan ninguna sintomatología.

Las intoxicaciones por plomo aún se consideran uno de los problemas de salud que se pueden prevenir, pero lamentablemente prevalecen, afectando a millones de niños. Por ello y debido a que en Uruguay la incidencia de plomo en la población se ha tornado cada vez más una problemática social de gran envergadura, se hace imprescindible un programa que apunte a la educación como una forma de prevención para evitar mayores riesgos (Coppes *et al.* 2000, submitted)

4.5.- PREVENCIÓN. ASPECTOS LEGALES Y ECONÓMICOS DE LA CONTAMINACIÓN POR PLOMO.

La intoxicación por plomo es una enfermedad que ha sido cuidadosamente estudiada y documentada por siglos, pero la historia moderna es un triste relato acerca de conocimientos que en forma inexcusable ignora los descubrimientos. Sin embargo, el ciclo forzado de la naturaleza se hace visible al surgir incidentes en humanos, particularmente en los más afectados, en fetos y en niños, lo que conlleva a un redescubrimiento de esos conocimientos (Lin- Fu 1992, Tong & Von Schirnding 2000).

Sabiendo que las mujeres que trabajan en industrias que utilizan plomo tienen problemas de infertilidad, de partos prematuros, abortos, se debería asumir que el problema de exposición en el útero, se solucionaría evitando que las mujeres trabajen en este

tipo de industria. Sin embargo, a lo largo de los años se siguen describiendo problemas en fetos y en niños en sus primeros años de vida por exposición al plomo. Se observan efectos en el feto con madres que presentan niveles de plomo en sangre entre 10 o 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ o menores (Needleman 1985; Bellinger *et al.*, 1987; Fulton *et al.*, 1987; McMichael *et al.*, 1988, Markowitz 2000).

La prevención de exposición al plomo implica la formación de un equipo multidisciplinario que estudie las fuentes de contaminación posibles en todo el país, que impulse la educación pública sobre la toxicidad del plomo y su prevención. Las fuentes una vez identificadas, se deben evaluar y controlar. En estos estudios se debe comprometer el gobierno a través de sus organismos oficiales. Estados Unidos ha tenido 2 logros importantes en los últimos 20 años: al disminuir: 1) el plomo de las naftas y 2) el contenido de plomo en los alimentos enlatados. La EPA ha disminuido el nivel de plomo aceptado en el agua potable (WHO 1993;1995)

El Departamento de Pediatría del Colegio Médico de Georgia ha demostrado que en su comunidad es preferible realizar un "screening" orientado en lugar de uno universal (Benjamin & Platt 1999).

El "screening" en perros es una propuesta como evidencia temprana de exposición al plomo (Mañay *et al.* 1995) y el estudio de plumbemias en niños como rutina, se debería realizar en forma continua, hasta que el medio ambiente sea apto para la población humana (Cousillas *et al.*1996).

En Uruguay no hay una legislación específica con respecto a la contaminación por plomo, no hay control expreso de industrias grandes o pequeñas o clandestinas que manipulen este metal.

A pesar de esto, la población en general, está tomando conciencia del problema, aunque lamentablemente, como consecuencia de problemas, que muchas veces implican a niños.

El primer antecedente legal de nuestro país se establece en un barrio de Montevideo, en que por quejas de los vecinos, en 1991, la Intendencia Municipal de Montevideo (IMM) junto con médicos y expertos suecos, realizan un relevamiento de la zona tomando muestras de sangre en niños y adultos que viven en las proximidades de una fundición de metales. Durante muchos años los vecinos de la zona mostraron preocupación por la fábrica fundamentalmente por los humos y partículas que emitía al medio ambiente. La primera denuncia fue en el año 1961. Los resultados de las plumbemias fueron muy elevados (promedio de 18.4 ug/dL (8.0 - 51.8 ug/dL)) y si bien a consecuencia de las denuncias la fábrica durante años fue clausurada y rehabilitada, en 1992, aparentemente se desmanteló en forma definitiva (Metales pesados en Montevideo 1991; Asamblea Permanente contra contaminación por Plomo. Malvín Norte. Informe 1992).

Detrás de esta misma fábrica vivía una familia con dos niños varones, que consultó por problemas de salud, en distintas ocasiones en un Centro Asistencial Privado de la zona. Después de muchos análisis, los pediatras en conocimiento de la contaminación del barrio le indican el análisis de plumbemia a los dos niños. Los valores fueron muy elevados. Uno de estos niños que en ese momento tenía 8 años, presentaba un valor de Pb-S de 26 µg/dL y había tenido una convulsión en apirexia y bandas metafisiarias de depósito de metales pesados en huesos largos, sin antecedentes personales ni familiares que orienten a otra etiología. En 1992 la familia comienza una demanda a la empresa (ya clausurada en ese momento) y por primera vez en Uruguay el juez dicta a favor de la familia y establece una indemnización.

Otro antecedente es el de otra familia que con sólo 6 meses de habitar una casa, los niveles de plomo en sangre, de la pareja y de sus dos hijos fueron elevados provocando un gran perjuicio a la familia. La casa quedaba al lado de una fábrica de baterías. Se tomaron muestras de tierra del jardín, del fondo y del techo de la casa obteniendo niveles de plomo del orden de los g/kg de tierra. Los análisis se realizaron por fluorescencia de rayos X. La familia se vuelve a mudar y realiza una demanda a la fábrica y al dueño de la casa.

Actualmente Montevideo (2001) se ve conmocionado por otro barrio en que los niños presentan valores elevados. En forma conjunta la Intendencia Municipal de Montevideo (IMM), Ministerio de Salud Pública (MSP), Dirección Nacional de Medio Ambiente (DINAMA) y otras instituciones del gobierno, con el apoyo de la Universidad (Facultad de Química y Facultad de Medicina) están buscando una solución a este problema.

