

Prevalencia de alteraciones hematológicas en intoxicación ocupacional por plomo

Octavio Martínez, María I. López de Goenaga

Objetivos. Establecer las prevalencias de síntomas y alteraciones hematológicas asociadas con intoxicación por plomo (Pb), así como asociaciones exposición-efecto. **Diseño.** Transversal analítico en dos fases. Tamizaje inicial de niveles de Pb en individuos expuestos a plomo en razón de su actividad laboral y selección de los intoxicados con plomo como cohorte de estudio. **Marco de referencia.** Nueve empresas fabricantes de baterías de Santa Fe de Bogotá. **Participantes.** Se realizó el tamizaje de niveles de Pb venoso en 287 hombres mayores de 17 años de edad, conformándose una cohorte de estudio de 51 trabajadores intoxicados, con base en un nivel de Pb venoso mayor de 76 ug/dL. **Mediciones principales.** Evaluación clínica, cuantificación de Pb, valoración cualitativa de depósitos de hierro y análisis citomorfológico en muestras de médula ósea, frotis de sangre periférica para análisis citomorfológico, determinaciones automatizadas de cuadro hemático completo, recuento de reticulocitos, índices eritrocitarios y coeficiente de variabilidad de tamaño de los glóbulos rojos.

Resultados. De los intoxicados 74.5% tuvieron al menos una manifestación clínica asociada de manera inespecífica con algún sistema orgánico. La manifestación clínica más común fue la cefalea en 43.1% de casos, seguida por el cólico abdominal en un tercio de casos. La frecuencia de anemia (hemoglobina < 13 g/dL) fue de 5.9%, explicada por deficiencia de hierro en sólo un caso. Se encontró punteado basófilo en los eritrocitos en 58.8%. La microcitosis y la hipocromía se encontraron en igual proporción en intoxicados con adecuados depósitos de hierro en médula ósea, que en los depletados de hierro de depósito. La celularidad de la médula ósea fue esencialmente normal en la mayoría de los casos. No se encontró correlación exposición-efecto estadísticamente significativa en trabajadores intoxicados. **Conclusiones.** El que ningún cambio relevante se haya apreciado en el cuadro sanguíneo ni en la médula ósea de trabajadores intoxicados con Pb, no significa que niveles de Pb superiores a 76 ug/dL sean seguros desde el punto de vista hematológico.

Introducción

En las áreas industrializadas de las grandes ciudades es prácticamente imposible encontrar personas que no tengan cantidades significativas de plomo en el cuerpo y por ende en la sangre. Ha llegado a ser costumbre referirse a los valores de plomo sanguíneo encontrados en poblaciones sanas como "niveles normales de plomo". Esta definición es obviamente equivocada puesto que implica que se requieren fisiológicamente mínimas cantidades de plomo, en franca contradicción con la naturaleza del plomo, metal tóxico sin ninguna función en el organismo (1, 2).

La mayoría de las exposiciones ocupacionales ocurren en la manufactura y por el empleo de munición, latón, bronce, baterías de almacenamiento, soldaduras, pigmentos, químicos o metales pesados. La exposición ocupacional ocurre primariamente a través de la inhalación y absorción respiratoria del plomo. Por ende,

Dres. Octavio Martínez Betancur, María Inés López de Goenaga: Profesores Asistentes, Unidad de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

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

el mayor riesgo de intoxicación está asociado con operaciones en las cuales se crea polvo de plomo o vapores de plomo (3).

Los niveles de plomo en sangre son el mejor indicador de la posibilidad de que un síndrome clínico esté relacionado con plomo y la mejor prueba para determinar la concentración interna de plomo (monitoreo biológico) (3, 4). El monitoreo biológico se define como la medición de la dosis interna de un agente químico en un medio biológico, en este caso el plomo en sangre. El objetivo último de su medición es estimar la dosis de plomo en el órgano blanco. Esta dosis se define operacionalmente como la que tiene la relación más estrecha con el correspondiente efecto biológico. En el caso de la medición de plomo en sangre, esta dosis resulta de una exposición reciente (5). La mejor aproximación al monitoreo biológico del plomo es usar sus niveles en sangre como una medida de la intensidad de la exposición reciente.

