

## Efectos nocivos del plomo para la salud del hombre

### Harmful effects of lead on human health

Alexis Rodríguez Rey,<sup>I</sup> Liliam Cuéllar Luna,<sup>II</sup> Geominia Maldonado Cantillo,<sup>II</sup> María Elena Suardiaz Espinosa<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El plomo es un metal pesado que se encuentra de forma natural en la corteza terrestre y ha sido distribuido en el ambiente, debido a fuentes fijas o móviles contaminantes antropogénica o naturales. Existen compuestos orgánicos e inorgánicos del plomo, que son liberados al aire durante la combustión del carbono y aceite. Este puede ingresar al organismo por tres vías: respiratoria, digestiva y dérmica o cutánea y causar efectos nocivos para la salud del hombre a nivel celular, sin que ni siquiera puedan ser percibidos a corto plazo. El objetivo de la revisión fue exponer las características del plomo y su influencia para la salud de la población. Dados los efectos nocivos del plomo y su influencia para la salud de la población, este es en la actualidad, un motivo de atención especial por constituir una parte importante de la contaminación ambiental presente en muchas ciudades en el mundo.

**Palabras clave:** metal pesado; plomo; salud; toxicodinámica; toxicocinética.

---

#### ABSTRACT

Lead is a heavy metal found in its natural form in Earth's crust, and distributed in the environment by anthropogenic or natural, fixed or mobile sources of pollutants. Organic and inorganic lead compounds are released to the air during carbon and oil combustion. Lead may enter the human body by three routes: respiratory, digestive, or dermal or cutaneous, but its damaging effects on human health at cell level can not be noticed in the short term. The purpose of the review was to characterize lead and

determine its influence on the health of the population. Special attention is currently being given to this subject, due to the harmful effects of lead and its influence on the health of the population, and because lead constitutes a large part of the environmental pollution present in many cities worldwide.

**Key words:** heavy metal; lead; health; toxicodynamics; toxicokinetics.

---

## **INTRODUCCIÓN**

### **GENERALIDADES SOBRE PLOMO**

Los metales se encuentran en forma aislada o combinados formándose minerales. Los minerales constituyen parte de la corteza terrestre, creándose depósitos superficiales o profundos en donde se encuentran concentrados, o bien disueltos en el agua de los mares y océanos, constituyen, lo que se conoce como ciclos hidrogeológicos responsables de la contaminación de aire, suelos, agua y alimentos.<sup>1</sup>

Algunos metales son los tóxicos más antiguos conocidos por el ser humano. Difieren de otras sustancias químicas en que no son creados y destruidos por el hombre. Este hecho de no poderse destruir y bioacumularse en los ecosistemas, hace de ellos una preocupación importante como elementos tóxicos.

Algunos metales llamados oligoelementos (Fe, Cu, Mn, Zn, Cr, Ni, Na, K, Ca, Mg), forman parte del organismo, se les encuentra en concentraciones muy bajas, formándose parte de enzimas y co-enzimas e intervienen en reacciones químicas redox e intercambios electrónicos en procesos celulares imprescindibles para la vida.

El plomo, es un xenobiótico que no es necesario para el organismo humano, para ninguna función fisiológica conocida, pero sus efectos adversos inciden sobre diferentes procesos bioquímicos esenciales, e incluso es tóxico a bajo niveles de exposición.<sup>2,3</sup> Si se encuentra en nuestros líquidos biológicos y órganos es porque ha ingresado desde el ambiente exterior.

Este metal pesado, se encuentra de forma natural en la corteza terrestre y distribuida en el ambiente, debido a fuentes fijas o móviles contaminantes antropogénica o naturales; en el primer caso, pasa al medio ambiente en 300 veces más que por procesos naturales.<sup>4</sup>

Los depósitos naturales más conocidos se encuentran en Canadá, EE. UU., México, Perú, Europa, Asia y Australia. Estas alcanzan a 19,000 Ton/año por los desgastes geológicos, emisiones volcánicas y de la actividad antropogénica, se estima que se genera 12 a 130,000 Ton/año. Durante todo este tiempo el plomo natural o antropogénico ha sido introducido en el ambiente a nivel mundial a través del transporte de la atmósfera.<sup>1</sup>

Como metal pesado es fácil de extraer y de trabajarlo, quizás por estas cualidades entre otras, es uno de los metales que más se ha utilizado y se trabaja.<sup>6</sup> Los minerales de los cuales se extrae el plomo son:

- La galena (sulfuro de plomo) el mineral más rico en este metal y del que se desprende la fuente principal de su producción comercial.
- La cerusita (carbonato de plomo).
- La anglesita (sulfato de plomo).
- Cromatos.
- Arseniatos y otros.<sup>1</sup>

Existen compuestos orgánicos e inorgánicos del plomo, entre estos últimos están el óxido y dióxido de plomo, que se usan en la fabricación de pinturas y dentro de los primeros, se encuentran diversos compuestos, que son liberados al aire durante la combustión del carbono y aceite. Una vez en la atmósfera, las partículas de plomo pueden viajar a grandes distancias contaminándose suelos, ríos, lagos y lagunas.<sup>5</sup> Este incremento de plomo en el medio ambiente se facilita también por la explotación minera junto a otros metales, así como el aumento de fábricas que procesan plomo o sus componentes.<sup>6</sup>

La contaminación no está limitada solo a los trabajadores expuestos al plomo, también se extiende a la población en general; o sea, a la población expuesta a la contaminación ambiental de este metal por las diferentes rutas de exposición (aire, suelo y agua). Es decir, en paralelo al desarrollo de las industrias, la contaminación y toxicidad por el plomo también está incrementada.<sup>7</sup>

Antes de la revolución industrial, el plomo antropogénico ha sido emitido de los subproductos de las minas y de la fundición de plomo, cobre y plata. A partir del siglo XVIII, la combustión de carbón conteniéndose plomo, fue la principal fuente de las emisiones industriales.<sup>8</sup>

En 1920 el plomo en forma orgánica como tetraetilo y tetrametilo de plomo, fueron muy conocidos ya que se usaron como aditivos en las naftas con el efecto antidetonante para automóviles; en la actualidad está prohibido su uso, para minimizar el efecto tóxico del plomo sobre la población humana, plantas y animales, así como el daño al medio ambiente. Otros como el estearato de plomo usado en la fabricación de algunos plásticos, es uno de las sales de plomo usada como estabilizante.<sup>4</sup>

Más del 95 % del plomo actual depositado en el ambiente, es de origen antropogénico. Estas prácticas justifican una vigilancia adicional de agentes antropogénicos y sus efectos sobre labiota.<sup>9,10</sup>

El plomo es extraído en más de cuarenta países, según la U.S. *Geological Survey Minerals Yearbook* en el 2008, la producción minera mundial de plomo fue 3,840000 toneladas, de la cual China tenía el 30 % y Australia alrededor del 22 %. El continente americano fue el mayor productor en el mundo hasta fines del 2004, incluyendo la extracción minera y la producción metalúrgica<sup>11</sup> y en algunas partes de Asia, en especial China, aún se utiliza el plomo en la infraestructura básica, incluidas las telecomunicaciones, informática y redes de distribución de energía.<sup>12</sup>

Durante el 2011, la producción mundial de plomo fue 4,5 MTM (millones de toneladas métricas), mientras que en el 2000 fue de 3,1 MTM, por tanto, la tasa de crecimiento promedio anual para los últimos diez años es de 3,54 %. El principal productor fue China con 2,2 MTM (49 %), seguido por Australia con 560,000 toneladas métricas (12 %), EE. UU. con 345,000 toneladas métricas (8 %) y Perú se consolidó como el cuarto productor con 240,000 toneladas métricas.<sup>10,13</sup>

En el caso de Cuba, si bien no tiene minas de plomo, ni eventos naturales que depositen plomo ambiental, ha tenido un desarrollo industrial considerable, que quizás no haya sido acompañada de una gestión ambiental adecuada, que hizo que fuera incorporándose a:

- Los suelos, dando lugar a los hoy llamados "sitios contaminados".
- Las aguas de ríos, desagües, etcétera.
- Al aire, por emisiones industriales, talleres de automotor, fábricas de acumuladores, entre otros.
- A los alimentos, juguetes, utensilios de uso domésticos, etcétera.

En vista de la larga historia de la contaminación ambiental del plomo, se puede pensar que la contaminación por este metal está controlada y que quedó en el pasado. La contaminación del plomo en casi su totalidad está bien controlada en la mayoría de las industrias. Sin embargo, en muchos países o casi todos, aún existe esta problemática. De hecho, alrededor del 29 % del plomo en Latinoamérica fue importado para ser usado en máquinas automáticas procesadoras de datos, representa, el 15 % de la producción mundial,<sup>13</sup> por lo que cada país ejecuta acciones correctivas y/o educativas de los peligros de este contaminante.