Es momento de actuar como en otros países y promover una legislación adecuada en función de mejorar el ambiente y evitar las graves consecuencias de la contaminación.

5.- CONCLUSIONES

Uruguay, y en particular la ciudad de Montevideo, tiene industrias que emiten plomo ubicadas en zonas residenciales, utiliza plomo en sus naftas y mantiene cañerías de plomo para el agua potable.

Muchos estudios realizados reportan la significativa correlación negativa entre el desarrollo mental de los niños y la exposición ambiental al plomo.

Se han reportado problemas de desarrollo mental aun a valores muy bajos de Pb-S. También se observan problemas auditivos, daño renal y otros trastornos en niños que presentan plumbemias algo elevadas.

Los niveles de plomo en sangre de niños uruguayos no expuestos son relativamente elevados comparados con los de niños europeos.

Aproximadamente el 30 % de los niños estudiados, supuestamente no expuestos, presentan valores de Pb-S por encima del nivel de intervención médica adoptado por el US. CDC en 1991 (10 µg/dL).

Se puede concluir que la población de niños del Uruguay tiene un nivel basal de plomo en sangre de 9.3 µg/dL (3.4 - 18.6 µg/dL), debido a la contaminación ambiental.

Al igual que otros países latinoamericanos, la población que vive alrededor de las fábricas se ve expuesta a concentraciones ambientales de plomo importantes, pudiendo llevar a aquellas personas más sensibles (niños) a tener no sólo intoxicaciones crónicas, sino también de tipo agudo.

El desarrollo de métodos para la detección precoz de daño por plomo es de gran importancia, puesto que el deterioro a la inteligencia, la infertilidad, la drogadicción y las conductas delictivas causados por plomo, son previsibles y evitables.

Uruguay debe tomar medidas de prevención para favorecer el desarrollo normal de su población infantil. Esto puede realizarse a través de programas que contengan estudios sistemáticos del desarrollo infantil, así como análisis de rutina de Pb-S, dentro de los exámenes clínicos básicos. Se deben tomar medidas que reduzcan la contaminación ambiental y, por consiguiente, la exposición de la población.

Es posible prever que la toma de medidas que lleven a disminuir los efectos de los contaminantes ambientales que afectan la salud humana, y en especial sus efectos diferidos, determinará una notable mejoría de las condiciones de salud de los habitantes de nuestro país.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- ACGIH (1999) TLVs and BEIs. Based on the Documentations for Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents. Biological Exposure Indices.
- Al-Saleh I.A.S. (1994) The Biochemical and Clinical Consequences of Lead Poisoning. *Med. Res. Rev.* **14(4)**: 415.
- Angle C.R., McIntire M.S., Swanson M.S., *et al.*, (1982) Erythrocyte nucleotides in children - increased blood lead and cytidine triphosphate. *Pediatr. Res.* **16**: 331.
- Asamblea Permanente contra contaminación por Plomo. Malvín Norte. Informe. (1992) Contaminación por plomo - Cronología. Informe presentado por la Asamblea Permanente contra la contaminación con Plomo a la Intendencia Municipal de Montevideo.
- Ascione I. (2000) *Intoxicación crónica por plomo en pediatría*. Monografía de Posgrado. Escuela de graduados, Clínica pediátrica C, Prof. Dr. L. Peluffo. Uruguay.
- Abu J.C., Fairhall L.T., Minot A.S. &Reznikoff P. (1925) Lead poisoning. *Medicine.* **4**: 1
- Baer R.D., de Alba J.G., Cueto L.M., *et al.* (1987) Lead as a Mexican folk remedy: implications for the United States. In: *Proc. Natl. Conference Childhood Lead Poisoning: Current Perspectives*, Indianapolis, Indiana, National Center for Education in Maternal Child Health, Washington, D.C.
- Baghurst P. A., Tong S-L., Mc Michael S. J., Robertson E. F., Wigg N. R. & Vimpari G. V (1992) Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children

- in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas. *Arch Environ. Health*. **47**: 203.
- Baker E., Folland D., Taylor T. (1977) Lead-poisoning in children of lead workers: home contamination with industrial dust. *N. Engl. J. Med.* **296**: 260.
- Beattie A.D., Dagg J.G., Goldberg A., *et al.* (1972) Lead-poisoning in rural Scotland. *Brit. Med. J.* **2**: 488.
- Behrman, R. E. (1992) *Textbook of Pediatrics*. 14 ed. p. 1788.
- Bellinger D. & Needleman H. (1985) Prenatal and early postnatal exposure to lead: developmental effects, correlates and implications. *Int. J. Mental Health* **14**: 78.
- Bellinger D., Leviton A., Waternaux C., *et al.* (1987) Longitudinal analysis of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N. Engl. J. Med.* **316**: 1037.
- Benavides, D. (1998) Prevalencia de niveles de plomo en sangre en trabajadores y sus familias en pequeñas empresas que lo utilizan en su proceso productivo; en el municipio de Palmira-Valle Colombia. Tesis de doctorado. Universidad del Valle. Santiago de Cali. Colombia.
- Benjamin J.T. & Platt C. (1999) Is universal "screening" for lead in children indicated? An analysis of lead results in Augusta, Georgia in 1997. *J Med Assoc Ga.* **88(4)**: 24.
- Bergdahl I.A. (1997) Lead in blood. ICP-MS studies of lead in plasma, blood and erythrocyte proteins. Tesis de doctorado. Department of Occupational and Environmental Medicine. Institute of Laboratory Medicine. Lund University. Lund. Sweden.