Dado que los niveles de plomo reflejan varios procesos dinámicos y de adaptación, es posible que aun con mediciones frecuentes, pueda no detectarse la exposición crónica a bajos niveles, a menos que sea continua. Se sugiere entonces, que además de la cuantificación de plomo en sangre, se empleen los niveles de cinc protoporfirina eritrocitaria (CPP-E) como un índice de la exposición a plomo, ya que la globina-CPP, una vez en el eritrocito, permanece en él durante toda la vida de la célula (cerca de 125 días). Por ende, los niveles de CPP-E en sangre venosa total (SVT) reflejan el nivel promedio de plomo en el sitio de la eritropoyesis durante

los cuatro meses precedentes (6). El Task Group on Metal Toxicity, en su reunión en Tokio en 1974 definió "efecto" como un "cambio biológico causado por una exposición" (7). La intoxicación por plomo ofrece efectos biológicos inespecíficos como lo son las diferentes manifestaciones clínicas en varios sistemas orgánicos y cambios más específicos aunque no patognómicos en el sistema hematológico como la presencia de punteado basófilo en eritrocitos de sangre periférica, los cuales pueden ser usados para establecer relaciones exposición-efecto. Los objetivos del presente estudio son:

- Establecer la prevalencia puntual de los síntomas de intoxicación por plomo.
- Determinar la prevalencia puntual de alteraciones hematológicas asociadas a la intoxicación por plomo.
- Establecer en trabajadores ocupacionalmente intoxicados con plomo, asociaciones exposición-efecto mediante las correlaciones entre los niveles de plomo en SVT y en médula ósea (marcadores de exposición) con los niveles de CPP-E y con la presencia de síntomas clínicos y punteado basófilo en los eritrocitos de sangre periférica (marcadores de efecto).

Material y método

Se realizó un estudio transversal analítico en dos etapas (8), entre los meses de octubre y diciembre de 1996.

Primera etapa

A partir de un censo de 461 trabajadores expuestos a plomo en nueve empresas fabricantes de

baterías de la ciudad de Santafé de Bogotá adscritas a la Administradora de Riesgos Profesionales Instituto de Seguros Sociales, se realizó el tamizaje de niveles de plomo en SVT (ug/dL) y de CPP-E (ug/dL) en 287 hombres mayores de 17 años de edad expuestos a plomo en razón de su actividad laboral. Con el fin de evitar la acción potencial de confusor que tendría la deficiencia de hierro, más frecuente en el sexo femenino en edad fértil, fueron excluidas del estudio las mujeres expuestas. Ambas cuantificaciones se realizaron en el laboratorio de la Unidad de Toxicología Secretaría Distrital de Salud de Santafé de Bogotá.

La recolección de la muestra de sangre venosa total para la cuantificación de los niveles de plomo se practicó siguiendo las recomendaciones de los Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead, publicados por la Organización Mundial de la Salud en 1995 (9). La cuantificación de los niveles de plomo en SVT se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica usando un espectrofotómetro equipado con horno de grafito, con sensibilidad para determinaciones de plomo mayores de 5 ug/dL. La determinación de la CPP-E se efectuó mediante espectrofotometría directa de SVT con el recurso de un hematofluorómetro.

Segunda etapa

Los sujetos fueron clasificados en cuatro grupos, de acuerdo con el grado de riesgo para la salud, determinado por la concentración de plomo en SVT (10, 11), así:

Grupo I. Nivel sin riesgo. Los sujetos expuestos están en un

estado de equilibrio (homeostasis). Nivel de plomo inferior a 40 ug/dL.

Grupo II. Riesgo potencial. Los sujetos expuestos están en un relativo estado estable de equilibrio con el ambiente (adaptación compensatoria). Se interpreta clínicamente como un estado premórbido sin manifestaciones clínicas. Nivel de plomo entre 40 y 60 ug/dL.

Grupo III. En riesgo real. Los sujetos expuestos están en un estado de equilibrio inestable con el ambiente (heterostasis o adaptación en patología). Nivel de plomo entre 60 y 76 ug/dL.