### **Cinética ambiental del plomo**

La mayor parte del plomo en el aire, se encuentra bajo la forma de partículas finas. Las formas químicas frecuentes emitidas por las diversas fuentes contaminantes son haluros, óxidos, sulfuros, sulfatos y carbonatos de plomo; no obstante, son los sulfatos, los compuestos predominantes en el aire.<sup>14</sup>

Estas son liberadas a la atmósfera en forma de gases, vapores o partículas sólidas capaces de mantenerse en suspensión, llamados material particulado (PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub>), en concentraciones superiores a las normales, las más perjudiciales son las de menor diámetro y por ende mayor capacidad tendrá por penetrar al árbol respiratorio, razón por la que se le atribuye su efecto más grave sobre la salud.<sup>14</sup>

En las capas superiores del suelo se encuentran estos compuestos, a excepción de los casos de su forma natural está ubicado en las capas profundas de la corteza terrestre. Su baja movilidad en suelo no permite el filtrado al subsuelo o capas subterráneas. La interacción del plomo con el suelo se hace mayor, si hay presencia de materia orgánica y coloides inorgánicos. Al aumentar el pH de los suelos disminuye la interacción con este y se hace más móvil.<sup>15</sup>

### **Características físico-química del plomo**

El plomo con símbolo Pb, es un elemento que químicamente se considera un metal pesado y se ubica en la tabla periódica en el periodo 6 y grupo IV A, con el número

atómico 82, de peso atómico de 207,2, con punto de ebullición de 1725 °C, punto de fusión 327,4 °C y su densidad de 11,4 g/mL. Se funde con facilidad a elevadas temperaturas, se encuentra de forma natural en estado sólido y no es biodegradable.<sup>1</sup>

Sus características físicas podemos citar que es de color gris plateado, no tiene capacidad elástica, tiene una excelente maleabilidad, muy resistente a la corrosión, forma con facilidad aleaciones, dúctil, baja conductividad, bajo punto de fusión que han favorecido su uso desde épocas antiguas, en múltiples aplicaciones de las actividades del hombre.<sup>4</sup>

### **Usos del plomo**

El uso de este metal tiene múltiples aplicaciones; se dan en procesos industriales y se usa tanto en forma sólida, como líquida, generándose polvo, humos o vapores, según se realicen unas operaciones u otras, y bajo algunas excepciones se emplea de manera casera e inapropiada en trabajos informales de acumuladores eléctricos por extracción secundaria de plomo a partir de baterías recicladas. Alrededor de un 40 % del plomo se utiliza en forma metálica, un 25 % en aleaciones y un 35 % en compuestos químicos.<sup>16</sup>

Su uso en la industria automotriz, en la fabricación de baterías y se empleaba también como aditivo de la gasolina durante la refinación del petróleo, medida que está controlándose hoy en día, sin su radicación total.<sup>17</sup> Además en el revestimiento de cables, tuberías (viviendas viejas), protección de materiales expuestos a la intemperie, fabricación de municiones, pigmentos para pinturas y barnices, fabricación de cristales, esmaltado de cerámica, la soldadura de latas, instrumentos de pesca y caza, protector de rayos X y radiación gamma.<sup>17</sup>

### **FUENTE DE EXPOSICIÓN DEL PLOMO**

El proceso de penetración al organismo, de un xenobiótico desde el medio ambiente hasta los lugares en que va a producir su efecto tóxico, puede dividirse en tres fases:

- *La fase de exposición:* comprende los procesos de transformaciones químicas, degradación, biodegradación (por microorganismos) y desintegración que se producen entre diversos tóxicos y/o la influencia que tienen sobre ellos los factores ambientales (luz, temperatura, humedad, etc.).
- *La fase toxicocinética:* comprende la absorción de los tóxicos en el organismo y todos los procesos subsiguientes: transporte por los fluidos corporales, distribución y acumulación en tejidos y órganos, biotransformación en metabolitos y eliminación del organismo (excreción) de los tóxicos y/o metabolitos.
- *La fase toxicodinámica:* comprende la interacción de los tóxicos (moléculas, iones, coloides) con lugares de acción específicos en las células o dentro de ellas (receptores), con el resultado de un efecto tóxico.