- Bernard A.M., Vyskocil A., Roels H., Kriz J., Kodl M. & Lauwerys R. (1995) Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ. Res.* **68**: 91.
- Bismuth Ch & Baud, F. J. (1987) *Toxicologie Clinique*. Flammarion Médecine Sciences
- Blanksma L.A., Sachs H.K., Murray E.F. *et al.* (1969) Incidence of high blood-lead levels in Chicago children. *Pediatrics* **44**: 661.
- Brockhaus A., Collet W., Dolgner R., Engelke R., Ewers U., Freier I., Jermann E., Kramer U., Manojlovic N., Turfeld M., & Winneke G. (1988) Exposure of lead and cadmium of children living in different areas of North-West Germany: results of biological monitoring studies 1982-1986. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **60**: 211.
- Byers R.K. & Lord E.E. (1943) Late effects of lead-poisoning on mental development *Am. J. Dis. Child.* **66**: 471.
- Byers R.K. (1959) Lead-poisoning. Review of the literature and report of 45 cases. *Pediatrics* **23**: 583.
- Carreón Valencia T., López Carrillo L. & Romieu I. (1995) *Manual de Procedimiento en la Toma de Muestras Biológicas y Ambientales para Determinar Niveles de Plomo*. OPS - OMS. México.
- Cerda M. & Paris E. (1991) Intoxicaciones más frecuentes. *Meneghello Pediatría* 4ta Ed. **2**: 1723.
- Chisolm J.J. Jr. & Harris H.E. (1956) The exposure of children to lead. *Pediatrics* **18**: 943.
- Clark K.G.A. (1972) Lead-glazed earthenware. *Lancet* **2**: 662.
- Cliff I., Davidson & Michael Rabinowitz (1991). Lead in the environment: from sources to human receptors, in *Human Lead Exposure*. CRC Press **4**: 65

- Coppes Z. (1999) Cancer incidence in Uruguay. The relevance of changing food habits for cancer prevention. *Int. J. Med. Biol. Environ.* **27** (1): p 71.
- Coppes Z. & Cousillas A. (2001) Lead exposure in latinoamerican children and comparison to the world wide situation. An update. *Int. J. Toxicol.* (submitted).
- Coppes Z., Cousillas A. and De vecchi S. (2000) Avoiding lead contamination in children. An educational approach. *Int.J.Toxicology* (submitted)
- Coulehan J.L., Hirsch W., Brillman J., *et al.* (1983) Gasoline sniffing and lead toxicity in Navajo adolescents. *Pediatrics* **73**: 113.
- Cousillas A., Mañay N., Pereira L. & Rampoldi O. (1998) Relevamiento de plumbemias en un complejo habitacional de Montevideo (Uruguay). *Acta Farmaceutica Bonaerense* **17(4)**: 291.
- Cousillas A.; Mañay N.; Pereira L. *et al.* (1996) Determinación del Grado de Impregnación Plúmbica en Niños de un Barrio de Montevideo. (Malvín Norte). *Acta Farm. Bonaerense* **15(4)**: 215.
- Csaba, G. & Nagy, S.U. (1976) Plasticity of hormone receptors and possibility of their deformation in neonatal age. *Experientia* **32**: 651.
- Delves H.T. & Campbell M.J. (1988) Measurement of total lead concentrations and isotope ratios in whole blood by use in inductively couple plasma source mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* **3**:343.
- Delves H.T. (1970) A microsampling method for the rapid determination of lead in blood by atomic absorption spectrophotometry. *Analyst.* **95**:431.

- Dietrich K.N., Kraft K.M., Bornschein R.L., *et al.* (1987) Low level fetal exposure effects on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* **80**: 721.
- Dobozy O., Csaba G., Hetényi G., Shahin M. (1985) Investigation of gonadotropin thyrotropin overlapping and hormonal imprinting in the rat testis. *Acta Physiol Hung* **66**: 169.
- Dolcourt J.L., Hamrick H.J., O'Tuamo L.A., *et al.* (1978) Increased lead burden in children of battery workers: asymptomatic exposure resulting from contaminated work clothing. *Pediatrics* **62**: 563.
- Donaldson S., Wesley M., De Wys W. (1981) A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *Am. J. Dis. Child.* **135**: 1107.
- Duel W. (1978) Burning colored newsprint in fireplace or grill can be a health hazard. *JAMA* **23**: 144.
- Eisenger J. (1982) Lead and wine, Eberhard Gackel and tha Colica Pictonum. *Med. Hist.* **26**: 279.
- Elias R.W. (1985) Lead exposure in the human environment. In: *Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects*, (Mahaffet, K.R. Ed.) Elsevier, New York.
- Ellenhorn M.J & Barceloux D.G. (1988) Medical toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. *Science publisher B.V.Elsevier*.**4**: cáp.37, p 1030.
- Freeman (1969) Chronic lead poisoning in children: a review of 90 children diagnosed in Sydney, 1948-1967, *Australasian Pediatric. J.* **5**: 145.
- Fulton M., Raab G., Thomson G., *et al.* (1987) Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* **1**: 1221.