Grupo IV. Intoxicación por plomo. Niveles de plomo iguales o mayores a 77 ug/dL.

Los trabajadores asignados al grupo IV, previo consentimiento escrito, fueron evaluados clínicamente, interrogando síntomas relacionados con la intoxicación por plomo y tiempo total de exposición laboral a plomo, en meses.

Al total de trabajadores clasificados en el grupo IV se les recolectó muestra de médula ósea para cuantificación de plomo (ug/dL), obtenida con técnica de aspiración de cresta ilíaca posterior con aguja de acero de Rosenthal (12), teniendo en cuenta las mismas consideraciones técnicas aplicadas en la determinación de plomo en la SVT. Además, se les recolectó muestra de sangre venosa directamente en tubo de vidrio con anticoagulante EDTA para determinaciones automatizadas (CELL-DYN 1600 System - Abbott Laboratories) de hemoglobina (g/dL), hematócrito, recuentos de plaquetas ($10^9/L$) y leucocitos ($10^9/L$), leucograma diferencial y recuento de reticu-

locitos, índices eritrocitarios - volumen corpuscular medio (VCM) (fL), hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg) - y del coeficiente de variabilidad de tamaño de los glóbulos rojos (RDW).

Para análisis citomorfológico hematológico, se realizaron extendidos de sangre periférica con sangre anticoagulada por el método de los dos portaobjetos (13), y de médula ósea obtenida con técnica de aspiración de cresta ilíaca posterior. Ambos extendidos fueron coloreados con tinción de Wright (14) y el de médula ósea adicionalmente con tinción de Perls (15) para determinación cualitativa de hierro no hémico de depósito.

La totalidad de los trabajadores intoxicados recibió tratamiento quelante.

Análisis estadístico. Se emplean promedios aritméticos y desviaciones estándar (DE) para la descripción de variables numéricas. Las distribuciones de frecuencias de variables nominales se expresan en porcentajes. Para comparaciones entre medias se empleó la prueba t de Student. Las correlaciones univariadas entre variables numéricas se establecen mediante la prueba de correlación de Pearson. Las correlaciones univariadas entre variables independiente numérica y dependiente dicotómica, se establecen mediante la prueba de chi cuadrado de tendencia lineal. Para todos los análisis valores p de dos colas menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa de computador Epi-Info versión 6,04(16).

Resultados

Se clasificaron como intoxicados por plomo un total de 51 trabajadores de sexo masculino, mayores de 17 años. El promedio de edad fue 34 años (DE 9.6) y la duración promedio del tiempo de exposición fue de 106 meses (DE 84.5).

Los promedios de las concentraciones de plomo en SVT y médula ósea fueron de 108.5 ug/dL (DE 25.5) y 99 ug/dL (DE 30.9), respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ($t = 1.46$, $p = 0.18$). No hubo correlación lineal clínicamente significativa entre niveles de plomo en SVT y plomo en médula ósea ($r = 0.45$; $r^2 = 0.2$. I.C. 95% -0.08 a 0.45).

El promedio de los niveles de CPP-E fue de 323 $\mu g/dL$ (DE 145.5), sin correlación lineal clínicamente significativa entre dichos niveles y las concentraciones de plomo en SVT ($r = 0.03$; $r^2 = 0$) y plomo en médula ósea ($r = 0.35$; $r^2 = 0.12$, I.C. 95%-0.16 a 0.38).

El 74.5% de los intoxicados por plomo (38/51) tuvieron al menos una manifestación clínica asociada de manera inespecífica con algún sistema orgánico. La manifestación clínica más común fue la cefalea en el 43.1% de casos, seguida por el cólico abdominal en un tercio de casos. (Tablas 1 y 2).

Ni los recuentos sanguíneos de leucocitos y plaquetas, ni la valoración citomorfológica de tales células mostraron alteraciones. Los recuentos diferenciales de leucocitos en sangre venosa fueron normales en la totalidad de casos (Tabla 3).

