

“CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA”
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA
SEDE: I CÁTEDRA DE TOXICOLOGÍA
SUBSEDE: HOSPITAL DE NIÑOS R. GUTIERREZ

“Alteraciones neurocognitivas en pacientes pediátricos, expuestos a plomo”

Tutora: Prof. Titular Primera Cátedra de Toxicología U.B.A.
María Rosa González Negri

Autor: Francisco D. Lombardo

2018
Índice

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Objetivos y Metodología.....	2
Características Generales.....	3
Epidemiología.....	3
Fuentes.....	5
Toxicocinética.....	6
Toxicodinamia.....	8
Clínica Neurológica en Pediatría.....	13
Clínica Neurológica de la Intoxicación con Plomo.....	14
Patologías de la intoxicación con Plomo en la vida adulta.....	19
Diagnóstico.....	20
Tratamiento.....	28
Conclusión.....	39
Bibliografía.....	40

RESUMEN

La intoxicación con Plomo es un problema de la salud pública por muchos motivos, quizás el más importante de ellos es la discapacidad neurocognitiva que es capaz de generar.

Un grupo especial de riesgo, es la población pediátrica, sobre todo en la primera infancia, ya que en este grupo etario y debido a las características de sus hábitos, es más accesible el contacto con las fuentes de Plomo, haciendo más frecuente este tipo de intoxicación.

En los países subdesarrollados, como la Argentina, donde una gran parte de su población tiene escasos recursos, y en muchos casos, utilizan como medio de subsistencia el reciclaje de basura y elementos industriales desechados, sin el adecuado conocimiento ni las necesarias medidas de seguridad, haciéndolos de esta forma más vulnerables a las fuentes de exposición.

Es de gran importancia, el conocimiento de estas fuentes y la posible sintomatología que puede desarrollarse, para prevenir las posibles secuelas neurocognitivas que sin la intervención oportuna del especialista serían inevitables.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

Realizar una actualización sobre la intoxicación con Plomo en pediatría, haciendo especial foco en las alteraciones del neurodesarrollo.

Describir las características de la toxicodinamia.

Analizar la patología neurológica del adulto expuesto a la intoxicación con Plomo en la edad pediátrica.

Tratamientos actualmente disponibles en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre las alteraciones neurocognitivas de la exposición al plomo en pediatría, en las principales bases de datos

Características Generales

El plomo (Pb) es un metal suave y plateado, que está ampliamente distribuido geológicamente, que no cumple ningún papel fisiológico conocido. Pb, es una abreviación de su nombre latino Plumbum.

Ha sido utilizado por humanos durante al menos 7000 años, porque es fácil de extraer y trabajar. Es altamente maleable y dúctil, así como fácil de fundir y presenta dos estados de valencia de 2^+ y 4^+ .

Los compuestos inorgánicos de plomo pueden ser de colores brillantes y varían ampliamente en solubilidad en agua; varios se usan ampliamente como pigmentos en pinturas, como el cromato de plomo (amarillo) y óxido de plomo (rojo).

También forma compuestos orgánicos, de los cuales el tetrametilo y el tetraetilo se usaron comercialmente como aditivos para la gasolina.

También se utiliza en muchos otros productos, como pigmentos, material de soldadura, baterías, vidrieras, vajillas de cristal, municiones, esmaltes cerámicos, artículos de joyería y juguetes, así como en algunos productos cosméticos y medicamentos tradicionales.

“En la actualidad, buena parte del plomo comercializado en los mercados mundiales se obtiene por medio del reciclaje.”

(Según la OMS Febrero 2018)

El plomo ambiental viene principalmente de la actividad humana y está catalogada como una de las principales sustancias tóxicas. No es biodegradable y su ecotoxicidad sigue siendo una preocupación.

Epidemiología

El Pb causa daños en la población adulta. Una vez dentro del cuerpo, el plomo se distribuye hasta alcanzar el cerebro, el hígado, los riñones, y se deposita en dientes y huesos, donde se va acumulando con el paso del tiempo.

En los adultos la principal forma de adquirir esta intoxicación es por exposición laboral, ya sea por medidas inadecuadas de seguridad o la precarización del empleo, en el reciclaje.

El Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria ha estimado que, según datos de 2015, la exposición al plomo causó 494.550 muertes y la pérdida de 9,3 millones de años de vida ajustados en función de la

discapacidad (AVAD) debido a sus efectos a largo plazo en la salud. La mayor carga corresponde a los países de ingresos bajos y medianos. El Instituto estimó asimismo que la exposición al plomo fue responsable del 12,4% de la carga mundial de discapacidad del desarrollo intelectual idiopático, del 2,5% de la carga mundial de cardiopatía isquémica, y del 2,4% de la carga mundial de accidentes cerebro vasculares.

El plomo almacenado en los huesos puede volver a circular por la sangre durante el embarazo, con el consiguiente riesgo para el feto. Durante el embarazo puede ser causa de aborto natural, muerte fetal, bajo peso al nacer y malformaciones fetales. Pudiendo, contribuir con las causas de mortalidad neonatal e infantil.

La exposición al plomo en niños sigue siendo un gran problema de salud.

Los niños son los más vulnerables en especial los de corta edad porque, según la fuente de contaminación, llegan a absorber una cantidad de plomo entre 4 y 5 veces mayor que los adultos.

Además las características de los niños relacionados con su curiosidad y el hábito de llevarse cosas a la boca, los hace más propensos a ésta intoxicación al tomar contacto con objetos que contienen plomo o que están recubiertos de este metal (por ejemplo, tierra o polvos contaminados o escamas de pintura con plomo).

Esta vía de exposición es aún mayor en los niños con hábitos de pica, que pueden arrancar, y luego tragar, por ejemplo, escamas de pintura de las paredes, los marcos de las puertas o los muebles.

Los niños con desnutrición son más vulnerables al plomo porque sus organismos tienden a absorber mayores cantidades de este metal en caso de carencia de otros nutrientes, como el calcio. Los grupos expuestos a mayor riesgo son los niños de corta edad (incluidos los fetos en desarrollo) y aquellos de bajos recursos.

En Septiembre del 2017 la ONU, en su informe anual sobre seguridad alimentaria y nutrición dice que “815 millones de personas padecen hambre, con millones de niños amenazados de malnutrición.

Tras haber disminuido de forma constante durante más de una década, vuelve a aumentar el hambre en el mundo, que afectó a 815 millones de personas en 2016 (el 11 por ciento de la población mundial). Al mismo tiempo, múltiples formas de malnutrición amenazan la salud de millones de personas.

Este incremento, de 38 millones de personas más respecto al año anterior se debe en gran medida a la proliferación de conflictos violentos y de perturbaciones relacionadas con el clima, según explica El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2017. Unos 155 millones de niños menores de cinco años padecen retraso en el crecimiento (estatura demasiado baja para su edad), según el informe, mientras que 52 millones sufren de emaciación, lo que significa que su peso es demasiado bajo para su estatura.

El informe es la primera evaluación global de la ONU sobre seguridad alimentaria y nutrición que se publica tras la adopción de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, cuyo objetivo es acabar con el hambre y todas las formas de malnutrición en 2030 como una de las principales prioridades de las políticas internacionales.”

Otra situación preocupante en la salud pública es el trabajo infantil, que se encuentra fuertemente relacionada con distintas intoxicaciones entre ellas el plomo, esta actividad se encuentra prohibida en nuestro país por distintos marcos regulatorios (Como es la ley 26390, del 4 Junio 2008) de Prohibición del Trabajo Infantil y Protección del trabajo adolescente.

En la Argentina, no hay datos oficiales actualizados sobre desnutrición infantil, en indicadores básicos de la Salud y sobre el trabajo infantil.

Fuentes de exposición a plomo

El plomo es un constituyente natural del suelo y del polvo (0,002% de la corteza terrestre). Por sus propiedades ha sido ampliamente utilizado en la industria para la fabricación de pinturas, cerámica, vidrio, baterías, cañerías de agua, cables, soldaduras, naftas, medicamentos, juguetes, plomadas, artesanías, municiones y cosméticos.

Las fuentes más comunes de exposición ambiental a plomo son: el polvo, el suelo los alimentos y el agua. Otras fuentes surgen de actividades en pequeños talleres improvisados donde se funden metales y se reciclan artículos con plomo (fabricación de plomadas, reciclado de baterías).

La exposición al plomo también puede resultar del consumo de agua que circula por cañerías de plomo; de la utilización de Agua blanca del

Codex o del consumo de alimentos envasados en latas con soldaduras a base de plomo o cocidas en cerámicas pintadas.

En Argentina, la nafta no contiene plomo desde el año 1996 y el contenido de plomo en pinturas al látex, se encuentra regulado en concentraciones por debajo de 0,06%.

Por ello, en nuestro país, las fuentes más importantes de exposición al metal derivan de la contaminación de suelo, aire, agua o alimentos con desechos industriales o por la actividad minera y presencia de fundiciones.

También pueden mencionarse otras fuentes menos frecuentes como:

Remedios/Cosméticos: medicación folklórica; productos de fitoterapia, ayurvédica (suplemento dietario)

Hobbies/Miscelánea: Juguetes antiguos o importados de colección.

Soldaduras. Remodelado y pintado de casas antiguas. Fundición de plomo para plomadas de pesca o munición de armas. Fabricación de vidrio esmerilado.

Ingesta de carne de animales cazados con munición de plomo.

