

Anemias sideroblásticas y puentado basófilo: Indicador biológico por exposición ocupacional al plomo y sus derivados

Sideroblastic anemia and basophilic bridged: Biological indicator of occupational exposure to lead and its derivatives

LAURA L MOLINA¹, CARLOS E RONDÓN¹, MARÍA L DI BERNARDO², JUAN C YÉPEZ³, LEYDA GUERRERO³

RESUMEN

En el presente estudio se evaluaron 34 individuos de ambos géneros (n = 15 mujeres y n = 19 hombres) con edades promedios de 37,35 ± 10,37. De los cuales 09 trabajadores de talleres mecánicos y 25 de imprentas gráficas con exposición laboral entre 8 a 10 horas/día.

Bajo su consentimiento se les tomó muestra de sangre del antebrazo derecho para evaluar hematológica y morfológicamente glóbulos rojos (punteado basófilo), glóbulos blancos (segmentados neutrofilos), plaquetas y determinar por espectroscopia de absorción atómica con atomización electroterma niveles séricos de plomo. Los resultados analíticos obtenidos para niveles de plomo globales expresados en $\mu\text{g L}^{-1}$ de 36,03 ± 23,02 evidenciaron correlación directa y positiva con los parámetros bioquímicos evaluados. Mayores concentraciones de plomo en sangre coincidieron con punteados basófilos toscos y alteraciones cualitativas morfológicas tales como hipocromía moderada en glóbulos rojos, granulaciones tóxicas e hipersegmentación en segmentados neutrofilos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con un p = 0,002 entre los grupos expuestos y tiempo de exposición por jornada laboral, más si entre los géneros con un p = 0,087, siendo más evidente el impacto de la exposición ocupacional en hombres, asumiendo mayor masa corporal y por ende mayor densidad ósea por donde este metal tóxico tiene un 95% de afinidad, además de contar el género masculino con mayor producción hematopoyética (La cantidad considerada normal fluctúa entre 4.500.000 (en la mujer) y 5.000.000 (en el hombre) por milímetro cúbico (o microlitro) de sangre).

SUMMARY

This study assessed 34 individuals of both gender (n = 15 women and n = 19 men) aged averages of 37.35 ± 10.37. Of whom 09 workers of garages and 25 printing graphs with occupational exposure between 8 to 10 hours per day. Under their consent took them right forearm blood sample to evaluate haematological and morphologically (stippling Basophilic) red blood cells, white blood cells (segmented neutrophils), platelets and by Atomic Spectrometry atomization absorption spectroscopy to determine serum levels of lead. The analytical results for overall lead levels expressed in $\mu\text{g L}^{-1}$ 36.03 ± 23.02 demonstrate positive and direct correlation with the biochemical parameters evaluated. High concentrations of lead in blood coincided with various crude basophiles and qualitative morphological alterations such as hypochromia moderate red globules, toxic granulation's and hypersegmentation in segmented neutrophils. There were no statistically significant differences with p = 0.002 among exposed groups and exposure time by working day, more if gender with a p = 0.087, being most evident impact of occupational exposure in men, assuming greater mass body and therefore greater bone density where this toxic metal has a 95% of affinity's well as the masculine gender with greater production hematopoietic (considered normal amount fluctuates between 4.500.000 (in women) and 5.000.000 (in humans) per cubic millimeter (microliter) of blood). The results constitute a useful tool for an pre-diagnostic to exposure or poisoning by lead when infrastructure don't count in laboratories bioanalytic's with a team of atomic absorption spectroscopy with spectrometry

¹ Departamento de Química. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes-Mérida.

² GITAEF. Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes-Mérida.

³ Cátedra de Hematología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Los Andes-Mérida.

Correspondencia de autor: Dra. María Luisa Di Bernardo Navas. Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes-Mérida. Correo: girard@ula.ve o marydi32@gmail.com

Los resultados obtenidos constituyen una herramienta útil para un pre-diagnóstico a exposición o intoxicación por plomo cuando por infraestructura no se cuente en laboratorios bioanalíticos con un equipo de espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica.

Palabras clave: punteado basófilo, intoxicación por plomo, anemia sideroblástica, sistema hematopoyético.

atomization.