La caracterización de las fuentes de exposición al plomo es variada y pueden ser categorizadas de diferentes maneras. Se denominan como exposición ocupacional, ambiental y doméstica.<sup>18</sup>

### Con exposición ocupacional

El plomo es considerado como un contaminante ocupacional y distribuido en todo el mundo. Se hace referencia a aquella que tiene lugar en los sitios de trabajo en los que se desarrollan procesos de producción o manejo con plomo como la metalurgia, fundición y refinado, la minería extractiva, la plomería, actividades de soldadura, construcción civil, industria cerámica y fabricación de pinturas, manufactura de caucho y vidrio, reparación de buques, procesos de cortado del metal, manufactura de plásticos, fabricación y reciclados de baterías y hasta hace poco, como antidetonante para aumentar el octanaje de la gasolina.<sup>18,19</sup>

De aquí que la exposición ocupacional sea un gran problema,<sup>20,21</sup> donde deban existir regulaciones concretas que garanticen ambientes laborales, libres de exposición a este metal tóxico; de ahí que se han hallado niveles de plomo en sangre, superiores a los admisibles en trabajadores, lo que indica que las medidas de control son insuficientes.<sup>22</sup>

### Con exposición a nivel ambiental

Se puede encontrar plomo en el agua de ríos, lagos y océanos. En el agua de mar por ejemplo, se han encontrado concentraciones de plomo entre 0,003 y 0,20 mg/L, por lo que los peces y otros organismos que habitan en ellas incorporan el metal disponible y lo introducen en la cadena trófica. Algunos estudios al respecto han encontrado una relación cercana entre las concentraciones de plomo en agua de río y las concentraciones de plomo en tejidos blandos de moluscos y peces.<sup>23</sup>

En el suelo es posible encontrar plomo de manera natural, por lo general, áreas cultivables y regiones cercanas, a fuente de contaminación industrial tienen niveles del metal más elevados que terrenos baldíos. Los terrenos que se utilizan para pastoreo y cultivos deben tener especial cuidado con las concentraciones de plomo presentes, ya que éste podría ingresar en el organismo de plantas y animales de uso alimentario, lo cual dicho metal conduce a su acumulación y distribución en diferentes ecosistemas.<sup>23,24</sup>

En la atmósfera el plomo está relacionado con las fuentes de emisión, bien sea natural o facilitada por actividades antropogénicas en áreas urbanas con: el transporte por carretera, la producción de energía, la combustión de residuos,<sup>24</sup> la producción de revestimientos de cables, pinturas, barnices, esmaltes, vidrio y cristales, las fundiciones de hierro y acero, así como la producción tecnológica de cemento y fertilizantes.<sup>18</sup> Por esta razón las áreas rurales tienden a presentar menores concentraciones del metal en el ambiente, en aquellas consideradas zonas industriales.<sup>25</sup> Por lo general, las sales inorgánicas de plomo son poco solubles en agua, dependiendo su solubilidad del tamaño de las partículas, del pH y de la presencia de otros componentes en la dieta.

Los niveles permisibles de plomo en aire, según la Agencia de Protección Ambiental (EPA), es de 0,15 g/m<sup>3</sup>. Además, en un estudio realizado en Australia se reporta niveles de plomo superiores a los permitidos sobre los objetos y paredes presentes en las viviendas en áreas urbanas.<sup>26</sup>