Únicamente tres de 51 casos (5.9%) cursaron con anemia (hemoglobina < 13 gr/dL), atribuida

en un caso a ferropenia por la ausencia cualitativa de depósitos de hierro en la médula ósea y, en los dos restantes, a toxicidad por plomo (Tabla 4). La evaluación cualitativa de los depósitos de hierro en médula ósea pudo efectuarse en 48 de los 51 casos, debido a muestra inadecuada en el restante número de casos. No se detectó en ningún caso la presencia de sideroblastos anillados y la localización predominante del hierro de depósito en médula ósea fue extranormoblástica.

No hubo linealidad entre los niveles de CPP-E y la ausencia de hierro de depósito en la médula ósea (X^2 lineal 2.89, $P = 0.23$).

La microcitosis y la hipocromía, determinadas por la disminución de sus respectivos índices corpusculares, estuvieron presentes en igual proporción de casos en intoxicados con adecuados depósitos de hierro en médula ósea, y en aquellos depletados de hierro de depósito (Tabla 4).

La presencia de punteado basófilo en los glóbulos rojos en el frotis de sangre periférica se dio en 59.9% de casos (30/51). El recuento de reticulocitos mayor de 0.02 se presentó en 37.3% de casos (19/51) y el coeficiente de variabilidad de tamaño de los glóbulos rojos sólo fue anormal (mayor de 0.16) en 12% de los casos (6/51).

El patrón de celularidad normal en todas las líneas medulares fue el de más frecuente presentación, siendo la diferencia con respecto a los patrones hipo e hiper celular, estadísticamente significativa (Tabla 5). En sólo un caso se evidenció maduración megaloblástica de las líneas medulares eritroide y mieloide.

Los análisis de correlación lineal entre niveles de hemoglobina y niveles de plomo en SVT ($r = -0.05$; IC 95% r^2 , -0.52 a 0.53) y en médula ósea ($r = -0.28$; IC 95% r^2 , -0.45 a 0.59) no fueron clínicamente significativos.

Con base en los percentiles 25, 50 y 75 de las distribuciones de los niveles de plomo en SVT, plomo en médula ósea y niveles de CPP-E en sangre, se crearon cuatro intervalos por cada una de las determinaciones mencionadas, asumiendo que los subgrupos así formados constituyen subgrupos de intensidad de exposición de cada una de las variables numéricas consideradas; la relación exposición-efecto (7) se determinó correlacionando los diferentes intervalos de intensidad de exposición de cada variable con la condición de sintomático clínico y con la presencia de punteado basófilo eritrocitario, mediante la prueba de chi cuadrado para tendencia lineal, sin encontrarse correlación estadísticamente significativa (Tablas 6 y 7).

Discusión

El modelo de análisis de intoxicación ocupacional por plomo debe partir del concepto de homeostasis. Los sistemas biológicos se ven como parte de procesos complejos dinámicos diseñados de tal manera que cambios modestos en cualquier parámetro particular automáticamente darán lugar a respuestas compensatorias tendientes a restaurar el funcionamiento normal. En la medida que la dosis (exposición) del material tóxico sea lo suficientemente pequeña para no perturbar las relaciones homeostáticas más allá de límites específicos, se asu-

Clínica	Frecuencia (N=51)	Porcentaje
Sintomáticos	38	74.5
Cefalea	22	43.1
Cólico Abdominal	17	33.3
Sabor metálico	13	25.5
Astenia	12	23.5
Parestesias	12	23.5
Disminución agudeza visual	10	19.6

Tabla 1. Intoxicación por plomo. Manifestaciones clínicas.

Clínica	Frecuencia (N=51)	Porcentaje
Calambres	12	23.5
Sudoración	8	15.7
Disminución fuerza muscular	8	15.7
Palpitaciones	6	11.1
Náuseas	5	9.8
Insomnio	5	9.8
Disminución de memoria	5	9.8

Tabla 2. Intoxicación por plomo. Manifestaciones clínicas.

Prueba de laboratorio	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dL)	14.60	0.93
Leucocitos ($10^9/L$)	8.08	1.73
Neutrófilos	0.52	0.10
Linfocitos	0.36	0.09
Monocitos	0.05	0.00
Eosinófilos	0.05	0.03
Plaquetas ($10^9/L$)	305.72	5.99

Tabla 3. Intoxicación por plomo. Hallazgos de laboratorio hematológico.