Keywords: stippling basophilic, poisoning by lead, anaemia sideroblastic, hematopoietic system.

INTRODUCCIÓN

El plomo es un metal pesado, cristalino, de sabor ligeramente dulce, soluble en agua y extremadamente tóxico, que desde comienzos de la civilización ha sido un aditivo en la manufactura de numerosos productos comerciales como pinturas, tintes, soldaduras para envases metálicos de comestibles, como estabilizante en la fabricación de algunos tipos de plástico, se usó en algunos tipos de gasolina, pero principalmente en la formación de la capa vidriosa de ciertos objetos de loza de barro, piezas de alfarería y cerámica⁽¹⁾.

Las evidencias de los estudios toxicológicos, epidemiológicos, bioquímicos y fisiológicos, demuestran que el plomo tiene efectos adversos en la salud humana, en especial en trabajadores que por razones de su ocupación se exponen a diversas concentraciones del tóxico. El plomo es una sustancia oxidante por lo que puede afectar diferentes órganos produciendo estrés oxidativo. Los procesos de estrés oxidativo causan daño significativo en los sistemas biológicos. Se conoce que el daño causado por los oxidantes comprende la inactivación de importantes enzimas, proteínas transportadoras, peroxidación de los lípidos, daño del ADN y rompimiento de macromoléculas celulares⁽²⁻⁵⁾.

Los cuadros adquiridos que producen anemias sideroblásticas son muy variados. Algunos fármacos, como los agentes quimioterapéuticos, cloranfenicol, isoniacina entre otros pueden producir anemia sideroblástica. Pero también se identifican otras toxinas, como los metales tóxicos. Entre estos, el plomo el cual interfiere con la síntesis de la porfirina en varios pasos. Los más críticos son: a) La conversión de ALA (ácido aminolevulínico) a porfobilinógeno que tiene como resultado la acumulación de ALA, y b) la incorporación de hierro a la protoporfirina IX por la ferroquelatasa también denominada hemosintetasa, que provoca la acumulación de hierro y

protoporfirina^(6,7). Es probable que el trastorno de la ferroquelatasa sea el más importante de estos mecanismos. La exposición e intoxicación por plomo frecuentemente produce anemia normocítica y normocrómica, aunque con la exposición aguda puede verse un cuadro de microcitosis e hipocromía, donde el recuento de reticulocitos puede estar elevado, lo que sugiere que la anemia tiene un componente hemolítico, sustentado con los estudios⁽⁸⁾ en los que se demostró un deterioro del shunt de fosfato de la pentosa producido por el plomo, que hace que las células sean más sensibles al estrés oxidante, como es la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Por el contrario la exposición e intoxicación crónica produce hipoplasia de la médula ósea⁽⁹⁾. El punteado basófilo es un hallazgo clásico asociado con la toxicidad por plomo. El plomo interfiere con la degradación de los pirimidin 5' nucleótidos, lo que a su vez retarda la degradación del RNA ribosómico. Esto hace que los ribosomas no degradados se aglutinen, para formar el punteado basófilo, sin embargo, no se puede considerar un hallazgo patognomónico, pero si un buen indicador para sospechar exposición o intoxicación por plomo cuando se han descartado otras patologías que puedan predisponer anemias de tipo sideroblásticas⁽¹⁰⁾. Es entonces, el sistema hematopoyético más sensible a los efectos de la exposición a este metal, aún en dosis mínimas, siendo la biosíntesis del grupo HEM la más afectada, llegando a inhibirla niveles mayores de 20 µgL⁻¹ de plomo en sangre.

El plomo entra del espacio intravascular rápidamente a las células de glóbulos rojos, tiene una vida media de aproximadamente 30 días en la sangre, de donde difunde a los tejidos suaves, incluso los riñones, cerebro, hígado y médula ósea. El mismo se difunde en el hueso y se guarda allí para un período que corresponde a una vida media de varias décadas. Se puede movilizar de

los huesos en caso de embarazos, deficiencia de calcio y cambios del pH hacia la acidez, lo que se traduce en un aumento de los niveles en la sangre.

La similitud química del plomo con el calcio, le permite interferir con diversas vías metabólicas en la mitocondria y en sistemas de segundos mensajeros que regulan el metabolismo energético, así como en los canales de calcio dependientes de voltaje, que intervienen en la neurotransmisión sináptica, a los que inhibe, y en las proteínas quinasas dependientes de calcio, que activa.