Ocupaciones/Industrias de riesgo: Extracción, tratamiento, preparación y empleo del plomo, sus minerales, sus aleaciones, sus combinaciones y de todos los productos que lo contengan.

Toxicocinética

Absorción

El plomo puede ser absorbido por diversas vías, siendo las más importantes la vía gastrointestinal y la vía respiratoria

Los adultos absorben aproximadamente el 10-15% del plomo ingerido en los alimentos, y los niños tienen una mayor tasa de absorción gastrointestinal, con un promedio de 40-50%. La vía inhalatoria alcanza el 30-40%, mientras que la cutánea en el caso del plomo inorgánico es escasa, pero se hace relevante cuando se trata de plomo orgánico (Agua Blanca del Codex).

Existe una mayor absorción de plomo cuando coexisten el déficit de hierro y calcio en la dieta, debido a que comparte con ellos algunos de los mecanismos de absorción, que también puede verse alterada por otros alimentos como los filatos (fibras de cereales), que la disminuyen, o la ingesta de grasas que la facilita.

Respecto a la absorción pulmonar, suele variar con la presentación (vapor o partículas) y con la concentración inhalada. Los vapores de plomo rápidamente ingresan al pulmón y pueden causar, dependiendo de la concentración, intoxicaciones agudas severas.

El plomo atraviesa fácilmente la barrera placentaria y su captación es acumulativa hasta el nacimiento. La leche materna también puede ser una fuente potencial de exposición.

Distribución

El plomo absorbido ingresa al torrente sanguíneo donde al menos el 99% es unido a los eritrocitos. Se distribuye en tejido blando y en hueso donde es más estable. En adultos, aproximadamente el 95% de la carga de plomo corporal se almacena en los huesos, en comparación con solo el 70% en los niños.

El resto se distribuye a los principales sitios de almacenamiento en los tejidos blandos, que incluyen hígado, riñón, médula ósea y cerebro. El plomo se concentra preferentemente en materia gris y es de particular importancia toxicológica. Las concentraciones cerebrales más altas se encuentran en el hipocampo, el cerebelo, el cerebro corteza y médula. A diferencia del almacenamiento de tejido blando, el plomo óseo se acumula a lo largo vida. Es importante destacar, que el recién nacido presenta concentraciones de plomo similares a las de la madre, ya que éste atraviesa la barrera placentaria sin dificultad, haciendo posible la intoxicación del neonato.

Excreción

El plomo absorbido que no se retiene se excreta principalmente en la orina (aproximadamente 65%) y bilis (aproximadamente 35%).

Los niños excretan menos de su captación diaria que los adultos, con una retención promedio en adultos de 1-4% versus 33% en niños.

Las vidas medias biológicas para el plomo se estiman de la siguiente manera: sangre (adultos, exposiciones de corto plazo), 25 días; sangre (niños, exposición natural), 10 meses; tejidos blandos (adultos, exposición a corto plazo), 40 días; hueso (trabecular), 90 días; y hueso (cortical), 10-20 años.

Plomo orgánico, el tetraetilo de plomo es soluble en lípidos, se absorbe fácilmente a través de la piel intacta y se distribuye ampliamente a los tejidos lipofílicos, incluido el cerebro. El plomo

tetraetílico es metabolizado a plomo trietilo, que se cree que es el principal compuesto tóxico.

Toxicodinamia

El plomo presenta una toxicodinamia compleja con numerosos efectos fisiopatológicos en diversos órganos y sistemas. A nivel biomolecular, los efectos del plomo son tres:

En primer lugar, su afinidad por los ligandos biológicos donadores de electrones, especialmente el grupo sulfhidrilo, que le permite unirse e impactar en numerosos blancos enzimáticos, receptores y estructuras proteicas.

En segundo lugar, el plomo es químicamente similar al calcio, por lo tanto, interfiere con numerosas vías metabólicas, particularmente en las mitocondrias y en los sistemas de mensajeros, que regulan el metabolismo de la energía celular.

En tercer lugar, el plomo exhibe efectos mutagénicos y mitogénicos en células de mamíferos *in vitro* y es cancerígeno en ratas y ratones.

Toxicodinamia Neurológica:

La neurotoxicidad del plomo presenta varios mecanismos, entre ellos la apoptosis, excitotoxicidad, alteraciones en la neurotransmisión y en la función de los segundos mensajeros, lesión mitocondrial, daño endotelial cerebrovascular y deterioro del desarrollo y función de la oligodendroglia y astroglia, aunque particularmente el primero, con la consiguiente formación anormal de mielina.

La neuropatía periférica es un efecto clásico del envenenamiento por plomo en el trabajo. En modelos animales, se asocia con la destrucción de células de Schwann, desmielinización segmentaria, y degeneración axonal.

Los nervios sensoriales son menos afectados que nervios motores.

La alteración en la señalización de calcio tiene implicaciones importantes en el aprendizaje y el déficit de memoria en niños expuestos al plomo. Se ha demostrado que los canales Ca^{+2} bloquean o liberan espontáneamente neurotransmisores.

La función cognitiva en estudios de roedores se mide generalmente mediante la potenciación a largo plazo (LTP) en hipocampo, esta

requiere la liberación presináptica de glutamato y la posterior activación del receptor de glutamato postsináptico N-metil-D-aspartato (NMDA).

Exposiciones crónicas al plomo que comienza en el útero y las exposiciones transitorias alteran la liberación presináptica de glutamato en el hipocampo.

Estos datos sugieren que la presencia continua de plomo no es necesaria para los cambios neuroquímicos, pero que existe una ventana de exposición que puede producir déficits irreversibles.

Las exposiciones agudas al plomo en cultivos celulares u homogeneizados de tejido cerebral han demostrado su capacidad para bloquear el receptor de NMDA, el cual interrumpe adicionalmente la señalización de calcio.

Al alterar tanto la liberación presináptica de glutamato como la señalización del receptor postsináptico, el plomo cambia significativamente las formas en que el hipocampo produce LTP.

Esto tiene implicaciones en la función de la memoria, ya que un mecanismo neuronal para la memoria tiene diferentes fases de LTP (corto, intermedio y largo plazo).

La exposición al plomo da como resultado LTP de larga duración, lo que dificulta la formación de fases a corto plazo e intermedias.

Además de alterar la homeostasis del calcio, el plomo puede desplazar metales en metaloproteínas e inducir estrés oxidativo.

El plomo puede reemplazar los metales fisiológicos en las metaloproteínas, lo que conduce a la alteración en la función de la proteína.

Por ejemplo, el plomo se une al sitio de unión al cinc de los factores de transcripción del dedo de cinc Cys² / His² TFIIIA y Sp¹, cuya función es importante para el cerebro en desarrollo y también reemplaza los metales divalentes presentes en Cu / Zn superóxido dismutasa (SOD), MnSOD y glutatión peroxidasa (GPx)1 y GPx⁴, que inhibe estas enzimas que son responsables de la captura de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Al igual que con muchas exposiciones de metales pesados, el plomo puede unirse al glutatión (GSH) y disminuir el grupo tiol reactivo, lo que aumenta el estrés oxidativo.

La interrupción de la señalización de calcio mitocondrial puede conducir a la generación de ROS y la pérdida del potencial de

membrana mitocondrial, iniciar la apoptosis e inhibir la Na⁺ / K⁺ ATPasa, disminuyendo los niveles celulares de ATP.

Si bien varios estudios investigan la influencia de la exposición al plomo en el cociente intelectual y la cognición en niños, la exposición al plomo en el desarrollo en roedores y primates no humanos han demostrado relación con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) en etapas posteriores de la vida.

La enfermedad de Alzheimer, es la enfermedad neurodegenerativa más común. Se caracteriza por demencia y pérdida de la cognición, con una patología cerebral compuesta de proteínas placas compuestas de beta amiloide (A β).

En los cerebros humanos postmortem de pacientes con EA, se ha medido que los niveles de plomo son significativamente más altos en el globo pálido, el giro dentado, la corteza temporal y la sustancia blanca temporal que en el control de cerebros sanos de la misma edad.

Un estudio observacional de personas mayores expuestas a metales pesados múltiples que viven cerca del volcán Etna en Sicilia encontró un aumento de plomo en la sangre de pacientes con EA que en controles sanos (Giacoppo et al., 2014).

La exposición a Pb aumenta el ARNm de la proteína precursora amiloide (APP) y la agregación de A β en ratas, la amiloidogénesis y la deposición de placa senil y regula al alza las proteínas APP en primates no humanos expuestos al plomo en la infancia.

Después de exponer a los ratones al plomo durante diferentes períodos de vida, Bihaqi et al. descubrieron que existe una ventana de vulnerabilidad a la toxicidad del plomo en el cerebro en desarrollo, donde el deterioro cognitivo se produce solo en ratones expuestos a Pb en edades iniciales, pero no como adultos (Bihaqi et al., 2014a).

La exposición temprana de los ratones al plomo mejora la expresión de la proteína tau asociada a EA y altera los marcadores epigenéticos asociados con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Bihaqi et al., 2014b; Masoud et al. 2016).

Una base epigenética para el aumento de la expresión de proteínas relacionadas con la EA y el deterioro cognitivo es una hipótesis emergente para explicar el vínculo entre la exposición temprana al plomo y la EA. Las exposiciones que ocurren durante las etapas

fetales o de la vida temprana pueden producir cambios epigenéticos en el cerebro que conducen la reprogramación de los genes.