- Fulton M., Thomson G., Hunter R., Raab G., Laxen D. & Hepburn W. (1987) Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1221.
- Gibson J.L. (1904) A plea for painted railings and painted walls of rooms as the source of lead poisoning among Queensland children *Australasian Med. Gaz.* **23**: 149.
- Gibson J.L., Love W., Hardie D., Bancroft P., Turner A.J. (1892) Notes on lead poisoning as observed among children in Brisbane. *Proc. Intercolonial Med. Congr. Of Australasia.* p. 76
- Gilfillan S.C. (1965) Lead-poisoning and the fall of Rome. *J. Occupat. Med.* **7**: 53.
- Greengard J. (1966) Lead-poisoning in childhood: signs, symptoms, current therapy, clinical expressions *Clin. Pediatr.* **5**: 267.
- Griggs R.C. Sunshine I. Newill V.A. *et al* (1964) Environmental factors in childhood lead-poisoning *JAMA* **187**: 703.
- Hamilton A. & Hardy H. (1934) *Industrial Toxicology*. Baul B. Hoeber. New York.
- Hankin L., Heichel G.H. & Botsford R.A. (1973) Lead-poisoning from colored printing ink: a risk for magazine chewers. *Clin. Pediatr.* **12**: 645.
- Hecker L., Allen h.E., Dinman D.D. (1974) Heavy metal levels in acculturated and unacculturated populations. *Arch. Environ. Health* **29**: 181.
- Henderson, D.A. (1954) A follow-up of cases of plumbism in children. *Australasian Ann. Med.* **2**: 219.
- Heredia R. (2000), comunicación personal.
- Hernández-Avila M., Espinoza Laín R. & Carbajal L. (1999) Estudio de Plomo en Sangre en Población seleccionada de Lima y el

- Callao (Junio 1998 - Marzo 1999). Activity Report N° 72. Environmental Health Project. 4p.
- Hernberg S., Nikkanen G. (1970) Enzyme inhibition by lead under national urban conditions. *Lancet* **1**: 63.
- Hessel D.W., (1968) A simple and rapid quantitative determination of lead in blood. *At. Absorpt. Newsl.* **7**: 55
- Hildebrand D.C., Der R., Griffin W.T. & Fahim M.S. (1973) Effect of lead acetate on reproduction. *Amer J Obstet Gynecol* **115**: 1058.
- Hinderberger E.J., Kaiser M.L. & Koirttyohann S.R. (1981) Furnace atomic absorption analysis of biological samples using the L'vov platform and matrix modification. *At. Spectrosc.* **2**:1.
- Hinners T.A., Van Loon J.C., Arrowsmith P. & French J.B. (1987) Sample analysis using plasma source spectrometry with electrothermal sample introduction. *Anal. Chem.* **59**: 2191.
- Hinton D., Coope P., Malpress W. A. & Janus E. D. (1989) Trends in blood lead levels in Christchurch (NZ) and environs 1978-1985. *J. Epidemiol. Commun Health* **44**: 391.
- Hirai I. (1923) Chronic lead-poisoning as a cause of the so-called meningitis *J. Pediatr. (Tokyo)* **290**: 960.
- Hirai I. (1925) The so-called meningitis. *J. Pediatr. (Tokyo)* **304**: 1334.
- Historical account of occurrence and causation of lead poisoning among Queensland children (1922) *Med. J. Aust.* **148**: 148.
- Holt L.E. (1923) Lead-poisoning in infancy. *Am. J. Dis. Child.* **25**: 299.
- Jaffe N. (1985) Nutrición y neoplasia infantil. Tratado de nutrición en Pediatría. *Suskind R.M. ed.* Barcelona Salvat **39**: 519

- Jones J.W. & Boyer K. W. (1978) Analysis of foods and related materials using inductively couple plasma. In: Applications of inductively couple plasmas to emission spectroscopy: 1977 Eastern Analytical Symposium, Barnes R.M. Ed. *Franklin Institute Press*. Philadelphia, PA. P 83.
- Kann M., Dastugue G., Molina S., Ofsievich O., Odino R. & Mañay N. (1993) Determinación de la contaminación por metales en suelo por espectroscopía de fluorescencia de Rayos X. *I Congreso de la FeFaS y II Congreso de Ciencias Farmacéuticas del Cono Sur*. Montevideo. Uruguay.
- Kaul B. (1999) Lead exposure an iron deficiency among Jammu and New Delhi children. *Indian J. Pediatr.* **66(1)**:27.
- Kaye S. Reznikoff P. (1947) A comparative study of the lead content of street dirts in New York City in 1924 and 1934. *J. Indust. Hygiene Toxicol.* **29**: 178.
- Keating J.M. (1891) *Cyclopedia of the Diseases of Children*. (J.B. Lippincott Ed.) Philadelphia.
- Kimbrough R., Le Vois M. & Webb D. R. (1994) Tratamiento de los niños con niveles de plomo en sangre discretamente aumentados. *Pediatrics* **37**: 2.
- Kitchen I. & Kelly M. (1993) Effect of perinatal lead treatment on morphine dependence in the adult rat. *Neurotoxicology* **14**: 125.
- Klein M., Namer R., Harper E., et al. (1970) Earthenware container as a source of fatal lead-poisoning. *N. Engl. J. Med.* **283**: 669.
- Kobus C., Cuevas C., Coñoman H. & Paris E. (1991) Intoxicación por plomo. *Pediatría al Día.* **7(1)**: 148.