Esta interferencia con el calcio, en las células endoteliales de los capilares cerebrales, es la base de la encefalopatía aguda, ya que produce una disrupción de la integridad de las uniones intercelulares fuertes que caracterizan a la barrera hematoencefálica y da lugar a un edema cerebral. Es excretado vía renal por filtración glomerular y la secreción tubular. El plomo tiene el transporte bidireccional por el epitelio tubular. Los rangos de plomo excretados están entre 1 a 3 mLmin⁻¹ y es relativamente independiente de la función renal^(11,12,13).

Muchas personas con niveles altos de plomo no se sienten enfermas o envenenadas. Si tiene un nivel alto por mucho tiempo, el riesgo de problemas de salud puede ser mayor. El daño producido por el plomo puede ser permanente. Cada persona responde al plomo de diferente manera. Es importante saber que es posible tener una sobre exposición sin experimentar ningún tipo de síntomas⁽¹⁴⁾.

La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA - Occupational Safety and Health Administration) limita las cantidades de plomo cargado en el flujo sanguíneo de un trabajador a 40 µgL⁻¹. Los empleados con niveles por encima de 50 µgL⁻¹ deben ser removidos del contacto ocupacional con plomo hasta que el nivel de plomo disminuya por debajo de 40 µgL⁻¹⁽¹⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que los niveles permisibles para la población laboral no deben sobrepasar 40 µgL⁻¹ en adultos masculinos y 30 µgL⁻¹ en mujeres de edad fértil. En la población adulta en general se puede considerar como aceptable una plumbemia de 25 µgL⁻¹ y en niños se considera que debe estar por debajo de 10 µgL⁻¹^(16,17).

Woolf y McGuigan en sus estudios^(18,19) se refieren a niveles de plomo permitidos en sangre cuando éstos están en un máximo de 20 µgL⁻¹ para los adultos y de

10 µgL⁻¹ para los niños. Estos mismos investigadores reportan que niveles de plomo en el organismo humano en límites superiores a 35 µgL⁻¹ aparte de estar ligado a la anemia, al daño del sistema nervioso central, riñones, sistema inmune y a dificultades en el aprendizaje, también está íntimamente relacionado a conductas agresivas incluso de índole delictivo y criminal.

La exposición ocupacional al plomo normalmente es tratable, aunque algunos de los efectos pueden ser permanentes. Los niños menores de seis años de edad y fetos expuestos al plomo a través de la sangre de la madre son más susceptibles.

El presente estudio comprende la evaluación de parámetros hematológicos cualitativos tales como: Glóbulos rojos (punteado basófilo), glóbulos blancos (segmentados neutrofilos) y plaquetas. Igualmente se determinó por espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica niveles séricos de plomo, para permitir realizar correlación entre la presencia de punteado basófilo y la concentración de plomo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra

Se contó con una población de 34 individuos, 25 trabajadores de talleres gráficos, y 09 de talleres mecánicos de la Universidad de Los Andes, de ambos géneros (n = 15 género femenino y n = 19 género masculino) con edades promedios de 37,35 ± 10,37 y tiempo de exposición laboral de 8 a 10 horas/día.

Los mismos son sometidos al estudio voluntariamente y bajo su consentimiento, respetando las normas de bioética, se les realizó una ficha clínica de recolección de datos que permitió conocer antecedentes clínicos, hábitos alimenticios, consumo de bebidas alcohólicas y hábitos tabáquicos, entre otros.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron por punción venosa y capilar. Se extrajeron aproximadamente 4mL de sangre en tubos vacutainer heparinizados para la determinación de plomo. Las obtenidas por punción capilar, se utilizaron para elaborar los frotis de sangre periférica (estudios de morfología celular).

Aparatos

Para los estudios de morfología celular se utilizaron microscopios binoculares marca Nikon model ys 100.

Para la descripción del frotis se utilizó el método visual directo y fueron coloreados por la técnica de Coloración de Wright⁽²⁰⁾, siguiendo el procedimiento de Morales⁽²¹⁾.