En un estudio de ratas con exposición intra útero o postnatal a Pb, se observó una expresión de ADN metiltransferasa disminuida en el hipocampo de hembras expuestas (Schneider et al., 2013), sugiriendo que puede haber menos metilación del ADN y permitiendo así que los genes que normalmente son reprimidos sean expresados.

Inmunológico

El espectro de inmunopatologías potencialmente asociadas con la exposición al plomo se ha expandido. Se ha descripto que la exposición puede aumentar la IgE sérica y la incidencia de enfermedades atópicas.

Por ejemplo, los estudios experimentales en animales han demostrado que el plomo afecta a las células CD4⁺ y las células B, lo que resulta en una mayor producción de citocinas Th² e IgE.

También se detectaron niveles elevados de IgE sérica en niños expuestos al plomo ambiental.

En un estudio prospectivo de los niños de 224 mujeres reclutadas en Polonia en el segundo trimestre, con niveles de plumbemias maternas y de cordón inferiores a 2 µg/dl, se asociaron significativamente con la mayor frecuencia de sensibilización alérgica en los niños, determinada por pruebas cutáneas de alérgenos comunes para la edad.

Hay una serie de estudios que informan los efectos principales en los ensayos inmunes generales en humanos jóvenes y adultos.

En los niños, la exposición ambiental al plomo se ha asociado positivamente con los niveles séricos de inmunoglobulina (es decir, IgG, IgM, IgA e IgE), así como con el número de células CD8 + y B y se asocia negativamente con el número de células CD4 +.

En adultos, la exposición al plomo se ha asociado negativamente con el número de células NK y B, las concentraciones de complemento C3 y C4 y los niveles séricos de IgG, IgM e IgA.

Hematológico

El plomo es un potente inhibidor de varias enzimas en la ruta biosintética del hemo. También induce un defecto en la función de la eritropoyetina secundaria al daño renal asociado. Se cree que el

acortamiento de la vida útil de los eritrocitos es causado por una mayor fragilidad de la membrana. La inhibición de la pirimidina-5-nucleotidasa produce punteado basófilo en los eritrocitos producido por la degradación fallida de ARN nuclear.

Renal

La nefropatía por plomo produce un síndrome Fanconi like caracterizado por aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. Se cree que estos cambios están relacionados con alteraciones función mitocondrial. El plomo disminuye la excreción renal de ácido úrico, con concentraciones elevadas de urato en sangre y acumulación de cristales de urato en las articulaciones.

Cardiovascular

La manifestación cardiovascular más importante es la hipertensión. Esto es probablemente causado, por cambios en la contractilidad de las células musculares lisas vasculares, secundaria a la disminución de la actividad de la adenosina trifosfatasa (ATPasa) y la estimulación de la bomba $\text{Na}^+ \text{ Ca}^{+2}$.

Endocrino

La función tiroidea y adrenopituitaria se encuentra disminuida en adultos que trabajan con plomo.

Los niños con plombemias elevadas presentan disminución de la secreción de hormona del crecimiento humano y el factor de crecimiento insulina similar.

Sistema esquelético

El metabolismo óseo se ve afectado negativamente por el plomo. Se puede observar aumento de la densidad a nivel metafisario en radiografías de huesos largos de niños pequeños expuestos. El deterioro del crecimiento óseo y la reducción de la estatura están asociados con la intoxicación por plomo en la infancia.

Gastrointestinal

Los efectos gastrointestinales pueden explicarse en parte por la contracción espasmódica de la pared del músculo liso intestinal, similar a lo que ocurre en la pared muscular de los vasos.

Clínica Neurológica en Pediatría:

Trastornos del Desarrollo

Los trastornos del desarrollo son patologías que afectan entre un 20 y 35% de los niños.

Dado que la detección en algunos casos es compleja, se desarrollaron en nuestro país pruebas para lograr llegar a un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado ya se ha demostrado que de esta forma mejora el pronóstico de los pacientes.

El uso de instrumentos de pesquisa permite identificar niños en riesgo de padecer un problema de desarrollo, cuando los síntomas son aún leves.

La Sociedad Argentina de Pediatría recomienda el empleo de métodos de pesquisa para la detección oportuna de los problemas de desarrollo. La Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE) fue validada en Argentina para este fin.

Es un test sencillo, de bajo costo, destinado a la detección de problemas inaparentes del desarrollo en niños menores de seis años. Ha sido preparada en la Argentina, en el año 2004, en el Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", en base a la información recogida del Programa Nacional Colaborativo por el cual más de 200 pediatras de la Sociedad Argentina de Pediatría evaluaron a una muestra nacional de 3.573 niños sanos de 0 a 5.99 años de todo el país, de los sectores público, de obra social y privado. Con este estudio se pudieron estimar los percentiles 25°, 50°, 75° y 90° de la edad de cumplimiento de 79 pautas de desarrollo con la cual se construyó la prueba.

La detección oportuna de problemas de desarrollo:

- 1) Mejora la respuesta terapéutica, 2) reduce el tiempo de tratamiento, 3) mejora el rendimiento escolar, 4) reduce la deserción escolar, 5) reduce la desocupación juvenil.

La prueba fue construida ante la evidencia de que aproximadamente el 50 % de los problemas de desarrollo psicomotor eran tardíamente reconocidos. Un estudio realizado en el Servicio Nacional de Rehabilitación demostró que el tiempo medio entre que la madre detecta un problema en el niño y la intervención del pediatra o del

sistema de salud es demasiado largo, en promedio tres años. Este retraso no es privativo de la Argentina: ocurre en la mayoría de los países. Es por eso que la mayoría de los autores coinciden en que al menos, una vez antes del ingreso escolar, los niños tendrían que ser evaluados con un test formal de pesquisa. Se recomienda que las pruebas de pesquisa de problemas de desarrollo sean construidas en el país, para que sean culturalmente compatibles.

Consiste en una serie de preguntas a la madre y pruebas para administrar al niño sobre habilidades motrices finas y gruesas, relaciones sociales lenguaje y aspectos cognitivos. La administración de la prueba toma unos 20 – 30 minutos.

Los materiales son sencillos y constan de un Manual Técnico, una Caja de materiales y un Formulario de aplicación con rectángulos que representan los percentiles de la edad de cumplimiento de las pautas. Como todo test de pesquisa el resultado es *cualitativo*: el niño pasa o no pasa la prueba. Si no pasa, significa que existe una sospecha de que ese niño podría padecer un problema de desarrollo.

No es una prueba diagnóstica.

El niño que no pasa la PRUNAPRE requiere una evaluación más profunda del desarrollo.

Dado que la PRUNAPE es una prueba que puede traer inconvenientes en cuanto al tiempo y lugares.

Se desarrolló una pre prueba, para decidir quienes necesitan realizar la PRUNAPE y quiénes no.

Clínica Neurológica de la Intoxicación con Plomo

En la exposición crónica a bajos niveles de plomo, suele ser la presentación habitual, encontrándose alteraciones subclínicas, principalmente en el área cognitiva y neuroconductual. No existe un umbral de neurotoxicidad, por lo que no se puede establecer un límite de seguridad en la exposición al plomo, y por lo tanto no hay un valor de plumbemias sin efecto, habiendo registros de correlación negativa entre índices de rendimiento académico y plumbemias aún por debajo de 5 µg/dl.

Los estudios epidemiológicos han informado una asociación entre la exposición al plomo durante los 2 primeros años de vida y efectos adversos sobre el desarrollo para una variedad de parámetros

neurológicos, neurofisiológicos, cognitivos y de comportamiento, incluyendo: función neuromotora en el rendimiento académico, habilidades de lectura y matemáticas. Comportamiento delictivo o antisocial.

Alteraciones de la función ejecutiva, la auditiva y la visual.

Se han reportado hiperactividad, trastornos de conducta, trastornos de aprendizaje, pérdida de la audición y polineuropatía con afección predominantemente a nivel motor y debilidad muscular progresiva.

Efectos en el neurodesarrollo y valor de plombemia asociada ($\mu\text{g}/\text{dL}$)

Efecto	Plumbemia ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	Referencia
Riesgo aumentado para TDAH en niños de 4-15 años de edad	>1.3	Braun et al. 2006
Asociación significativa con las puntuaciones para el TDAH en niños 8-11 años de edad	1.9	Cho et al. 2010
Disminución del rendimiento en las pruebas estandarizadas de lectura y matemáticas en el 4to grado.	2	Miranda et al. 2007b
Riesgo aumentado para el TDAH en niños de 8 a 15 años.	>2	Froelich et al. 2009
Disminución del CI	2.1	Jusko et al. 2008
Asociación con TDAH	<2.2	Nigg et al. 2010
Aumento de falta de atención e hiperactividad en niños de 8-10 años de edad	≥2.2	Kim et al. 2010
Descenso del CI en niños de 10 años.	2.5	Schnaas et al. 2006
Depresión mayor, ataques de pánico y trastorno de ansiedad generalizado en adultos jóvenes de 20-39 años.	3	Bouchard et al. 2009
Asociación con TDAH	3.47	Nigg et al. 2008
Descenso del CI e hiperactividad en niños de 8 a 11 años.	3.74	Kim et al. 2010
Sin descensos del CI en niños de 6 a 10 años	3-4	Surkan et al. 2007
Sin efecto sobre los tests estandarizados de resultados escolares en niños de 7 y 8 años.	2-5	Chandramouli et al. 2009
Score descendido en el test de Fagan para inteligencia infantil en niños de 7 meses de edad.	<5 (cordón umbilical)	Emory et al. 2003
Asociación leve con déficit de las funciones cognitivas en niños de 12 a 36 meses de edad.	<5 (cordón umbilical)	Jedrychowski et al. 2009
Descenso del CI y bajo rendimiento académico en niños de 4 a 11 años de edad (verbal y no verbal)	5	Min et al. 2009
Descenso del CI y otras alteraciones neurológicas en niños de 7 a 9 años.	5.4	Chioldo et al. 2004
Disminución del Índice de Desarrollo Mental de Bayley (MDI) en niños de 2 años.	5-10	Tellez-Rojo et al. 2006

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones ambientales infantiles con plomo

En las distintas publicaciones sobre la alteración neurocognitivas, en estudios animales se ha demostrado que Pb afecta el aprendizaje, también se ha visto implicado en déficits de memoria.