### Con exposición doméstica

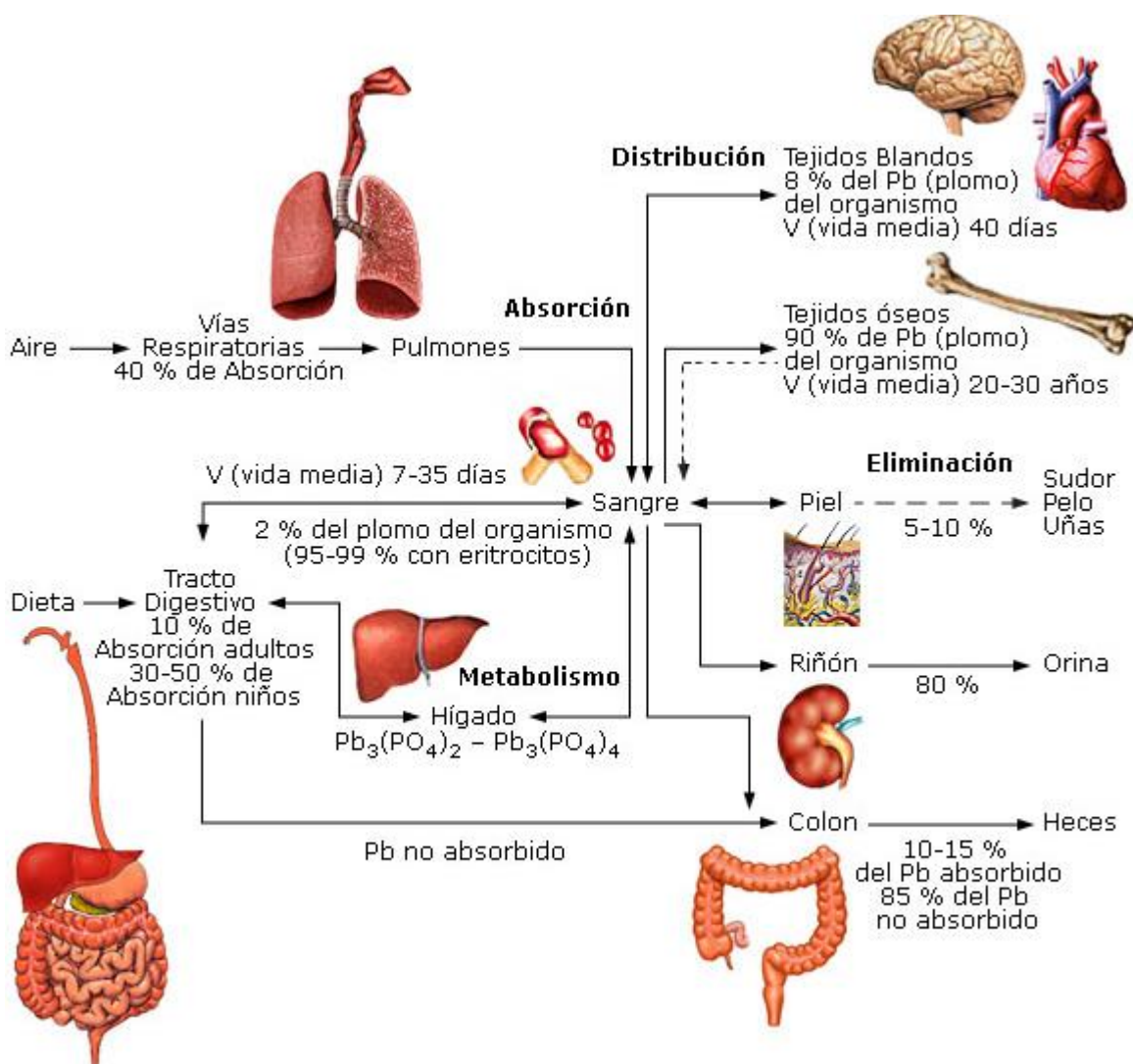
Se atribuyen como fuentes de contaminación la pintura de paredes con compuestos de plomo, al igual que la pintura de juguetes y el uso de vasijas, utensilios de cocina de cerámica vidriada, hasta en el agua para consumo humano y en los alimentos e inclusive hasta en la leche materna.<sup>18,24</sup>

### TOXICOCINÉTICA DEL PLOMO

#### Vías de absorción

El plomo puede ingresar al organismo por tres vías:

- Respiratoria.
- Digestiva.
- Dérmica o cutánea (Fig. 1).<sup>17</sup>



**Fig. 1.** Toxicocinética del plomo en el organismo humano.

El plomo inorgánico solo puede acceder por las dos primeras y no puede ser metabolizado por el organismo, mientras que el plomo orgánico puede penetrar por cualquiera.<sup>19</sup>

Por la piel la entrada del plomo inorgánico es mínima, pero el plomo orgánico pasa a través de los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas directo al torrente sanguíneo.<sup>10</sup> El plomo que se absorbe por vía respiratoria es cercano al 40 % depositado en los pulmones, se encuentra en sangre circulándose alrededor de 50 h, pasándose un porcentaje a tejidos, o es eliminado (Fig. 1), aunque cierta cantidad de absorción puede llevarse a cabo en las vías aéreas superiores, la porción más relevante tiene lugar en las vías respiratorias inferiores, a nivel de alvéolo, a través de la circulación pulmonar.<sup>19</sup>

El grado de absorción de esta vía depende de la concentración ambiental, del tiempo de exposición, de la forma física de la porción de polvo o tamaño de la partícula respirable, es por lo general inferior a 5 µm, y de factores personales como la edad, la frecuencia y volumen respiratorio.