La determinación de plomo se realizó por espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS) en un espectrofotómetro de absorción atómica marca Perkin Elmer, modelo AAnalyst 600 provisto de automuestreador AS 800 y a una longitud de onda de 283,3 nm. Se llevó a cabo siguiendo la metodología desarrollada previamente^(22,23).

Todas las medidas se realizaron inyectando 20 µL de patrón o muestra y 20 µL de solución modificadora de manera secuencial sobre el tubo de grafito y todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Las muestras de sangre se prepararon para un factor de dilución de 9,1 con tritón X-100 al 0,1 % v/v y HNO₃ ultra puro.

Las concentraciones de plomo se obtuvieron extrapolando en la ecuación de la recta la absorbancia obtenida para cada muestra y luego multiplicando por el factor de dilución. La ecuación de la recta se obtuvo a partir de una curva de calibrado acuosa (0 a 40 µg L⁻¹ de plomo).

Las características analíticas del método fueron: Masa características 20,47 pg, límite de detección 1,34 µg L⁻¹, intervalo de trabajo 4,46 – 40 µg L⁻¹, %RSD 1,68 para 6 medidas consecutivas de un patrón de plomo de 10 µg L⁻¹ y una sensibilidad de 0,00185 A-s L µg⁻¹. El programa de temperatura usado se muestra en la tabla 1.

Reactivos y preparación de soluciones

Todos los reactivos utilizados fueron del más alto grado analítico, entre ellos: Ácido nítrico al 65% marca

Riedel-de Haën, tritón x-100 marca Sigma, nitrato de plomo 95,5% marca Analar, paladio metálico 99,95% marca Sigma, argón 99,999% marca AGA-GAS, eosina, azul de metileno, amortiguador (buffer pH=7,4). Para la preparación de soluciones estándares y lavado del material de laboratorio se empleo agua desionizada de alta pureza Milli-Q (18 MΩcm⁻¹ de resistividad).

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa STATIX FOR WINDOWS. Todos los resultados son presentados en valores promedios ± Desviación Estándar (X ± DE). La comparación entre las medias de los grupos y las variables se hizo utilizando la prueba de ANOVA. Se tomo el 95% como índice de confiabilidad estadística (p < 0,05).

La estadística descriptiva global mostró niveles promedios de plomo de 36,03 ± 23,42 µg L⁻¹, observándose una gran dispersión de los datos obtenidos por la alta DE y confirmado por un coeficiente de variación (CV) de 64,99%.

Igual comportamiento tiene la varianza, evidentemente la muestra poblacional es heterogénea, la curtosis indica distribución normal platycúrtica (los datos están muy dispersos) en la Tabla 2 se muestran los resultados estadísticos globales y discriminados por género.

Se obvia la estadística por ocupación laboral, ya que la misma no mostró significancia. Sin embargo, al discriminar los resultados por género se observan DE con menores dispersiones, con CV más aceptables.

Tabla 1

Programa de temperatura para la determinación de plomo en sangre completa en el espectrofotómetro de absorción atómica marca Perkin-Elmer, modelo AAnalyst 600

Paso	Etapas	Temperatura (°C)	Rampa (s)	Duración (s)	Flujo de Argón (mLmin ⁻¹)
1	Secado	110	1	30	250
2	Secado	130	15	30	250
3	Pirólisis	850	10	20	250
4	Atomización	1800	0	5	0
5	Limpieza	2450	1	3	250

Tabla 2

Estadística descriptiva global y discriminada por géneros para los niveles séricos de plomo

Parámetro estadístico	Global (n=34)	Mujeres (n=15)	Hombres (n=19)
X ± DE	36,03 ± 23,42	16,90 ± 5,47	51,14 ± 20,90
Varianza	548,33	29,24	436,68
CV (%)	64,98	31,99	40,86
Mediana	26,4	17,10	48,70
Mínimo (µg L ⁻¹)	7,0	7,0	23,80
Máximo (µg L ⁻¹)	89	23,40	89,00
Curtosis	-0,505 (PLATYCÚRTICA)	-1,336 (PLATYCÚRTICA)	-1,00 (PLATYCÚRTICA)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mostraron con un 95% de confianza que niveles superiores o iguales a $30 \mu\text{gL}^{-1}$ coincidían con cambios en semiología morfológica eritrocitaria con predominio de punteados basófilos toscos (ribosomas no degradados aglutinados) en la Figura 1 se muestran los frotis, glóbulos rojos con anisocitosis moderada con microcitos y macrocitos escasos, poiquilocitosis leve con dianacitos. Las plaquetas no mostraron daños morfológicos, encontrándose normales en ambos grupos estudiados. Concentraciones inferiores a $25 \mu\text{gL}^{-1}$ de plomo se relacionaron con punteados basófilos finos.