Gilbert utilizó el hipocampo de roedores para simular alteraciones en fisiología, neuroquímica y estructura inducida por la exposición crónica al Pb del desarrollo. Al examinar LTP, encontraron aumentos inducidos por Pb en el umbral, disminuciones en la magnitud y tiempos de retención más cortos de la plasticidad sináptica. El análisis de respuesta adosada reveló una dosis-respuesta bifásica para la liberación de glutamato, LTP y la alteración postsináptico del receptor de NMDA, lo que sugiere la presencia de más de un mecanismo de acción de Pb.

Otros estudios revelaron que la exposición al Pb durante el desarrollo disminuye el mantenimiento de la plasticidad sináptica (es decir, reduce la durabilidad de la memoria).

La plasticidad estructural, en la neurogénesis adulta en el hipocampo también se ve afectada por la exposición al Pb.

Las tasas de identificación de algunas condiciones de desarrollo y de salud mental del niño, particularmente autismo, trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) y discapacidades del desarrollo, han aumentado dramáticamente en las últimas décadas.

Hay trabajos que relacionan los problemas de aprendizaje, trastornos del espectro autista (TEA) y TDAH con niveles aumentados de plomo. Incluso niveles muy bajos de exposición se asocian con un peor rendimiento escolar, marcado por el acortamiento de la capacidad de atención, problemas de lectura, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y fracaso escolar (Needleman, Gunnoe et al., 1979, Bellinger, Stiles & Needleman, 1992).

El análisis de datos de más de 4800 niños de 6 a 16 años que participaron en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en EE. UU. encontró una relación inversa entre los niveles de plomo en sangre y los puntajes de matemáticas y lectura en concentraciones inferiores a 5 µg / dl.

De hecho, la relación dosis-respuesta entre los niveles de plomo en sangre y la pérdida de cociente intelectual fue más importante con plumbemias inferiores a 10 µg / dl que a niveles más altos (Lanphear, Dietrich, Auinger y Cox, 2000).

Los primeros estudios sobre los efectos adversos de la exposición al plomo se centraron en el Coeficiente intelectual (CI) (p. Ej., Needleman, Gunnoe y otros 1979) y mostraron que los niños clínicamente asintomáticos con cargas elevadas de plomo en el

cuerpo, tenían un déficit de 4 a 5 puntos comparados con niños de las mismas comunidades con menores cargas de plomo.

Estudios más recientes han demostrado que los puntajes promedio de CI de los niños con niveles de solo 5-10 µg / dL son aproximadamente 5 puntos más bajos que los puntajes de CI de los niños con niveles inferiores a 5 µg / dL (Canfield, Henderson et al., 2003). Los déficits cognitivos asociados con la exposición al plomo se consideran irreversibles (Mazumdar, Bellinger et al., 2011; Dietrich, Ris, Succop, Berger & Bornschein, 2001; Bellinger, Stiles & Needleman, 1992; Wright, Dietrich et al., 2008). ; y los diferentes estudios coinciden en que no existe un nivel seguro de exposición al plomo.

La exposición temprana al plomo también se ha relacionado con el desorden de conducta, la delincuencia juvenil, el consumo de drogas e ingreso a prisión (Consejo Nacional de Investigación, 1993; Sciarillo, Alexander y Farrell, 1992; Needleman, McFarland, Ness, Fienberg y Tobin, 2002; Dietrich, Ris, Succopa , Bergerb y Bornscheina, 2001; Braun, Kahn, Froehlich, Auinger y Lanphear, 2006; Fergusson, Boden y Horwood, 2008; Nigg, Knottnerus y otros, 2008; Wang, Chen y otros, 2008; Ha, Kwon et al. ., 2009).

Otros déficits asociados con la exposición prenatal al plomo incluyen problemas de destrezas motoras finas y el tiempo de reacción, incoordinación ojo-mano y poca coordinación visual-motora (Chioldo, Jacobson & Jacobson, 2004; Needleman, Schell, Bellinger, Leviton y Allred, 1990), algunos de éstos déficits persisten a lo largo del tiempo hasta la edad adulta, incluso habiendo tenido niveles bajos de exposición (Mason, Harp & Han, 2014). La política de salud pública en relación con el plomo ha evolucionado constantemente a lo largo de los años en respuesta a la creciente evidencia científica.

La Resonancia Magnética (RM), se han utilizado para comprender mejor los mecanismos subyacentes de los efectos de la exposición al plomo en lo que se refiere a la función neurológica.

Los estudios en niños expuestos han encontrado una disminución del volumen cerebral, así como alteración de la mielinización y la integridad axonal (Cecil, Brubaker et al., 2008; Cecil, Dietrich et al., 2011; Brubaker, Schmithorst et al., 2009).

El Cincinnati Lead Study (CLS) fue el primer estudio epidemiológico longitudinal que utilizó RM en una población bien caracterizada por exposición al plomo (Bornstein, Hammond et al., 1985), demostrando

que la exposición prenatal o en la niñez temprana se asoció con una variedad de lesiones en la estructura cerebral del adulto, la organización y la función.

Los adultos jóvenes demuestran reducciones en el volumen de materia gris asociado con aumento de plomo en la sangre prenatal y/o temprana, y la magnitud de la pérdida aumenta con la edad (Cecil, Brubaker et al., 2008; Brubaker, Dietrich, Lanphear y Cecil, 2010).

Estas lesiones fueron más llamativas en las regiones frontales, en particular las cortezas prefrontales de la cingula anterior y ventrolateral, y fueron más marcadas en los hombres que en las mujeres. Los investigadores de CLS examinaron la conectividad de la sustancia blanca usando DTI, demostrando reducciones asociadas en la anisotropía fraccional (FA) (Brubaker, Schmithorst et al., 2009), y estas alteraciones se atribuyeron a cambios significativos en la difusividad radial, dado que ésta refleja principalmente alteraciones en el espesor de la vaina de mielina y las características de la organización, estos hallazgos sugieren que la exposición al plomo interrumpió la red neuronal subyacente. Éstos resultados, entre otros, que muestran asociaciones significativas entre la exposición infantil al plomo y la disfunción neuronal en regiones anatómicas discretas y alteraciones en la conectividad de la sustancia blanca, son consistentes con estudios conductuales que sugieren efectos cognitivos, motores y conductuales de la exposición temprana al plomo en la niñez.

Por lo tanto, el plomo parece afectar el volumen cerebral, la conectividad y el proceso metabólico, y estas alteraciones muy probablemente median los déficits observados en la función cognitiva, de aprendizaje, motora y conductual.

Patologías de la intoxicación con Pb en la vida adulta

Plomo y la enfermedad de Alzheimer

El informe del laboratorio Tiffany-Castiglioni se basa en la hipótesis de la deficiencia del chaperón, que se basa en la observación de que muchas enfermedades neurodegenerativas exhiben la acumulación intracelular de proteínas en las neuronas y la glía del cerebro, debido a la falla de la UPR.

Demostraron que Pb se une fuertemente a la chaperona molecular GRP78 y proporciona un posible vínculo mecanicista entre la exposición a metales pesados y la deficiencia de chaperonas. Estas chaperonas están implicadas en una serie de enfermedades del SNC, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA), una enfermedad neurodegenerativa cuyas manifestaciones clínicas aparecer en la vejez. Las características patológicas distintivas de EA (placas amiloides y proteínas asociadas) están presentes en condiciones normales individuos envejecidos, lo que sugiere que la EA puede resultar de la aceleración de los procesos normales relacionados con la edad en el cerebro. Los constituyentes principales de las placas seniles son de 39 a 42 aminoácidos péptidos, cortados de una proteína más grande llamada amiloide proteína precursora (APP) (Glenner y Wong, 1984; Masters et al. al., 1985; Selkoe y otros, 1986; Goldgaber y otros, 1987; Robakis et al., 1987; Tanzi et al., 1987). De estos, la forma A β que es compuesto de 42 aminoácidos se considera el más amiloidogénico. Entre el 5% y el 10% de la EA es familiar origen y puede implicar mutaciones en los genes asociados con la biosíntesis y procesamiento proteolítico (Haass et al., 1994; Suzuki y otros, 1994; Eckman et al., 1997; Ancolio y otros, 1999).

La genética de AD ha revelado que AD de inicio temprano (en b60 años de edad) se asocia con APP o las presenilinas (1 y 2), mientras que la susceptibilidad al inicio tardío EA está vinculada a la apolipoproteína E (ApoE, Bertram y Tanzi, 2004) y interacciones potenciales con el medio ambiente.

Esto sugiere que el medio ambiente y otros factores no genéticos son causalmente relacionados con el inicio de las formas esporádicas más comunes (N95%) de EA.