- Laborde A. (1992) Toxicología de los Metales. *Patología Toxicológica*. 1ª. Ed. Oficina del Libro. p. 240.
- Lacy R. & Winternitz W. (1984) Moonshine consumption in west Alabama. *Ala. J. Med. Sci.* **21**: 364.
- Lamm S.H. & Rosen J.F. (1974) Lead contamination in milk fed to infants, 1972 - 1973. *Pediatrics* **53**: 137.
- Landrigan P.J., Baker E.L., Feldman R.G., *et al.* (1976) Increased lead absorption with anemia and slower nerve conduction in children near a lead smelter. *J. Pediatr.* **89**: 904.
- Lauwerys R. (1994) Toxicología industrial e intoxicaciones profesionales. Masson, S.A.
- Levitt C., Godes J., Eberhardt T.M., *et al.* (1984) Sources of lead poisoning. *JAMA* **25**: 3127.
- Limbos L., Sand A. & Clara R. (1987) Childhood plumbism due to lead paint in Belgium. *Eur. J. Pediatr.* **146**: 537.
- Lin-Fu J.S. (1967) Lead poisoning in Children U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Children's Bureau, Washington, D.C.
- Lin-Fu J.S. (1972) Undue absorption of lead among children - a new look at an old problem. *N. Engl. J. Med.* **286(13)**: 702.
- Lin-Fu J.S. (1973) Vulnerability of children to lead exposure and toxicity. *N. Engl. J. Med.* **289**: 1229.
- Lin-Fu J.S. (1979) Lead exposure among children - a reassessment (editorial) *N. Engl. J. Med.*, **300**: 731.
- Lin-Fu J.S. (1980) Lead poisoning and undue lead exposure in children: history and current status, in *Low Level Lead Exposure: the Clinical Implication of Current Research*, Needleman H.L., Ed., Raven Press, New York.

- Lin-Fu J.S. (1981) The lead-base paint poisoning prevention act (P.L. 91-695): ten years later. *Childhood Lead Poisoning Prevention and Control, a Public Health Approach to an Environmental Disease*. (Cherry F.F. Ed.) Louisiana Department of Health and Human Resources.
- Lin-Fu J.S. (1982) The evolution of childhood lead poisoning as a public health problem, in *Lead Absorption in Children, Management, Clinical and Environmental Aspectos*. (Chisolm J.J. Jr. And O'Hara P.M. Eds.) Urban and Schwarzenburg, Baltimore.
- Lin-Fu J.S. (1985) Historical perspective on health effects of lead, in *Dietary and Environmental Lead: Human Health Effects*, Mahaffey K.R., Ed., Elsevier, New York.
- Lin-Fu J.S. (1987) Childhood lead poisoning in the United States: a national perspective. In: *Proc. Natl. Conf. Childhood Lead Poisoning: Current Perspectives*. Indianapolis, Indiana, National Center for Education in Maternal and Child Health, Washington, D.C.
- Lin-Fu J.S. (1992) Modern History of lead poisoning: A century of discovery and rediscovery. In: *Human Lead Exposure (Needleman H.L.ed.)* CRCPress.p 23
- Loghman A. M. (1998) Aminoaciduria and Plycosuria following severe childhood lead poisoning. *Pediatr. Nephrol.* **12(3)**: 218.
- López J. (1997) Intoxicación por plomo en niños de 6 años en un asentamiento humano del Callao. *Anales de la Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.* **61(1)**: p 37.
- Lynngbye T., Jorgensen P. J., Grandjean P. & Hanses O. N(1990) Validity and interpretation of blood lead levels: a study of Danish school children. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **50**: 441.

- Mahaffey K.R., Annest J.L., Roberts J., *et al.* (1982) National estimates of blood lead levels: United States, 1976-1980. *N. Engl. J. Med.* **307**: 573.
- Mañay N. (1991). Análisis de plomo en sangre por espectrofotometría de absorción atómica. Límites de detección. Trabajo de concurso de oposición y méritos para la obtención del cargo de Profesor Adjunto.
- Mañay N., Cousillas A., Pereira L. & Rampoldi O. (1995) Monitoreo de plomo en perros como indicadores biológicos de exposición de contaminación ambiental: estudio preliminar. *IX Congreso Latinoamericano de Toxicología. ALATOX*. Montevideo, Uruguay.
- Mañay N., Morus L., Orosa., Cousillas. & Heller T. (1987) Concentraciones de plomo en sangre en poblaciones uruguayas. *Primer Congreso de Toxicología de Países en Desarrollo*. Buenos Aires. Argentina.
- Mañay N., Orosa E., Heller T., Pereira L., Cousillas A. & Rampoldi O. (1993) Niveles de plumbemia en trabajadores expuestos al plomo en Uruguay y su relación con el tipo de actividad. *Acta Farm. Bonaerense* **12 (3)**: 145.
- Mañay N., Pereira L. & Cousillas A. (1999) Lead contamination in Uruguay. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **159**: 25
- Markowitz M. (2000) Lead poisoning: a disease for the next millennium. *Curr. Prol. Pediatr.* **30(3)**: 62.
- Markowitz M.E. & Bijur P.E. (1996) Moderate Lead poisoning: trends in blood lead levels in unchelated children. *Environ. Health Perspect.* **104(9)**: 968.
- Markowitz M.E. & Rosen J.F. (1991) Need for the lead mobilization test in children with lead poisoning. *J. Pediatr.* **119**: 305.

- Matson W.R. & Roe D.K. (1966) Trace metal analysis of natural media by anodic stripping voltammetry. *Anal. Instrum.* **4**: 19.
- McKhann C.F. (1933) Lead poisoning in children *JAMA* **101**: 1131.
- McMichael A.J., Baghurst P.A., Wigg N.R., *et al.* (1988) Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's ability at the age of four years. *N. Engl. J. Med.* **319**: 468.
- Mena M.A., Arriaza C.A. & Tchernitchin A.N. (1992) Early postnatal androgenization imprints selective changes in the action of estrogen in the rat uterus. *Biol Reprod* **46**: 1080.
- Metales pesados en Montevideo (1991) Estudio de la exposición y sus efectos. Estudio piloto del proyecto Intendencia Municipal de Montevideo. Brev. 1991-07-22.
- Miller C. (1982) The pottery and plumbism puzzle. *Med. J. Aust.* **2**: 442.
- Mitchell D.G. & Aldous K.M. (1979) Lead content of foodstuffs. *Environ. Health Perspect. Exp.* **7**: 59.
- Mofenson H., Caraccio T. & Graef J. (1993) Chronic Lead Poisoning in Children. *Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy*. 14th. Ed.54: 757.
- Moore M. R., Goldberg A., Pocock S. J., Meredith A., Stewart I. M., MacAnespie H., Lees R. & Low A. (1982) Some studies of maternal and infant lead exposure in Glasgow. *Scot. Med. J.* **27**: 113.
- Muñoz H., Y. Romieu, E. Palazuelos, T. Mancilla, F. Gonzalez & M. Hernandez (1993). Blood Lead level and neurobehavioral development among children living in Mexico City. *Arch. Environ. Health.* **48**: 132.