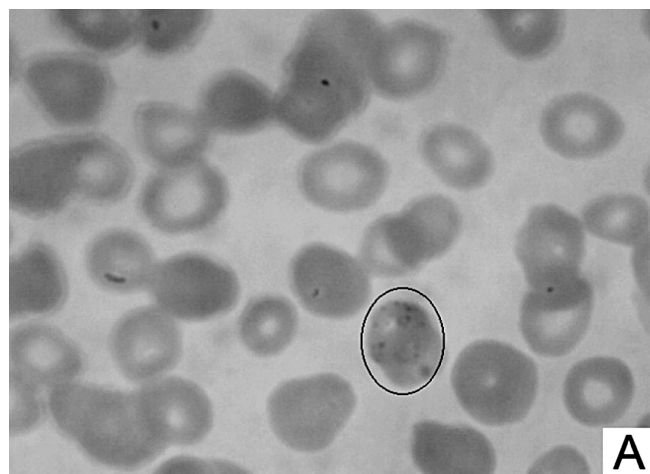


Figura 1. Punteado basófilo tosco (A,B), encontrados a niveles de plomo superiores o iguales a $30 \mu\text{gL}^{-1}$.

Entre el grupo de trabajadores de talleres mecánicos y operadores de imprenta no se observaron diferencias estadísticamente significativas con $p = 0,002$. Sin embargo, entre géneros se observaron mayores niveles de plomo en sangre y daños morfológicos eritrocitarios más marcados en el género masculino, con $p = 0,087$. Siendo este el más afectado, en la Figura 2 se muestra este comportamiento, como la distribución platicúrtica de los resultados. Este comportamiento de susceptibilidad por género (hombre) se podría explicar por mayor masa corporal lo que se traduce en mayor densidad ósea y mayor carga eritrocitaria.

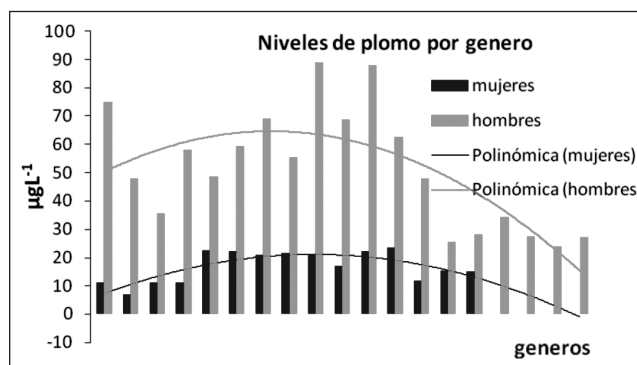


Figura 2. Niveles séricos de plomo por género.

Es de acotar que una variable importante como era los años de servicio, se obvió lo cual influye, es bien conocido que a mayor tiempo de exposición mayor será la concentración del metal en sangre. Sólo se evaluó el parámetro exposición horas/días, el cual no mostró significancia. De los 34 evaluados, 08 manifestaron ser fumadores, 30 ingerir alcohol en consumo social, los evaluados con hábitos tabáquicos mostraron niveles superiores a $50 \mu\text{gL}^{-1}$, coincidiendo 5 de ellos en referir síntomas asociados a intoxicación por el metal. La anemia sideroblástica presentada entre los grupos nos permitió asociarla a producto de exposición con plomo, resultando el punteado basófilo un buen indicador biológico, cuando se descartan otras patologías que permitan ser asociadas con este tipo de anemias.