Otras enfermedades a largo plazo

En 1999, un estudio de casos y controles basado en la población encontró que en la exposición laboral crónica a Pb, así como a otras metales, se asoció con la enfermedad esclerosante (Gorell et al., 1999). Kamel et al. (2002) evaluaron la relación entre la exposición a Pb y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Encontraron ese riesgo de la ELA se asoció con elevaciones en sangre y hueso Pb niveles, lo que sugiere que la exposición a Pb jugó un papel en la etiología de ELA.

Diagnóstico

La intoxicación con plomo en niños es una patología ambiental de curso fundamentalmente subclínico y abarca casi todos los órganos y sistemas. No existen signos patognomónicos de este trastorno y los valores de plumbemias no siempre guardan relación con el cuadro clínico o con la duración de la exposición.

Guía para la evaluación médica de niños con sospecha de intoxicación por Pb¹

Síntomas y Signos (Anamnesis y Examen físico)	Sistema Gastrointestinal	Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, constipación, disgeusia (sabor metálico)
	Sistema Nervioso Central	Escasa concentración, cefalea, fatiga. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)
		Retraso en aparición del habla y desarrollo del lenguaje; problemas de conducta, hiperactividad
		Signos de hipertensión endocraneana
	Sistema músculo esquelético	Dolor articular y muscular (crónico)
Exámenes complementarios	Otros efectos crónicos	Hipertensión arterial, baja talla, pérdida de peso, debilidad
	Plombemia elevada ($\geq 5 \mu\text{g/dL}$)	
	Hematológico	Anemia con hipocromia; eritrocitos con punteado basófilo; protoporfirinas elevadas (Zinc protoporfirina) ^b
	Hepatograma	Transaminasas elevadas (intoxicación aguda)
	Otros	Hiperuricemia, hipocalcemia
	Orina	Proteinuria, glucosuria y aminoaciduria (intoxicación aguda)
	Radiología	Lineas de plomo en las metáfisis de huesos largos (intoxicación crónica)

^a Pueden estar ausentes a pesar de tratarse de un caso moderado de intoxicación.

^b El nivel de protoporfirinas (ZPP) no suele elevarse hasta que la plumbemia excede los 25 $\mu\text{g/dL}$ y puede también estar elevado en otros trastornos como en la anemia por deficiencia de hierro.

¹ WHO (2010).

Ante la presencia de manifestaciones de intoxicación infantil con plomo, la anamnesis deberá estar dirigida a identificar fuentes y caracterizar la exposición, a los fines de orientar intervenciones individuales y poblacionales cuando corresponda.

Se sugiere que el médico tratante releve la siguiente información durante la anamnesis.

Guía para la anamnesis de niños con sospecha de intoxicación por plomo²

Interrogatorio general	Iniciación y duración de los síntomas; antecedentes del desarrollo y maduración; hábito de pica; hábitos higiénicos; antecedentes de plombemias previas propias o de familiares; antecedentes familiares de intoxicación con plomo. Rendimiento escolar.
Antecedentes ambientales	Identificación de probables fuentes de plomo en el hogar y en los lugares donde el niño pasa gran parte de su tiempo (guardería, escuela). Tipo de cañería de agua (plomo). Uso de cosméticos o remedios folklóricos o importados. Contacto con juguetes u objetos de plomo o que tengan pinturas con plomo. Tipo de recipientes usados para la preparación de alimentos. Domicilios anteriores. Cercanía a industrias, talleres, fundiciones, minas.
Antecedentes familiares	Ocupación de los adultos de la casa. Nivel de instrucción de la madre. Hobbies y actividades recreativas de los adultos (pesca, cerámica, vitraux, prácticas de tiro) Estado socio económico familiar.
Antecedentes nutricionales	Antecedentes de malnutrición y bajo peso. Valoración nutricional actual.

Adaptado de las Recomendaciones 2005 de la Academia Americana de Pediatría.

² WHO (2010).

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones ambientales infantiles con plomo

Estudios de Laboratorio

El Plomo se puede dosar en sangre, por medio de la Plumbemia. Según el Center of Disease Control (CDC) no se ha identificado un nivel de plomo en la sangre seguro en los niños. La exposición al plomo puede afectar a casi todos los sistemas del cuerpo y debido a que a menudo ocurre sin síntomas obvios, con frecuencia no se reconoce.

El Programa de Prevención de Envenenamiento por Plomo Infantil de CDC está comprometido con las metas de Healthy People 2020 de eliminar los niveles de plomo en la sangre $\geq 10 \mu\text{g} / \text{dL}$.

La diferencia entre los niveles medios de plomo en sangre de niños negros no hispanos ($1.8 \mu\text{g}/\text{dL}$), en comparación con niños blancos no hispanos ($1.3 \mu\text{g}/\text{dL}$) o mexicano americanos ($1.3 \mu\text{g}/\text{dL}$) sigue siendo significativa ($p < 0.01$) (CDC, 2013).

La diferencia en los niveles medios de plomo en sangre entre los niños pertenecientes a familias con un índice de ingreso de pobreza <1.3 comparado con familias con un índice de ingreso de pobreza ≥ 1.3 también es significativo ($1.6 \mu\text{g}/\text{dL}$ versus $1.2 \mu\text{g}/\text{dL}$, respectivamente [$p < 0.01$]) (CDC, 2013).

El programa es parte de la División de Servicios de Emergencia y Salud Ambiental del Centro Nacional de Salud Ambiental.

En cambio para La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como intoxicación los valores de plombemia de más de $15 \mu\text{g}/\text{dl}$ y ha incluido el plomo dentro de una lista de diez productos químicos causantes de graves problemas de salud pública que exigen la intervención de los Estados Miembros para proteger la salud de los trabajadores, los niños y las mujeres en edad fértil.

La Organización está elaborando una serie de directrices para la prevención y el tratamiento de la intoxicación por plomo; su finalidad es ofrecer a los responsables de la formulación de políticas, las autoridades de salud pública y los profesionales sanitarios una orientación de base científica sobre las medidas que se pueden adoptar para proteger la salud de la población, tanto infantil como adulta, frente a la exposición al plomo.

En vista de que la pintura con plomo sigue constituyendo una importante fuente de exposición en numerosos países, la OMS ha unido fuerzas con el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente con el fin de crear la Alianza Mundial para Eliminar el Uso del Plomo en la Pintura. Esta iniciativa de colaboración tiene por finalidad concentrar y catalizar los esfuerzos desplegados para alcanzar los objetivos internacionales de prevenir la exposición de los niños al plomo a través de pinturas que contienen ese metal y minimizar el riesgo de exposición ocupacional a las mismas.

El objetivo general es promover la eliminación gradual de la fabricación y venta de pinturas que contienen plomo y, con el tiempo, eliminar los riesgos a ellas asociados.

La Alianza Mundial para Eliminar el Uso del Plomo en la Pintura representa un valioso instrumento para avanzar hacia el cumplimiento de lo establecido en el párrafo 57 del Plan de Aplicación de las Decisiones de la Cumbre Mundial sobre el Desarrollo Sostenible y en la resolución II/4B del Enfoque Estratégico para la Gestión de los Productos Químicos a Nivel Internacional, cuyo cometido es la eliminación gradual del uso del plomo en la pintura.

Eliminar las pinturas con plomo contribuirá al logro de dos metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible: la meta 3.9, a saber, para 2030, reducir sustancialmente el número de muertes y enfermedades producidas por productos químicos peligrosos y la contaminación del aire, el agua y el suelo; y la meta 12.4, a saber, de aquí a 2020, lograr la gestión ecológicamente racional de los productos químicos y de todos los desechos a lo largo de su ciclo de vida, de conformidad con los marcos internacionales convenidos, y reducir significativamente su liberación a la atmósfera, el agua y el suelo a fin de minimizar sus efectos adversos en la salud humana y el medio ambiente.

A nivel internacional se considera elevada toda plombemia igual o superior a 5 µg/dl.

Si bien esas son las metas, y dado que no existe valores seguros lo ideal sería que los valores de plombemia sean cero.

En la actualidad en nuestro país, la determinación de plombemias entre valores de 1 a 4,9 µg/dl, no es posible en la práctica diaria.

Dado que en esos valores pueden provocar alteración neurocognitiva en la población pediátrica, debería evaluarse un método que incluya todos los valores.

Sobre este tema hay publicaciones, con tendencia a bajar el valor de corte propuesto, basándose en las alteraciones neurocognitivas anteriormente citadas.

Recientemente un comité de expertos del CDC en EEUU, propuso que se relacionen los niveles de Pb en sangre con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) para identificar a niños que viven en ambientes contaminados. Por consiguiente, los nuevos niveles de referencia están basados

en plumbemias del 97.5% de niños de 1 a 5 años que residen en EEUU., por lo que desde mayo de 2012 el valor de riesgo es de 5 µg/dl y debe ser revisado cada cuatro años.

Es de la práctica diaria de la pediatría el uso de guías de crecimiento con gráficos de percentilos, para seguimiento de los pacientes (Control de talla, peso, perímetro cefálico, IMC, etc.).

Los gráficos propuestas por la Sociedad Argentina de Pediatría (Libro verde de la Sociedad Argentina de Pediatría: Guía para evaluación del crecimiento físico 2013) difieren de la guía de la OMS.

El Dr. Lejarraga en nuestro país es pionero en el tema (tanto en las guías de crecimiento como en la PRUNAPE) y fundamenta la utilización de las guías locales por sobre las internacionales de la OMS, en que las tablas de percentilos locales se ajustan mejor a las características étnicas de nuestro país. Por ejemplo, al comparar el peso en dichas tablas, en el libro verde de la SAP, un paciente puede catalogarse como desnutrido, mientras que con las tablas de la OMS, presenta bajo peso. Esta diferencia es importante en el diagnóstico, pero también en el tratamiento, y seguimiento del paciente.