- Mushak P. (1989) Biological monitoring of lead in children in Lead exposure and Child development: an international assessment. Smith, Grant, Sors. *Eds Kluwer Press Netherlands*. p129.
- Nadig R. (1994) *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Fifty ed. **73**: 1029.
- National Academy of Sciences (1980) *Lead in the Human Environment*, Washington, D.C..
- National Center for Health Statistics (1984) Blood lead levels for persons ages 6 months - 74 years: United States, 1976-1980, *DHHS Publication No. (PHS) 84-1683*, Ser. 11, No. 223, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- Needleman H.L. & Gatsonis E.A. (1990) Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA* **263**: 673.
- Needleman H.L. & Landrigan P.J. (1981) The health effects of low level exposure to lead. *Ann. Rev. Public Health* **2**: 277.
- Needleman H.L. (1991) *Human Lead Exposure*. CRC Press. p. 46.
- Needleman H.L., Gunnoe C.E., Leviton A., *et al.* (1979) Deficits in psychologic and classrooms performance of children with elevated blood lead levels. *N. Engl. J. Med.* **300**: 689.
- Needleman H.L., Riess J.A., Tobin M.J., Biesecker G.E., Greenhouse J.B. (1996) Bone lead levels and delinquent behavior. *J Amer Med Assn* **275**: 363.
- Needleman H.L., Schell A., Bellinger D., *et al.* (1990) The long-term effects of exposure to low doses of lead in children: an 11-year follow-up report. *N. Engl. J. Med.* **322**: 83.
- Nervin R. (2000) How lead exposure relates to temporal changes in IQ, violent crime, and inwed pregnancy. *Environ Res* **83(1)**:1.

- NIOSH (1984) National Institute of Occupational and Safety Health "Manual of Analytical Methods", Cincinnati.
- Nogaki K. (1957) On the action of lead on body of lead refinery workers: particularly on the conception, pregnancy and parturition in the case of females and on vitality of their newborn. *Igaku Kinkiyu* **27**: 1314.
- Nriagu J.O. (1983) *Lead and Lead Poisoning in Antiquity*. John Wiley & Sons, New York.
- Nye L.J.L. (1929) An investigation of the extraordinary incidence of chronic nephritis in young people in Queensland. *Med. J. Aust.* **2**: 145.
- OMS (1980) (Organización Mundial de la Salud) "Límites de exposición profesional a metales pesados que se recomiendan por razones de salud" Informe Técnico No.647. Ginebra.
- OPP-BID (1992) Oficina de Planeamiento y Presupuesto de la Presidencia de la República, Banco Interamericano de Desarrollo Estudio Ambiental Nacional de la República Oriental del Uruguay, 1990-91.
- Otto D., Benignus V., Muller K., *et al.* (1982) Effects of low to moderate lead exposure in young children: two year followup study. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* **4**: 733.
- Pacyna J.M. (1986) Atmospheric trace elements from natural and anthropogenic sources, in Toxic Metals in the Atmosphere, Nriagu and Davidson. *Eds. Jhon Wiley & Sons*, NY, p32.
- Patterson C.C. (1965) Contaminated and natural lead environment of man. *Arch. Environ. Health* **11**: 344.
- Piomelli S. (1980) the effects of low level lead exposure on heme methabolism, In: *Low Level Lead Exposure, the Clinical*

- Implications of Current Research*, Needleman H.L. Ed., Raven Press, New York.
- Piomelli S. (1998) Intoxicación por plomo. *Nelson Tratado de Pediatría*. 15 th. ed. **665(2)**: 2503.
- Piomelli S., Seamen C., Zullo D, *et al.* (1982) Threshold for lead damage to heme synthesis in urban children. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **79**: 3335.
- Pirkle J.L. Brody D.J., Gunter E.W., Kramer R.A., Paschal D.C., Flegal K.M. & Matte T.D. (1994) The decline in blood lead levels in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) *J. Am. Med. Assoc.* **272**: 284.
- Robles J. & Ochoa F. (1995). Apoyo nutricional en cáncer. *Ed. Interamericana Mc. Grow Hill*. 347 p.
- Roels H., Hoet P. & Lison D. (1999) Usefulness of Biomarkers of Exposure to Inorganic Mercury, Lead, or Cadmium in controlling Occupational and Environmental Risks of Nephrotoxicity. *Renal Failure* **21(3&4)**: 251.
- Roels H., Buchet J.P. Lauwerys R.R., Bruaux P., Claeys - Thoreau F., Lafontaine A. & Verduyjn G.(1980) Exposure to lead by the oral and pulmonary routes of children living in the vicinity of a primary lead smelter. *Environmental research* **22**:81.
- Rojas M., Squillante G., Medina E., Rojas O. & Sarmiento, A. (1999) Environmental factors associated with blood lead levels in Venezuelan Children. *Veterinary and Human Toxicology* **42(3)**: 174.
- Rom W.N. Effects of lead on the female and reproduction. A review (1976) *Mt. Sinai J. Med* **43**: 542.
- Romieu I., Carreon T., Lopez L., Palazuelos E., Rios C., Manuel Y. & Hernandez M. (1995) Environmental urban lead exposure and