Varios investigadores coinciden con nuestros resultados y refieren⁽²⁴⁻³²⁾ que los mecanismos por los cuales se producen las anemias sideroblásticas son múltiples y no bien conocidos, el trastorno último y común parece

residir en una síntesis defectuosa del heme; lo que hace que el hierro se acumule en el interior de las mitocondrias dando lugar a los clásicos sideroblastos en anillo. Si se descartan trastornos genéticos, alcoholismo, daños a nivel de medula ósea, es muy probable asociar este tipo de anemia con punteado basófilo tosco o moteado grueso con intoxicación por plomo. Otros⁽³³⁻⁴⁰⁾ describen que dentro de los numerosos intentos clasificatorios de las anemia sideroblásticas, manejan una clasificación sencilla y funcional que agrupa a este tipo de anemias en dos grupos: las hereditarias, ligadas al cromosoma X y las adquiridas, que son a su vez subdivididas en primarias o idiopáticas (anemias refractarias sideroblásticas) y secundarias a medicamentos (Cicloserina, Penicilamina, Piracinamida, Cloramfenicol, Fenacetinas, Melfalín, Aziatropina, Mostaza nitrogenada, Isoniacida, etc.) o a tóxicos (plomo, etanol, etc.). Refieren que una vez descartados las ligadas al cromosoma X, idiopáticas, o adquiridas por acción de algún medicamento, es muy probable asociar cambios anormales en semiología morfológica eritrocitaria, tales como: un punteado basófilo fino o tosco, glóbulos rojos normocíticos-normocrómicos, hematíes "en anillo", por exagerada depresión central muy pálida, desigualdad de forma, que no es circular sino periforme o abigarrada entre los hematíes y glóbulos blancos con granulaciones tóxicas constituyendo un signo característico para el diagnóstico precoz del saturnismo crónico oligosintomático, cabe acotar que todos estos cambios morfológicos fueron observados en el presente estudio. Por otro lado, Plagia y Newland^(40,41) igualmente coinciden en reportar que la anemia del saturnismo es debida a dos mecanismos: Uno debido a la inhibición de la síntesis de la hemoglobina (inhibiendo las enzimas delta-aminolevulínico dehidrasa y la ferroquelatasa) y otro por hemólisis, aparición de punteado basófilo. El plomo tiene gran afinidad por grupos imidazol, sulfhídrico, amino, carboxilo y fosfato, y como consecuencia de ello presenta una fuerte unión a las membranas biológicas, proteínas y numerosas vías metabólicas como la fosforilación oxidativa y la síntesis de la hemoglobina. La inhibición de la pirimidin-5'-nucleotidasa podrían ocasionar depósitos de ácidos nucleicos en los hematíes ocasionando el punteado basófilo de los hematíes. En trabajo realizado en el año 2007⁽⁴²⁾ al valorar los niveles de plomo en expendedores de gasolina, se obtuvo un resultado similar a este trabajo, donde coincidió que altos ni-

veles del metal se asociaban a porcentajes altos de punteados basófilos.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten concluir que el punteado basófilo (ya sea fino con concentraciones de plomo inferiores a $25 \mu\text{gL}^{-1}$ o grueso con concentraciones de plomo iguales o superiores a $30 \mu\text{gL}^{-1}$) resulta buen indicador de exposición e intoxicación por plomo, cuando se descarte que su presencia se debe a etiologías idiopáticas o medicamentosas. Igualmente la normocromía y normocitosis complementan esta orientación. Sin embargo, evaluar recuento de reticulocitos se hace necesario para complementar este hallazgo.

Los trabajadores de talleres mecánicos y de imprentas gráficas resultan una población vulnerable, la cual debe ser sometida a estudios periódicos. Los resultados obtenidos igualmente demostraron que cada persona responde al plomo de diferente manera, como se observó solo 5 sujetos del grupo evaluado refirió síntomas asociados a la intoxicación por el metal. Es importante saber que es posible tener una sobre exposición sin experimentar ningún tipo de síntomas. Así mismo se evidenció que la población masculina es más vulnerable a presentar mayores niveles de plomo en sangre que la población femenina, encontrándose una media de la concentración de plomo en mujeres de $16,90 \pm 5,47 \mu\text{gL}^{-1}$ y en hombres de $51,14 \pm 20,90 \mu\text{gL}^{-1}$.