Alteración hematológica	Ausencia de hierro en MO	Presencia de hierro en MO
Hemoglobina <13 gr/dL	1/48 (2.2%)	2/48 (4.4%)
HCM <30 pg	14/47 (29.8%)	14/47 (29.8%)
VCM <84 fL	5/48 (10.4%)	5/48 (10.4%)

Tabla 4. Intoxicación por plomo. Alteraciones hematológicas.

Alteraciones hematológicas en intoxicación por plomo

Líneas medulares	Hipocelular n(n/N)	Normocelular n (n/N)	Hipercelular n(n/N)
Línea megacariocítica	2 (0.04)	39 (0.76)	10 (0.20)
Línea eritroide	4 (0.08)	32 (0.63)	15 (0.29)
Línea mieloide	3 (0.04)	47 (0.92)	1 (0.02)
Línea linfoide	3 (0.04)	45 (0.88)	3 (0.06)
χ^2 para tabla de datos $r \times c = 21.23$; $P = 0.001$			

Tabla 5. Intoxicación por plomo. Celularidad de la médula ósea.

Correlaciones entre síntomas de intoxicación y:	χ^2 de tendencia lineal	Valor P
Niveles de plomo en SVT	4.56	0.10
Niveles de plomo en MO	4.76	0.09
Niveles de ZPPE en SVT	0.34	0.80

Tabla 6. Correlaciones entre niveles de plomo en SVT, MO y CPP-E con la presencia de síntomas de intoxicación por plomo.

Correlaciones: presencia de punteado basófilo y:	χ^2 de tendencia lineal	Valor P
Niveles de plomo en SVT	1.45	0.48
Niveles de plomo en MO	0.67	0.40
Niveles de ZPPE en SVT	5.99	0.05

Tabla 7. Correlaciones entre niveles de plomo en SVT y en MO y CPP-E con la presencia de punteado basófilo en eritrocitos.

me que los procesos adaptativos repararán cualquier daño que pueda haberse producido temporalmente (17).

El estudio de la intoxicación por plomo a través del modelo homeostático/umbral emplea la categoría tradicional de intoxicación aguda/crónica, categoría que comprende una serie de efectos tóxicos causados por el incremento de la dosis a niveles tan altos que agotan los procesos compensatorios sucesivos o depletan las capacidades de reserva para diferentes funciones fisiológicas orgánicas (17). Hacen parte de esta categoría tradicional de análisis, las siguientes características:

- Los individuos difieren en sus umbrales tóxicos. Se presume que para cada individuo existirá un nivel subumbral de exposición que será insuficiente para producir un efecto.
- Los efectos reversibles tienden a desaparecer dentro de algún tiempo después de suspender la exposición.
- Puede ser imposible determinar los cambios considerados "adversos" por no ser siempre aparentes (17).

El que ningún cambio relevante se haya apreciado en el cuadro sanguíneo ni en la médula ósea de pacientes intoxicados con plomo, no significa que niveles de plomo en sangre venosa

total superiores a los 76 ug/dL sean seguros desde el punto de vista hematológico. El establecimiento de un equilibrio entre el organismo y el tóxico en un ambiente ocupacional puede producir la impresión de "habitación" del trabajador. El aparente "bienestar hematológico" en la "habitación" es un nivel de equilibrio anormalmente elevado entre la inmensa reserva medular que permite amplias fluctuaciones fisiológicas y la dosis interna de plomo; es lo que algunos autores llaman heterostasis (10).

Así pues, desde el punto de vista del efecto tóxico hematológico del plomo, el nivel estándar de 76 ug/dL de plomo en SVT, es más un estándar administrativo que un valor que defina un nivel de exposición "seguro" (18).

La proporción de trabajadores que aquejaron algún síntoma de intoxicación por plomo no aumentó linealmente con el aumento de la dosis interna de plomo, como tampoco aumentó linealmente la proporción de casos de punteado basófilo en glóbulos rojos. Esto implicaría un límite extremo del nivel de plomo en sangre, localizado en 76 ug/dL, a partir del cual se obtiene un estado estable (heterostasis) de los efectos tóxicos del plomo, inespecíficos y específicos sobre la enzima 5'-pirimidina nucleotidasa del glóbulo rojo. Alternativamente, podría ser el resultado negativo de mediciones de efecto "blandas". No obstante, medidas de efecto de exposición a plomo consideradas "duras" como los niveles de CPP eritrocitaria, tampoco tuvieron relación lineal con la dosis interna de plomo en pacientes intoxicados con dicho metal.