- blood lead levels in children of Mexico City. *Environ Health Perspectives* **103(11)**: 1036.
- Romieu I., Weitzenfeld H. & Finkelman J. (1990) Urban air pollution in Latin America and the Caribbean: health perspectives. *World Health Stat Q* **43(3)**: 153.
- Rosen J.F. (1995) Adverse Health Effects of Lead at Low Exposure Levels: Trends in the Management of Childhood Lead Poisoning. *Toxicology* **97**: 11.
- Rosen J.F., Cheaney R.W., Hamstra A., *et al.* (1980) Reduction in 1,25-dihydroxy vitamin D in children with increased lead absorption. *N. Engl. J. Med.* **302**: 1128.
- Rosner D. & Markowitz G. (1985) A gift of god? The public health controversy over leaded gasoline during the 1920s. *Am. J. Public Health.* **75**: 344.
- Ruddock J.C. (1924) Lead-poisoning in children. *JAMA* **82**: 1682.
- Schoen E.J. (1993) Childhood lead poisoning: Definitions and priorities. *Pediatrics* **91(2)**: 504.
- Schutz A., Attewell R. & Skerfving S. (1989) Decreasing blood lead levels in Swedish children, 1978-1988. *Arch. Environ. Health.***44**: 391.
- Schutz A., Barregard L., Sallsten G., Mañay N., Pereira L. & Cousillas A. (1996) Observations on environmental and occupational lead exposure in Montevideo. Informe Intendencia Municipal de Montevideo. 31 p
- Schutz A., Barregard L., Sallsten G., Wilske J., Mañay N., Pereira L. & Cousillas A.Z. (1997) Blood Lead in Uruguayan Children and Possible Sources of Exposure. *Environmental Research* **74**: 17.

- Schutz A., Ranstam J., Skerfving S. & Tejning S. (1984). Blood-lead levels in school children in relation to industrial emission and automobile exhausts. *Ambio* **13**: 115.
- Schwartz J.& Otto D. (1987) Blood-lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth. *Arch. Environ. Health* **42**: 153.
- Schwartz J.& Otto D. (1991) Lead and Minor Hearing Impairment. *Arch. Environ. Health* **46**: 300.
- Schwartz J., Angle C. & Pitcher H. (1986) Relationship between childhood blood-lead level and stature. *Pediatrics*. **77**: 218.
- Selbst S.M., Henretig F., Fees M.A., et al. (1986) Lead poisoning in a child with a gunshot wound. *Pediatrics* **77**: 413.
- Settle D.M. & Patterson C.C (1980) Lead in albacore: guide to lead pollution in Americans. *Science*, **207**:1167.
- Shaltout A., Yaish S.A., Fernando N. (1981) Lead encephalopathy in infants in kuwait - a study of 20 infants with particular reference to clinical presentation and source of lead poisoning. *Ann. Trop. Pediatr.* **1**: 209.
- Shannon M. W. (1998) *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*.3rd. ed. **57**: 767.
- Silvany-Neto A. M., Carvalho F. M., Chaves M. E. & Brandao A. M. (1989) Repeated surveillance of lead poisoning among children. Department of medicine preventive, University of Bahia, Brazil. *Sci Total Environ* **78**: 179.
- Silvany-Neto AM., Carvalho F. M., Tavares T. M., Guimaraes GC, Amorim CJ., Peres MF., Lopes RS, Rocha CM & Rana MC. (1996) Lead poisoning among children of Santo Amaro, Bahia, Brasil en 1980, 1985 y 1992. *Bull Pan Am Health Organ Mar* **30(1)**: 51.

- Singerman A (1984) Exposure to toxic metals: biological effects and their monitoring. In: *Hazardous Metals in Human Toxicology*, (Vercruyssen, A. Ed.) Elsevier p.17
- Skogerboe R.K., Hartley A.M., Vogel P.S. & Koirttyohann S.R. (1977) Monitoring for lead in the environment. In: *Lead in environment*, Bogges W.R., Ed. *NSF Report N° NSF/RA- 770214*, National Science Foundation, Washington, D.C. p33.
- Stark A. D., Quah. R. F., Meigs J. W., and De Louise E. R. (1982). The relationship of environmental lead to blood lead levels in children. *Environ. Res.* **27**: 372.
- Stewart D.D. (1887) A clinical analysis of sixty-four scases of poisoning by lead chromate (chrome yhellow) used as a cake dye. *Med. News* **51**: 754.
- Strombert U., Schutz A. & Skerfving S. (1995) Substantial Decrease of Blood Lead in Swedish Children, 1978-94, Associated with Petrol Lead. *Occup. Environ. Med.* **52**: 764.
- Sunyer J., Castellsague J., Saez M., Tobias A. & Anto J.M. (1996) Air pollution and mortality in Barcelona. *J Epidemiol Community Health* **50(1)**: S76.
- Surgeon General, U.S. Public Health Service (1971) Medical aspects of childhood lead poisoning *Pediatrics* **48**: 464.
- Tchernitchin A.N. & Tchernitchin N. (1992) Imprinting of paths of heterodifferentiation by prenatal or neonatal exposure to hormones, pharmaceuticals, pollutants and other agents or conditions. *Med. Sci. Res.* **20**: 391.
- Tchernitchin A.N. (1998) Efectos diferidos de la exposición prenatal, neonatal o durante el desarrollo infantil a contaminantes ambientales. Mesa Redonda sobre "Incorporación de las variables biomédicas en la definición de los episodios