Establecer información y orientación se hace necesario sobre este tema, ya que niveles altos de plomo conducen a daños del sistema nervioso central que se asocian a conductas delictivas que va a desarrollar una personalidad agresiva, la cual tiene la tendencia de promover acciones antisociales, según lo refiere un estudio de la Universidad de Cincinnati realizado por el profesor Kim Dietrich⁽⁴³⁾, que estableció un vínculo entre la contaminación por plomo y la tendencia a delinquir en la edad adulta. Entonces, viendo la importancia que tiene este metal en la salud y en el comportamiento humano es que se insiste en que es necesario contar con metodologías adicionales a las encontradas en laboratorios analíticos especializados; y así como lo muestran los resultados obtenidos aquí un estudio de morfología celular puede ser una herramienta útil para un pre-diagnóstico a exposición o intoxicación por plomo cuando por infraestructu-

ra no se cuente en laboratorios bioanalíticos con un equipo de espectroscopia de absorción atómica con atomización electroterámica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Sanin LH, Gonzales-Cossio T, Romieu I, Hernández-Ávila M. Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. Rev. Salud Pública Mex. 1998; 40(4): 359-68.
- (2) Wadi SA, Ahmad G. Effects of lead on the male reproductive system in mice. J Toxicol Environ Health A. 1999; 56(7): 513-21
- (3) Moreira EG, Rosa GJ, Barros SB, Vassiliev VS, Vassiliev I. Antioxidant defense in rat brain regions after developmental lead exposure. Toxicology. 2001; 169(2): 145-51.
- (4) Adonaylo VN, Oteiza PI. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. Toxicology. 1999; 135(2-3): 77-85.
- (5) Patra RC, Swarup D, Dwivedi SK. Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. Toxicology. 2001; 162(2): 81-8.
- (6) Bernadette R. Hematology, clinical principles and application. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2005.
- (7) Granick S, Sassa S, Granick J. Assays for porphyrins, delta-aminolevulinic acid dehydratase, and porphyrinogen synthetase in microliter samples of blood: application to metabolic defects involving the heme pathway. Proc Natl Acad Sci USA. 1972; 69: 2381-2385.
- (8) Lachant N, Tomoda A, Tanaka K. Inhibition of the pentose phosphate shunt by lead: a potential mechanism for hemolysis in lead poisoning. Blood. 1994; 63: 518-524.
- (9) Sassa S, Kappas A. Disorders of heme production and catabolism. In Handin RI, Lux SE, Stosel TP (eds): Blood: principles and Practice of Hematology. Philadelphia: JB Lippincott; 1995: 1473-1524.
- (10) Valentine W, Fink K, Paglia D. Hereditary hemolytic anemia with human erythrocyte pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. J Clin Invest. 1974; 54: 866-879.
- (11) Staffan S, Ingvar B. Chapter 31 – Lead. In: Handbook on the Toxicology of Metals, 3 ed. 2007; 599-643.
- (12) Pranay K, Pares J. Lead Nephropathy. Section of Nephrology, Associate Professor, Department of Internal Medicine, University of Oklahoma College of Medicine at Tulsa. 2008.
- (13) Ferrer A. Intoxicación por metales - Metal poisoning. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínico Universitario, Zaragoza. Anales. 2003; 26(1).
- (14) Safety & Health assessment & Research for prevention. Exposición de plomo en el trabajo: Un aviso para los trabajadores. 2002; Reporte # 17-6-2002(s).
- (15) Hoja de información sobre el plomo. University of MARYLAND, Environmental Safety, Division of administrative Affairs. Disponible en la World Wide Web: http://www.des.umd.edu/os/lead/spanish_factsheet.html [consultado Junio 2011].
- (16) Franco D. Contaminación por plomo. Informe elaborado por la Comisión de Salud Ocupacional. Sindicato médico de Uruguay. 2007.
- (17) Martínez M, Sosa G. Intoxicación por plomo. Revista Salud de los Trabajadores, Maracay-Venezuela. 1994; 2 (2): 159-162.
- (18) Woolf A, Goldman R, Bellinger D. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. Pediatr Clin North Am. 2007; 54: 271-294.
- (19) McGuigan M. Chronic poisoning: trace metals and others. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2007; chap 20.
- (20) Wright R. Association between iron deficiency and blood lead level in a Longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. J Pediatr. 1998; 142: 9-14.
- (21) Morales A. Técnicas Básicas Hematológicas. Cátedra de Hematología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Farmacia. Universidad de Los Andes. Mérida; 1999.
- (22) Burguera J, Burguera M, Rondón C. Determination of lead in whole blood and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using various chemical modifiers. Atomic spectroscopy. 1997; 18 (3): 109-113.
- (23) Molina L, Di Bernardo M, Rondón C, García M, Carrero P, Luna J, et al. Determinación y estandarización de plomo en sangre en operarios de estaciones de servicio del estado Mérida. ABCL. 2007; 41(2): 70-79.
- (24) Wyngaarden J, Smith J. Cecil Textbook of Medicine. 18 ed, Ed Saunders, Philadelphia USA. 1980; 899-900.
- (25) Rozman C. Medicina Interna de Farreras y Rozman. Vol II, 11 ed, Ed Doyma, Barcelona, España; 1988; 1503-1529.
- (26) Wintrobe. Hematología Especial Clínica. 3 ed: 1981; 588-591.
- (27) Kandola L, Swannell A, Hunter A. Acquired sideroblastic anemia associated with penicillamine therapy for rheumatoid arthritis (letter). Ann Rheum Dis. 1995; 54(6): 529-530.
- (28) May B, Dogra SC. Molecular regulation of heme biosynthesis in higher vertebrates. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 1995; 51: 1-51.
- (29) Ferreira G. Heme biosynthesis; biochemistry, molecular biology and relationship to disease. J Bioenerg Biomembr. 1995; 27(2): 147-150.
- (30) Bottomley S, May B. Molecular defects of 5-aminolevulinic acid synthase in X-linked sideroblastic anaemia. J Bioenerg Biomembr. 1995; 27(2): 161-168.
- (31) Noble J, Taylor G. Linkage analysis of a large pedigree with hereditary sideroblastic anemia. J Med Genet. 1995; 32(5): 389-392.