En cuanto a la vía digestiva se refiere, cuando las partículas de polvo son ingeridas directo a través de las manos, alimentos, bebidas o cigarrillos que proviene de la contaminación ambiental, el plomo se fija en la saliva y se traga, seguido por el tracto digestivo y se debe al ingreso por la comida, bebidas o la tierra; es estimado que los niños de 2 a 3 años ingieren alrededor de 100 mg de tierra por día (Fig. 1).<sup>19</sup>

Esta vía depende del estado físico y químico del metal, el tránsito gastrointestinal, la edad, estado fisiológico, estado nutricional, deficiencias de los niveles de calcio, hierro, fósforo o zinc, si existe niveles altos de grasa en la dieta, la absorción puede ser mayor, ingesta inadecuada de calorías, presencia de estómago vacío o ayuno prolongado y factores genéticos del individuo.<sup>27,28</sup>

### **Distribución y almacenamiento en el organismo**

Estudios científicos realizados sugieren que un modelo de tres compartimientos permite explicar la distribución del plomo en el organismo (Fig. 2). Tras la inhalación o ingestión del metal absorbido pasa al torrente sanguíneo, es transportado por los glóbulos rojos unidos a las proteínas del plasma en un 95 %, luego es distribuido por la sangre hacia los huesos y tejidos blandos (hígado, riñón, médula ósea y sistema nervioso central); la vida media del metal en sangre es de 35 días, en tejidos blandos de 40 días y en los huesos 27 años, es por ello que está presente en mayor por ciento en los huesos.<sup>28</sup> Esta ruta de distribución del plomo parece ser similar en niños y adultos; aunque en los adultos el mayor almacenamiento es en los huesos.

El plomo interfiere con el metabolismo del calcio y de la vitamina D, además compite con el calcio y el hierro, originando hipocalcemia y anemia, son los niños los más vulnerables; los niños absorben hasta un 50 % del plomo que penetra en su cuerpo, en comparación con el nivel de absorción de plomo en los adultos, que oscila entre el 10 % y el 15 %, es decir los niños absorben dosis tres veces superiores a la de los adultos.<sup>28</sup> Cuando el plomo entra en el organismo, las enzimas que metabolizan los aminoácidos azufrados lo transforman en sulfuro de plomo. En exposición crónica, el plomo se deposita en forma de fosfato de plomo insoluble en los huesos de rápido crecimiento (huesos largos), lo cual puede ser observado en las radiografías, conocido como las líneas de plomo.<sup>27</sup>



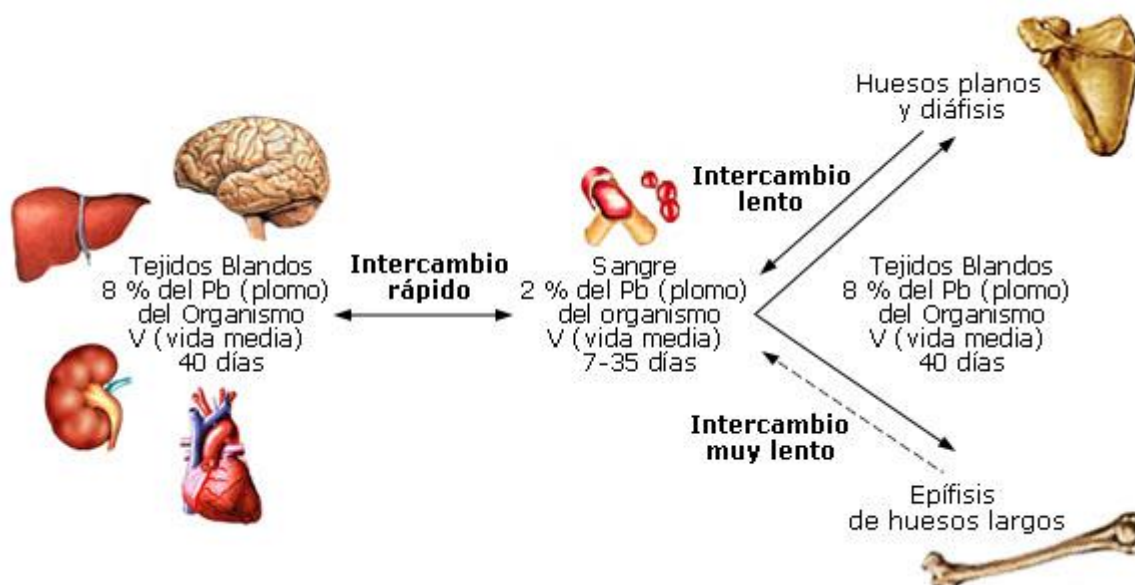


Fig. 2. Modelo multicompartmental de distribución del plomo.