- críticos de contaminación". *Comisión de Recursos Naturales, Bienes Nacionales y Medio Ambiente, Cámara de Diputados*, Chile, p. 27.
- Tchernitchin A.N., Tchernitchin N., Mena M.A., Unda C. & Soto J. (1999) Imprinting: Perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol. Hung.* **50(4)**: 425.
- Tchernitchin N.N., Tchernitchin A.N., Mena M.A., Villarroel L., Guzmán C. & Poloni P. (1998) Effect of subacute exposure to lead on responses to estrogen in the immature rat uterus. *Bull Environ Contam Toxicol* **60**: 759.
- Tomokuni K. & Ogata O. (1972) Simple method for determination of urinary d- Aminolevulinic Acid as an index of lead exposure. *Clinical Chemistry* **18(12)**: 1534.
- Tong S., Von Schirnding Y.E. & Prapamontol T. (2000) Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ.* **78(9)**:1068.
- Travers W., Bamford F.N. & Dodge J.S. (1956) The Rotherham lead-poisoning outbreak. *Lancet* **2**: 113.
- Turner A.J. (1892) A form of cerebral disease characterized by definite symptoms, probably a localized basic meningitis. *Trans. Intercolonial Med. Congr. of Australasia*, Sydney, p. 98.
- Turner A.J. (1897) Lead poisoning among Queensland children. *Aust. Med. Gaz.* **16**: 475.
- Turners W., Bamford F.N. & Dodge J.S. (1967) Lead-poisoning at Brandford. *Br. Med. J.* **3**: 56.
- US. ATSDR (1988) U. S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. The nature and extent of lead poisoning in children in the United States. A report to the Congress. U. S. Department of Health and Human Services, Atlanta.

- US. CDC (1985) United States Centers for Disease Control, Gasoline sniffing and lead toxicity among siblings, Virginia, *MMWR*, **34**: 449.
- US. CDC (1989) United States Centers for Disease Control, Lead poisoning following ingestion of homemade beverage stored in a ceramic jug. New York, *MMWR* **38**:379.
- US. CDC (1991) United States Center of Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. A statement by the Center of Disease. October US. Department of Health and Human Services, Atlanta.
- US. CDC (1997) United States Center of Disease Control. Update: Blood Lead Levels-United States, 1991-1994. *MMWR* 46(7):141
- US. CPSC (1985) United States Consumer Product Safety Commission, Danara baby crib exercisers recalled because of lead hazards, News from CPSC, Washington D.C.
- US. CPSC (1986) United States Consumer Product Safety Commission, Certain Voltran Lion toys to be recalled and exchanged because of a potential lead paint hazard, News from CPSC, Washington D.C.
- US. EPA (1986) United States Environmental Protection Agency, Air Quality Criteria for Lead, Environmental Criteria and Assessment, Office of Research and Development, Research Triangle Park. NC, EPA 600/8-83-028.
- US. EPA (1988) United States Environmental Protection Agency, Office of Water, Drinking water regulations; maximum contamination level goals and national primary drinking water regulations for lead and copper, Proposed Rules, Federal Register, 53, 31516.

- US. EPA (1994) Proteja a su Familia del Plomo en su casa. *Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos*. EPA report 747-K-94-001 Agosto.
- US. EPA. (1995) Lead Poisoning and your children. United States Environmental Protection Agency, Office of Population Water and Drinking Water. Document N° EPA 747/K/95/001.
- Vather M., Counter S.A., Laurell G., Buchanan L.H., Ortega F., Schutz A. & Skerfving S. (1997) Extensive lead exposure in children living in an area with production of lead-glazed tiles in the Ecuadorian Andes. *Int Arch Environ Health* **70(4)**: 282.
- Vega J., Contreras A., Ríos E., Marchetti N. & Agurto M. (1990) Lead exposure and its effects on child health. *Rev Chil Pediatr* **61(3)**: 154.
- Villaamil Edda (2000), comunicación personal.
- Wallace D.M., Kalman D.A. & Bird T.D. (1985) Hazardous lead release from glazed dinnerware: a cautionary note. *Sci. Total Environ.* **44**: 289.
- WHO (1989) Environmental Health Criteria No 85 Lead. Environment aspects, World Health Organization. Geneva. Switzerland.
- WHO (1992) "Air quality guidelines: LEAD" World Health Organization, Regional Publication, European Series N° 23.
- WHO (1992) Division of environmental health " Motor vehicle air pollution- Public health impact and control measures".
- WHO (1993) Guidelines for drinking water quality. 2nd ed. Vol. 1. World Health Organization. Geneva. 188p.
- WHO (1995) Environmental Health Criteria No 165: Inorganic Lead. World Health Organization. Geneva. Switzerland.

- Williams H., Schultze W.H., Roghchild H.B., *et al* (1933) Lead-poisoning from the burning of battery casings. *JAMA* **100**: 1485.
- Wilson D., Esterman A., Lewis M., Roder D. & Neuf M. (1986) Children's blood lead levels in the lead smelting town of Port Pirie, South Australia. *Arch. Environ. Health* **46**: 245.
- Woodbury W.D. (1988) Lead, in *Mineral Yearbook 1988*, U.S. Department of the Interior, Bureau of Mines, Washigton, D.C., 1988.
- Yañez L., Carrizalez L., Batres L. *et al.* (1997) Evaluación del Riesgo en la Salud en la Zona Metalúrgica de Morales en San Luis Potosi, Mexico. Unidad de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autonoma de San Luis Potosí.