El que los niveles de plomo en SVT representen exposición reciente, podría argüirse como la causa para no evidenciar efectos inespecíficos de intoxicación ni específicos sobre blanco hematológico. Cuando se correlacionaron los niveles de CPP-E, como marcador biológico que representa la carga de plomo corporal metabólicamente activo, con las medidas de efecto mencionadas, tampoco se evidenció una tendencia lineal a aumentar la proporción de casos sintomáticos o con punteado basófilo en glóbulos rojos. Queda sólo la heterostasis como explicación posible a la no detección de mayor número de casos de efecto tóxico en la medida que aumentaron las concentraciones de plomo por encima de 76 ug/dL.

Tanto el plomo como la deficiencia de hierro tienen efecto sobre la concentración de hemoglobina y sobre el tamaño de los glóbulos rojos. En niños se propone que existe un sinergismo entre el plomo y la deficiencia de hierro en la patogénesis de la microcitosis (19). En los adultos, el presente estudio establece que no se produce este sinergismo, puesto que la frecuencia de presentación de anemia y microcitosis no difiere en individuos intoxicados con deficiencia de hierro concurrente, de aquéllos con depósitos normales de hierro en médula ósea. Los niveles de CPP-E no mostraron dependencia de los niveles de plomo en sangre venosa ni en médula ósea. Estos hallazgos discrepan con el estudio de Piomelli et al (20) que muestra una relación exponencial entre niveles de plomo sanguíneo y niveles de protoporfirina eritrocitaria. Esto puede ser debido a

que dichos estudios miden protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) que se comporta en forma diferente a la CPP-E. El estudio de Kaul et al (21) muestra que los valores de CPP-E tienden a ser menores que los de PEL, y que la dependencia de los niveles de plomo sanguíneo es menor ($r = 0.37$ para CPP-E vs $r = 0.53$ para PEL). En el rango superior de los valores de plomo sanguíneo y medular, no pudo detectarse correlación lineal con la CPP-E. Hay que practicar análisis de correlación con los datos de un rango inferior de plomo sanguíneo y medular, antes de descartar de plano dicha correlación.

Summary

Objectives. To establish both, point prevalences of symptoms and blood alterations associated with lead poisoning, to determine the exposure-effect relationship of lead intoxication through correlation between total venous blood and bone marrow lead levels (exposure markers) with erythrocyte zinc protoporphyrin concentrations and presence of clinical symptoms with basophilic stippling in red blood cells, as effect markers.

Design. Analytical cross-sectional study in two stages. First, screening of venous blood lead levels in persons exposed to lead in association with their labor activities and then, selection of the cohort to be studied based on venous blood lead levels higher than 76 ug/dL.

Reference population. Nine large storages of batteries in factories in Santa Fe de Bogotá city.

Participants. 461 workers exposed to lead were selected, males older than 17 years old,

fitting a cohort study of 51 workers poisoned with lead according to levels.

Measurements. Clinical evaluation, asking for lead poisoning symptoms. In bone marrow specimens, measurements of lead levels, qualitative evaluation of iron storages and cytomorphological analysis were performed. Automated full blood count and blood film examination were taken as well as red blood cell indices, reticulocyte count and the red distribution width.

Results. In 74.5% of lead poisoning workers, there were at least one clinical manifestation not distinctly associated with any organ system. Headache was the commonest clinical symptom (43.1%) as well as abdominal pain in 33.3%. The frequency of anemia (hemoglobin < 13 g/dL) was 5.9%, explained by iron deficiency in only one case. Red blood cell stippling was present in 58.8% of cases. The proportion of microcytic and hypochromic red blood cells was the same in cases depleted of bone marrow iron storage as were in those cases with normal iron storage. Bone marrow cellularity was essentially normal in the majority of cases. There was no statistically significant exposure-effect relationship, in lead poisoning workers.