Este tema también tiene relevancia en la salud pública, dado que según la guía que se utilice, bajan o aumentan los indicadores de salud. En nuestro país, hasta el momento no hay una guía nacional, sobre valores de plomo en población local pediátrica.

La plumbemia, es el método idóneo para evaluar la toxicidad del plomo y determinar las conductas terapéuticas a implementar y se realiza en sangre entera venosa. Se utiliza como mínimo 3 cm³ de sangre (ideal 5 cm³) en una jeringa heparinizada y se puede conservar en la heladera durante 5 semanas a 4 C° o en freezer durante 1 año, para su transporte al centro donde procesen la muestra.

De los métodos actuales para confirmar exposición y posterior absorción, la medición de la concentración de plomo en sangre es el más fácil de llevar a cabo. Sin embargo, existen limitaciones de orden técnico (contaminación del tubo, problemas en el espectrofotómetro, errores en la obtención de la muestra, etc.), y otras que tienen que ver con la cinética del plomo (tiempo de permanencia en sangre, tejidos blandos y depósito óseo).

La determinación de plomo en sangre entera puede realizarse:

- 1) por Micrométodo Leadcare® que tiene la ventaja de ser un equipo portátil de lectura directa que permite realizar estudios poblacionales utilizando apenas dos gotas de sangre capilar,
- 2) por Absorción atómica, atomización en llama, o por atomización electrotérmica en horno de grafito.

Otros estudios

- Plumburia: este es un método de utilidad clínica limitada, puesto que la excreción urinaria de plomo es baja, aún en aquellos niños que presenten un gran depósito óseo del metal, motivo por el cual no se recomienda su realización.

No se recomienda la determinación de la excreción urinaria de plomo luego de una dosis única de quelante (test de movilización).

- Medición de contenido de plomo óseo: es una técnica llamada fluorescencia de rayos X (KXRF). Permite evaluar, de manera no invasiva, el contenido de plomo en huesos. Su aplicación sirve como biomarcador de exposición previa. Si bien la cantidad de radiación utilizada es mínima, su uso está limitado primariamente a la investigación.

- Medición de plomo en pelo: existen pocos estudios. Posee limitaciones de orden técnico, como es la contaminación de la muestra. Actualmente no parece ser un método clínico útil para evaluación de intoxicación plúmbica en niños.

- Cuantificación de la inhibición de la síntesis del hemo: Los métodos incluyen medición de Protoporfirina Eritrocitaria (PPE), de niveles de Ácido Delta Aminolevulínico Urinario (ALA-U), e inhibición de la enzima Delta Aminolevulínico Deshidratasa (ALA-D).

Protoporfirina Eritrocitaria (PPE): la medición de este precursor del hemo, es una técnica simple y tiene la ventaja de correlacionar no sólo el grado de exposición, sino también el tiempo que lleva la misma. Los niveles de PPE se elevan luego de varias semanas de exposición y es pobre su correlación con bajos niveles de plombemia ($< 30 \mu\text{g/dl}$). Su concentración puede elevarse también en deficiencias de hierro, enfermedades inflamatorias y más raramente en porfirias.

Niveles de ALA-U: es otro intermediario de la síntesis del hemo, que al ser un producto hidrosoluble se excreta por orina. Los valores elevados se correlacionan con el tiempo de exposición. No tiene ventajas con respecto a la plumbemia.

Actividad de la ALA-D: esta enzima, al ser inhibida por el plomo, es un indicador de exposición prolongada. No se aconseja su determinación ya que hay otros factores que la alteran.

- La aplicación de técnicas hematimétricas puede mostrar la presencia de anemia, habitualmente microcítica e hipocrómica (causada por disminución de la producción y por hemólisis). También puede observarse la presencia del punteado basófilo.
- En algunos casos se deberá evaluar marcadores de la función renal.
- Puede haber elevación de transaminasas, pero no se debe solicitar de rutina.
- Radiografía de huesos largos: en niños pequeños, con antecedentes de importante exposición al plomo. Muestra la presencia de opacidades hiperdensas lineales transversales en la línea de crecimiento (metáfisis) de los huesos largos (líneas del plomoll), evidenciando un retraso radiológico en el crecimiento. Este no es un procedimiento de rutina para identificar el envenenamiento por plomo, sino más bien un hallazgo radiológico que muestra una exposición crónica.
- Dado que el plomo es radiopaco, la radiografía de abdomen puede ser de utilidad en el caso de ingestión de compuestos u objetos de plomo.

Tratamiento

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones ambientales infantiles con plomo

Recomendaciones de acuerdo a los valores de plombemia para niños menores de 6 años³

Plumbemia μg/dl	Recomendación
< 5	<p><u>Si presenta factores de riesgo:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Educación sobre toxicidad del plomo y promoción de hábitos saludables.- Prevención de riesgos ambientales y control/eliminación de la fuente de exposición.- Reevaluación en 1 año.
5 – 9,9	<ul style="list-style-type: none">- Historia clínica completa y examen físico detallado. Evaluación neuroconductual y psicológica.- Educación sobre toxicidad del plomo y promoción de hábitos saludables. Pautas dietarias y de higiene.- Prevención de riesgos ambientales y control/eliminación de la fuente de exposición.- Notificación a las autoridades competentes.- Reevaluación en 6 meses con plumbemia y hemograma.

Plombemia μg/dl	Recomendación
10 - 19	<ul style="list-style-type: none">- Referencia a personal de servicio social para visita domiciliaria, si se mantiene en este estadio por más de 1 año.- Evaluación integral por equipo interdisciplinario con especial énfasis en el área neuroconductual y psicológica, para detección, tratamiento específico y rehabilitación si corresponde (ver NOTA al pie).- Educación sobre toxicidad del plomo y promoción de hábitos saludables. Pautas dietarias y de higiene.- Prevención de riesgos ambientales y eliminación de la fuente de exposición.- Referencia a personal de servicio social para visita domiciliaria.- Notificación a las autoridades competentes.- Reevaluación en 3 meses con plumbemia y hemograma. Si se mantiene en este estadio por más de 6 meses o ha aumentado, siga las recomendaciones para plumbemias de 20–44 ug/dl.
20 - 44	<ul style="list-style-type: none">- Derivación a 2do o 3er nivel de atención.- Evaluación integral por equipo interdisciplinario para detección, tratamiento específico y rehabilitación si corresponde (ver NOTA al pie).- Educación sobre toxicidad del plomo y promoción de hábitos saludables. Pautas dietarias y de higiene.- Prevención de riesgos ambientales y eliminación de la fuente de exposición.- Referencia a personal de servicio social para visita domiciliaria. Investigación ambiental (personal entrenado).- Notificación a las autoridades competentes.- Plumbemia de control en 1 mes. Laboratorio: Hemoglobina, hematocrito, ferremia.- Solicitar plumbemia a los menores de 6 años y embarazadas que convivan con el niño.

Plumbemia µg/dl	Recomendación
≥ 45	<ul style="list-style-type: none">- Derivación inmediata al 3er nivel de atención para Hospitalización y tratamiento quelante. Laboratorio: Hemoglobina, hematocrito, ferremia, ZPP⁴.- Referencia a personal de servicio social para visita domiciliaria. Investigación ambiental (personal entrenado).- Solicitar plumbemia a los menores de 6 años y embarazadas que convivan con el niño.- Prevención de riesgos ambientales y eliminación de la fuente de exposición.- Educación sobre toxicidad del plomo y promoción de hábitos saludables. Pautas dietarias y de higiene.- Notificación a las autoridades competentes.

³ Adaptado de las Recomendaciones 2005 de la Academia Americana de Pediatría y del Protocolo de Manejo y Seguimiento de Población Pediátrica Según Valores de Plumbemia. Ministerio de Salud Pública de la R.O. del Uruguay (2009).

Se deberá realizar seguimiento clínico y de laboratorio hasta que el niño tenga dos (2) plumbemias consecutivas MENORES a 5 µg/dl. Recién entonces el niño podrá ser dado de alta.

Recomendaciones:

Las plumbemias pueden permanecer altas durante largos períodos, dependiendo de la duración y el tiempo de la exposición.

Es importante reasegurar el plan nutricional y las pautas de higiene.

Se deberá garantizar una correcta evaluación ambiental y la eliminación y/o control de la/s fuente/s de exposición, en caso contrario se deberá retirarse al niño del ambiente contaminado.

La autoridad ambiental local competente deberá instrumentar las medidas que correspondan para la remediación del sitio contaminado.

Si uno de los miembros de la familia es empleado en una fábrica donde se trabaja con plomo, deberá bañarse al terminar su jornada laboral, y no debe llevar la ropa de trabajo a su domicilio, ni el calzado.

Los niños no deben habitar ni jugar en ambientes que fueran utilizados para realizar trabajos o actividades recreativas con metales.

En el caso de exposición por ingestión de compuestos solubles de plomo que provienen de la pintura: mantener la integridad de la pintura (evitar el descascarado), no promover la remoción de la misma de manera no controlada. Cubrir las paredes con empapelados o cobertura con paneles evita el riesgo de contaminación.