- (32) Prades E, Chambon C. A new mutation of the LA2 gene in a large family with X-linked sideroblastic anemia. *Hum Genet.* 1995; 95(4): 424-428.
- (33) Cotter P, May A. Late-onset X-linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid ALAS2 gene in two pyridoxine responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblast. *J Clin Invest.* 1995; 96(4): 2090-2096.
- (34) Takeda Y, Sawada H. Acquired hypochromic and microcytic sideroblastic anemia responsive to pyridoxine with low value of free erythrocyte protoporphyrin; a possible subgroup of idiopathic acquired sideroblastic anaemia. *Br J Haematol.* 1995; 90(1): 207-209.
- (35) Lynch S, De Berker D. Trichothiodystrophy with sideroblastic anemia and developmental delay. *Arch Dis Child.* 1995; 73(3): 249-251.
- (36) Soliman A, Bappal B. Growth hormone deficiency and empty sella in DIDMOAD syndrome; an endocrine study. *Arch Dis Child.* 1995; 73(3): 251-253.
- (37) Fitzcharles M, Kirwan J. Sideroblastic anemia with iron overload presenting as an arthropathy. *Ann of Rheum Dis.* 1982; 41: 97-99.
- (38) Smith O, Hann I. Pearson's marrow/pancreas syndrome; haematological features associated with deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Br J Haematol.* 1995; 90(2): 469-472.
- (39) Caudill J, Imran H, Porcher J, Steensma D. Congenital sideroblastic anemia associated with germline polymorphisms reducing expression of FECH. *Haematologica.* 2008; 93(10): 1582-1584.
- (40) Paglia D, Valentine W, Dahlgnier J. Effects of low level lead exposure on pyrimidine-5'-nucleotidase and other erythrocyte enzymes. *J Clin Invest.* 1976; 56: 1164-1169.
- (41) Newland J. The peripheral blood smear. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine.* 23 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2007; chap 161.
- (42) Yáñez C, Di Bernardo M, García M, Ríos N, Rincón J, Rodríguez N, et al. Valoración de parámetros hematológicos y bioquímicos como marcadores biológicos de exposición ocupacional al plomo en Mérida, Venezuela. *Retel / n°14* [ene 2008 - abr 2008].
- (43) Disponible en la World Wide Web: <http://www.latinoseguridad.com/LatinoSeguridad/MenCrim/plomo.shtml> [Consultado Junio 2011].