Conclusions. In occupational lead poisoning no change was detected as relevant in the analysis neither in blood counts nor in bone marrow. It does not mean that blood lead levels greater than 76 ug/dL are safe from the hematology point of view. Considering lead toxic effects upon the hematologic system,

the standard blood lead level of 76 ug/dL, is an administrative standard instead of a descriptive value of "safe" exposure.

Referencias

1. **Piomelli S.** Lead Poisoning. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1987: 389-112.
2. **Philip AT, Gerson B.** Lead Poisoning - Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. *Clin Lab Med* 1994; **14**: 423-444.
3. **Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B.** Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 1983; **62**: 221-247.
4. **Carton JA, Maradona JA, Arribas JM.** Acute-subacute lead poisoning. Clinical findings and comparative study of diagnostic tests. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 697-703.
5. **Rempel D.** The lead-exposed worker. *JAMA* 1989; **262**: 532-534.
6. **Cowan LD, Levitón A.** Epidemiologic considerations in study of the sequelae of low level lead exposure. In: Needleman HL, ed. Low level lead exposure: the clinical implications of current research. *Raven Press*; 1980: 91 - 119.
7. **Hernberg S.** Uses of epidemiology in occupational health. In: Karvonen M, Mikheev MI, eds. Epidemiology of occupational health. Copenhagen: WHO Regional Publications, European Series No. 20. 1985:317-340.
8. **Enderlein G.** Cross-sectional studies. In: Karvonen M, Mikheev MI, eds. Epidemiology of occupational health. Copenhagen: WHO Regional Publications, European Series No. 20. 1985: 135-148.
9. World Health Organization. EHC 165: Inorganic Lead. Identity, physical and chemical properties, and analytical methods. Geneva 1995: 33-47.
10. **Popov T.** Screening in the assessment of health risks. In: Karvonen M, Mikheev MI, eds. Epidemiology of occupational health. Copenhagen: WHO Regional Publications, European Series No. 20. 1985: 97-118.
11. **Hershko C, Abrahamov A, Moreb J, et al.** Lead poisoning in a West Bank arab village. *Arch Intern Med* 1984; **144**: 1969 -1973.
12. **Miale JB.** Médula ósea. Técnica de aspiración de la cresta ilíaca posterior. En: Miale JB, ed. Hematología. Medicina de Laboratorio. Barcelona: Editorial Reverté, S.A.; 1985: 235-236.
13. **Vives JL, Aguilar JL.** Realización del frotis sanguíneo. En: Vives JL, Aguilar JL, ed. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Bogotá: Salvat Editores, S.A.; 1989: 8-10.
14. **Simmons A.** Stains. In: Simmons A, ed. Hematology. A combined theoretical & technical approach. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989: 219-221.
15. **Vives JL, Aguilar JL.** Tinción de Perls del aspirado medular. En: Vives JL, Aguilar JL, ed. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. Bogotá: Salvat Editores, S.A.; 1989: 244 -246.
16. Epi Info. Versión 6.04a. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. 1996.
17. **Rees DC, Hattis D.** Developing quantitative strategies for animal to human extrapolation. In: Hayes AW, ed. Principles and Methods of Toxicology. New York: Raven Press, Ltd., 1994: 275-315.
18. **Hernberg S.** Algunas medidas epidemiológicas básicas. En: Hemberg S, ed. Introducción a la epidemiología ocupacional. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 1995: 21-53.
19. **Clark M, Royal J, Seeler R.** Interaction of iron deficiency and lead and the hematologic findings in children with severe lead poisoning. *Pediatrics* 1988; **81**: 247-254.
20. **Piomelli A, Davidow B, Guinee VF, et al.** The FEP (Free Erythrocyte Protoporphyrins) test: a screening micromethod for lead poisoning. *Pediatrics* 1973; **51**: 254-259.
21. **Kaul B, Slavin G, Davidow B.** Free erythrocyte protoporphyrin and zinc protoporphyrin measurements compared as primary screening methods for detection of lead poisoning. *Clin Chem* 1983; **29**: 1467-1470.