Modificar hábitos de conducta (pica, llevar objetos a la boca, etc.). Se ha observado que niños con iguales fuentes de exposición (hermanos, aún gemelos), pueden tener amplias variaciones en sus niveles de plombemia, las cuales pueden ser explicadas por diferentes hábitos de conducta. Es importante acostumbrar a los niños al lavado frecuente de manos, especialmente antes de sus comidas.

En lo que se refiere a la preparación de los alimentos se deberá:

- a) lavar frutas y vegetales antes de su consumo.
- b) lavar las manos antes de realizar la preparación o cocción de los alimentos.
- c) no guardar alimentos en latas abiertas o recipientes que pueden contener plomo.

Evitar que los niños jueguen con artículos metálicos que puedan contener plomo.

Asegurar una adecuada nutrición, especialmente rica en minerales cuyo déficit se correlaciona con aumento de toxicidad del plomo, particularmente el hierro. Si existe deficiencia de hierro (determinada bioquímicamente), se debe corregir la misma farmacológicamente.

Quelantes

Es la administración de fármacos que aumentan la excreción de plomo por vía urinaria.

El tratamiento quelante siempre deberá ser indicado y supervisado por un Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica.

Está indicado en pacientes que presentan concentraciones de plomo en sangre mayor a 45 µg/dl, tengan o no síntomas. Esta decisión se sustenta en que al reducir los valores de plomo en sangre se disminuye en forma directa el riesgo de aparición de encefalopatía.

Todo tratamiento quelante se encuentra absolutamente contraindicado en pacientes con niveles inferiores a 25 µg/dl y en ningún caso debe ser iniciado hasta no asegurar la remoción o eliminación de las fuentes de plomo, o nuevas exposiciones, puesto que una vez completado el

tratamiento existe mayor riesgo de absorción y por lo tanto, padecer intoxicaciones de mayor gravedad.

Asimismo, el tratamiento quelante debe ir acompañado de intervenciones conducentes a modificar el estado nutricional del niño y sus hábitos de conducta.

Si el paciente se encuentra asintomático, debe repetirse la plombemia entre la semana y el mes (dependiendo de los niveles hallados) posterior al tratamiento. Se ha demostrado que el tratamiento quelante en estos niños, no evita ni revierte la neurotoxicidad a largo plazo, si no recibieron tratamiento correctivo ambiental, nutricional y conductual. Esto demuestra que la prevención primaria es la clave del tratamiento en las intoxicaciones por plomo.

En la práctica clínica, hay cuatro medicamentos que se usan para la terapia quelante y son el edetato cálcico disódico endovenoso (IV) e intramuscular (IM), el dimercaprol (IM), la penicilamina por vía oral (VO) y el succímero (VO). Las principales características químicas, farmacológicas, farmacéuticas y pautas terapéuticas de los cuatro medicamentos antes mencionados, se muestran en la Tabla 1, junto con las contraindicaciones, precauciones y efectos adversos principales. La selección del tratamiento depende sobre todo de los niveles de Pb en sangre y del examen físico del paciente. Es de vital importancia que, antes de comenzar con cualquier terapia de quelación, se consulte a médicos especialistas en esta materia, puesto que existen efectos secundarios asociados a cada medicamento y el protocolo a seguir es también diferente. El edetato cálcico disódico, dimercaprol y succímero son efectivos y están indicados en la mayoría de los pacientes, en cambio, penicilamina está recomendada sólo en algunos casos, ya que los datos de eficacia son inconclusos y posee más efectos adversos.

Si bien existen cuatro alternativas farmacoterapéuticas para tratar las intoxicaciones por Pb, su disponibilidad en el mercado farmacéutico no siempre alcanza a todas, lo cual agrava más la situación para los pacientes.

En Argentina, por ejemplo, el dimercaprol no está autorizado por ANMAT y el edetato cálcico disódico y el succimer, si bien están aprobados, los laboratorios que tienen el registro, actualmente no los comercializan.

Para acceder a ellos, los pacientes de Argentina podrían recurrir a la vía del uso compasivo. Otra opción para quienes lo necesiten, sería solicitar en farmacias la elaboración de los mismos como formulaciones magistrales. En conclusión, la penicilamina es el único fármaco disponible en nuestro país, y registrado también en otros países. Lamentablemente, es el que más efectos adversos produce, menos datos de eficacia presenta y cuya teratogenicidad está comprobada. Con respecto al succímero, algo interesante de comentar es el hecho que, en EEUU en el año 1991, fue aprobado como Medicamento Huérfano por la FDA, para tratar la intoxicación por Pb en niños.

Tabla 1. Características de los 4 agentes quelantes utilizados para tratar la intoxicación crónica por plomo¹⁶⁻²⁰

Nombre genérico (DCI, DCA)	EDETATO CÁLCICO DISÓDICO	DIMERCAPROL	PENICILAMINA	SUCCIMERO
Sinónimos	Calcium Disodium Eddetate (JAN), Calcium Disodium Versenate (TN), Eddetate Calcium, Eddetate calcium disodium (USAN), EDTA, Eddetas, Ácido etilendiaminotetraacético, CaEDTA	2,3-Dimercaprol, 2,3-Dimercaptopropanol, BAL, British Anti-Lewisite	Beta-Thiovaline, beta,beta-Dimethylcysteine, D-Mercaptovaline, D-Penamine, D-Penicillamine, D-Penicillamine, Dimethylcysteine, L-Penicillamine, PCA, Penicillamin, Penicillamina (CIT), Penicillaminum (DCI-Latin), Penicillamine	Ácido dimercapto-succínico, Dimercaptosuccinic acid, DMSA, Succimer, Succímero.
Estructura química				
Nombre Químico (IUPAC)	Acetato cálcico y disódico de 2-[2-(bis(carboximetil)aza]etilo	2,3-disulfanilopropanol-	ácido (2S)-2-amino-3-metil-3-sulfanilbutanoico	ácido 2,3-disulfanilbutanedioico
Código ATC (OMS)	V03AB03	V03AB09	M01CC01	sin código

Dosis Adultos	<p>Plomo en sangre 20-70μg/dL: 1g/m²/día durante 8 a 12hs IV o cada 8 u 12hs IM, durante 5 días. Luego descansar entre 2 y 4 días y repetir 1 ciclo más según necesidad (máximo 75mg/kg/día)</p> <p>Plomo en sangre \geq 70μg/dL y/o encefalopatía plúmbica: Dosis anterior combinada con dimercaprol (ver dimercaprol)</p>	<p>Intoxicación media: 4mg/kg IM una vez y luego 3mg/kg/4hs IM por 2 a 7 días combinado con edetato cálcico disódico aplicado en sitios diferentes</p> <p>Intoxicación severa: 4mg/kg/4hs por vía IM combinado con edetato cálcico disódico aplicado en sitios diferentes</p>	<p>En general: 1 a 1,5g/día VO, 2 horas antes o 3 horas después de las comidas, durante 1 a 2 meses</p>	<p>En general: 10 a 30mg/kg/día VO, durante 5 días</p> <p>Plomo en sangre 75μg/dL para hombres de 41 años: 10mg/kg VO 3 veces por día, durante 5 días. Luego, 10mg/kg VO 2 veces por día, durante 14 días</p>
---------------	---	---	---	--

Nombre genérico (DCI, DCA)	EDETATO CÁLCICO DISÓDICO	DIMERCAPROL	PENICILAMINA	SUCCIMERO
Dosis Niños	<p>Plomo en sangre 25 a 55μg/dL asintomáticos: $1\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ IV continuo por 6 hs como única terapia por 3 días si el porcentaje de excreción de plomo luego del tratamiento es entre 0,6 a 0,69 y 5 días si es > 0,7.</p> <p>Plomo en sangre 56 a 69μg/dL asintomáticos: $1\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ IM como única dosis, por 5 días $1\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ IV continuo por 6 hs por 5 días como única terapia. Repetir el ciclo si después de 7 a 10 días del tratamiento los valores rondan los 5μg/dL cercanos al valor inicial.</p> <p>Plomo en sangre $\geq 70\mu\text{g}/\text{dL}$ asintomáticos: Idem adultos</p> <p>Encefalopatía aguda sintomática: $1,5\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ IV continuo por 6 hs junto con dimercaprol, por 5 días. Luego interrumpir por 2 días y hacer otro ciclo si los niveles de plomo continúan elevados.</p> <p>Intoxicación leve sintomática: $1\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ IV</p>	<p>Intoxicación media y severa: Idem dosis adultos Recomendado cuando los niveles de plomo en sangre son $\geq 70\mu\text{g}/\text{dL}$</p>	<p>En general: 30 a $40\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ o 600 a $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ VO, 2 horas antes o 3 horas después de las comidas, durante 1 a 6 meses</p>	<p>Plomo en sangre $> 45\mu\text{g}/\text{dL}$: $10\text{mg}/\text{kg}$ VO 3 veces por día, durante 5 días. Luego, $10\text{mg}/\text{kg}$ VO 2 veces por día, durante 14 días. Se puede repetir el ciclo luego de 2 semanas</p>

	días. Luego interrumpir por 2 días y hacer otro ciclo si los niveles de plomo continúan elevados.			
Contra-indicaciones	Anuria, hepatitis, enfermedad renal activa	Insuficiencia hepática	Lactancia, embarazo, hipersensibilidad a penicilaminas, pacientes con agranulocitosis o anemia aplásica por penicilaminas.	Hipersensibilidad al succímero
Precuciones	En pacientes con encefalopatías y edema cerebral, la infusión IV puede aumentar la presión intracranal. Nefrotoxicidad dosis dependiente. Discontinuar tratamiento si aparecen oliguria o anuria severa. Ajustar dosis en enfermedad renal	En pacientes con sensibilidad al maní ya que las presentaciones suelen contener como excipiente aceite de maní. En pacientes con insuficiencia renal aguda se debe ajustar la dosis ya que el complejo formado se excreta por riñón.	En pacientes que han recibido terapia con oro, antimaláricos, drogas citostáticas, oxifenbutazona o fenilbutazona. En pacientes alérgicos a penicilinas (por posible sensibilidad cruzada) o con disfunción renal.	Pacientes con fallos renales o antecedentes de enfermedades hepáticas.

Nombre genérico (DCI, DCA)	EDETATO CÁLCICO DISÓDICO	DIMERCAPROL	PENICILAMINA	SUCCIMERO
Efectos secundarios severos	Fiebre, hipotensión, reacción de hipersensibilidad inmune, nefro-toxicidad, tromboflebitis.	Fiebre, hipertensión arterial, abscesos en el sitio de inyección, taquicardia	Leucemia linfoides aguda, agammulocitosis, anemia aplásica y sideroblástica, trombocitopenia, hepatitis colestásica y tóxica, alveolitis alérgica extrínseca, síndrome de Goodpasture, neumonía intersticial, falla hepática y renal, vasculitis renal, miastenia grave, síndrome nefrótico, bronquiolitis obliterativa, neuritis óptica, pancreatitis, pénfigo, púrpura trombocitopénica trombótica, necrolisis epidérmica tóxica	Neutropenia
Teratogenicidad (**)	Categoría B	Categoría C	Categoría D	Categoría C

Denominación Común: internacional (DCI); Argentina (DCA); Japonesa (JAN); Estadounidense (USAN); Italiana (CIT), Trade Name (TN) nombre de comercialización en español.
IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry
ATC: Anatomical Therapeutic Chemical (en inglés) o Anatómico Terapéutico Química (en español)
IM: intramuscular; IV: intravenoso; VO: oral
(**) Teratogenicidad según Micromedex. Categoría B: Estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo fetal pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o en estudios de reproducción animal han demostrado efectos adversos; Categoría C: Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embriotóxico o de otro tipo) y no hay estudios controlados en mujeres. Debe administrarse sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; Categoría D: evidencia positiva de riesgo fetal humano. Atraviesa la placenta.

Tabla 2. Especialidades aprobadas en Argentina^{21,11}, Brasil²³ Chile²⁴, EEUU²⁵ y Perú²⁶

Principio Activo	País (#)	Presentaciones comerciales® (Laboratorio)
Eddetato cálcico disódico	Argentina (a)	Calcium C Inca 20% inyectable endovenoso (Sandoz) (*)
	Brasil (b)	No registrado
	Chile (c)	No registrado
	EEUU (d)	Calcium disodium versenate 200mg/mL inyectable endovenoso (Graceway)
	Perú (e)	No registrado
Dimercaprol	Argentina (a)	No registrado
	Brasil (b)	No registrado
	Chile (c)	No registrado
	EEUU (d)	BAL inyectable IM (Korn SA)
	Perú (e)	No registrado
Penicilamina	Argentina (a)	Cuprimine 250 mg Cápsulas (Spedrog Caillon) Cupripen 250 mg cápsulas (Omedir)
	Brasil (b)	Cuprimine 250mg cápsulas (Meizler Biopharma) Cuprimine 250mg cápsulas (Merck Sharp e Dhone)
	Chile (c)	Penicilamina 250mg cápsulas (Best Pharma SA) Cupripen 250mg cápsulas (Best Pharma SA)
	EEUU (d)	Cuprimine 250mg cápsulas (Aton) Depen 250mg cápsulas (MedaPharms)
	Perú (e)	D-penil 250mg cápsulas (AC Farma) Penicilamina 250mg cápsulas (Instituto quimioterápico) Penicilamina 250mg cápsulas (Medrock SA) Penicilamina 250mg cápsulas (Medifarma SA)
Succimer	Argentina (a)	Chemet 100mg cápsulas (Janssen Cilag) (*)
	Brasil (b)	No registrado
	Chile (c)	No registrado
	EEUU (d)	Chemet 100mg cápsulas (Lundbeck) (Ω)
	Perú (e)	No registrado

(#) Agencia Reguladora^{21,23-26}; a) Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); b) Administración Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), c) Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH); d) Food and Drug Administration (FDA); e) Dirección General de Medicamentos, Inssumos y Drogas (DIGEMID)

(*) A agosto de 2012 el laboratorio no lo comercializa^{21,22}

(*) Aprobado pero no comercializado a agosto de 2012^{21,22}

(Ω) En el año 1991, fue aprobado como Medicamento Huérfano por la FDA para intoxicación por plomo en niños. Actualmente ya no goza de ese estatus^{28,29}

Conclusión

La intoxicación con plomo es un problema de salud pública, por el impacto que genera en forma inmediata en la edad pediátrica, y a largo plazo por las alteraciones neurodegenerativas. Dando como resultado un adulto con discapacidad por no haber tenido un diagnóstico oportuno, lo cual hace evidente la importancia de que los pediatras, médicos de familia y clínicos tengan presente esta intoxicación, a fin de poder realizar una oportuna interconsulta con el especialista y así evitar las severas secuelas que esta patología produce.

En Argentina existen programas que trabajan sobre esta problemática pero no tienen alcance nacional.

Citas bibliográficas

- 1.** Goldfrank y Hoffman: Goldfrank's Toxicologic Emergencies 8th Edition Mc Graw Hill 2007.
- 2.** Viccelio Peter: Emergency Toxicology Second Edition Lippincott-Raven 1998.
- 3.** Casarett & Doull's: Toxicology The basic Science of poison 8th Edition 2013.
- 4.** Caroline M. Taylor (NeuroToxicology 62 24–230): Data relating to prenatal lead exposure and child IQ at 4 and 8 years old in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children 2017.
- 5.** Prevention of Childhood Lead Toxicity, American Academic of Pediatrics Volume 1 38, number 1 , July 2016.
- 6.** Anita R. Bijoor (Ind J Clin Biochem 27(2):147–151): Neurochemical and Neurobehavioral Effects of Low Lead Exposure on the Developing Brain 2011.
- 7.** David C. Bellinger (Environment International 94 103–112): A developmental perspective on early-life exposure to neurotoxic 2016.
- 8.** Christine F. Delgado Lead Exposure and Developmental Disabilities in Preschool-Aged.2017
- 9.** ChildrenCenters for Disease Control and Prevention. Educational Interventions for Children Affected by Lead. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015.
http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/educational_interventions
- 10.** L.White (Toxicology and Applied Pharmacology 225 1–27) New and evolving concepts in the neurotoxicology of lead 2007.

- 11.** Virginia A. Rauh (Child Psychol Psychiatry 57(7): 775–7). Research Review: Environmental exposures, neurodevelopment and child mental health – new paradigms for the study of brain and behavioral effects 2016.
- 12.** Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Principles of Pediatric Environmental Health: Why are children especially susceptible to the adverse effects of environmental toxicants?. Atlanta Georgia: Centers for Disease Control; 2013.
- 13.** Kyoung-Nam Kima, (NeuroToxicology 53 193–200): Low-level Lead exposure and autistic behaviors in school-age children 2016.
- 14.** Renee M. Gardner (American Journal of Epidemiology): Environmental Exposure to Metals and Children's Growth to Age 5 Years: A Prospective Cohort Study 2013.
- 15.** Sabrina Llop (Toxicology 311 3– 12)Gender differences in the Neurotoxicity of metals in children 2013.
- 16.** Marek Jakubowski (International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health; 24:1 – 7): Low-level environmental lead exposure and intellectual impairment in children the current concepts of risk assessment 2011.
- 17.** Surabhi Shah-Kulkarni (Medicine Observational studyVolume 95, Number 4, January): Neurodevelopment in Early Childhood Affected by Prenatal Lead Exposure and Iron Intake 2016.
- 18.** Talia Sanders (Rev Environ Health. ; 24: 15–45): Neurotoxic Effects and Biomarkers of Lead Exposure: Review 2009.
- 19.** April P. Neal (Toxicol Res Camb 1; 2: 99–114): Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity 2011.
- 20.** Alison P. Sanders (Curr Environ Health Rep. 3: 284–294). Perinatal and Childhood Exposure to Cadmium, Manganese, and Metal Mixtures and Effects on Cognition and Behavior: A Review of Recent Literature 2015.

- 21.** Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals
World Health Organization 2012.
- 22.** Staffan Skerfving (NeuroToxicology xxx); Late effects of low blood lead concentrations in children on school 3 performance and cognitive functions 2015.
- 23.** Samuel Caito and Michael Aschner (Department of Molecular Pharmacology, Albert Einstein College of Medicine USA): Developmental Neurotoxicity of Lead 2017.
- 24.** Kathleen L. (American Academy of Pediatric January 19) Measurement Challenges at Low Blood Lead Levels 2018.
- 25.** Fontana Daniela (Revista de Salud Pública, XVII 1:49-59): Intoxicación por Plomo y su tratamiento farmacológico 2013.
- 26.** Guía De Prevención, Diagnóstico, Tratamiento Y Vigilancia Epidemiológica De Las Intoxicaciones Ambientales Infantiles con Plomo, Ministerio de Salud República Argentina 2013.
- 27.** Guía de Consulta Farmacoterapéutica. Martindale Barcelona <http://www.pharmaceutical-care.org/> 2012.