El plomo se acumula en los huesos a lo largo de la vida, pero al mismo tiempo, es movilizado hacia la sangre. Esta movilización se observa en las madres gestantes y es preocupante, debido a que el plomo puede atravesar muy fácil la barrera placentaria y acumularse en los huesos del feto, es su concentración en el cordón umbilical de 85-90 % de la concentración en sangre materna, ocasionándose un riesgo para el feto, causándose partos prematuros, bajo peso en recién nacidos e incluso abortos.<sup>27</sup>

### Eliminación. Metabolismo o biotransformación

El plomo puede ser excretado por diferentes vías, son las principales y las de mayor importancia toxicológica, la fecal y la renal. Por vía fecal se elimina cerca del 85 % del plomo no absorbido y por vía renal se desecha un aproximado del 80 % del plomo absorbido. Otras vías de excreción son el cabello, el sudor, la leche materna, la descamación de la piel y los dientes<sup>19</sup> (Fig. 1).

El plomo tiene muy baja biotransformación. El plomo inorgánico no se metaboliza, sino que se absorbe, se distribuye, se acumula y excreta de forma directa, sin embargo el plomo orgánico sufre un proceso de transformación escasa donde pasa a fosfato plumboso y luego a fosfato plúmbico (Fig. 1), el cual es menos soluble y por tanto se excreta en menor proporción, lo que aumenta la concentración y acumulación en el organismo.<sup>19</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS DEL PLOMO SOBRE LA SALUD

La mayoría de los mecanismos de toxicidad del plomo han sido estudiados en diferentes procesos bioquímicos; los aspectos más importantes de estos mecanismos son detallados a partir de la perturbación enzimática en procesos celulares.

La frecuencia y severidad de los síntomas médicos se incrementa con la concentración de plomo en la sangre. Los síntomas comunes de envenenamiento agudo son: pérdida de apetito, náuseas, vómito, calambres en el estómago, estreñimiento, dificultad para dormir, fatiga, mal humor, dolor de cabeza, dolores articulares o musculares, anemia y disminución del deseo sexual. A largo plazo (crónicos), el daño en el ser humano, se

centra en varios sistemas, son los más importantes el nervioso, hematopoyético, renal y el reproductor.<sup>4</sup> Todos los mecanismos de daño y efectos adversos en la salud están fundamentados de que este metal no tiene ninguna función biológica en los organismos vivos.

Los efectos tóxicos del plomo y sus compuestos han sido investigados por varios años en diferentes sistemas animales y vegetales,<sup>4-6</sup> de hecho, un estudio realizado por Zizza y colaboradores reporta que el plomo genera disfunciones neurológicas que pueden poner en peligro la supervivencia de peces de gran valor comercial.<sup>6,7</sup>

El plomo es tóxico para la salud.<sup>6</sup> La concentración del plomo en sangre es usado para determinar el grado de toxicidad o de exposición a este metal y los posibles daños que puede ocasionar. Dentro de los efectos generales en la salud producidos por la exposición al plomo, se tienen:

- *Efecto hematológico:* la influencia del plomo en la aparición de anemia, se debe al inhibir la enzima delta-deshidratasa del ácido D-aminolevulínico (ALAD) y la actividad de la ferroquelatasa,<sup>8</sup> esta última encargada de catalizar la inserción del hierro en la protoporfirina IX, y es muy sensible al plomo.<sup>18</sup> Una disminución en la actividad de esta enzima provoca un aumento del sustrato le protoporfirina eritrocitaria (EP) en los hematíes. El aumento del ácido D-aminolevulínico y de las protoporfirinas eritrocitarias libres, son eventos asociados a la exposición al plomo.<sup>9</sup>

El proceso ocurre por la afinidad de la unión del metal a los grupos sulfhídricos de las metaloenzimas dependientes de zinc, de tal manera que puede alterar su estructura y su función, o bien competir con otros metales esenciales en los sitios activos de éstas, es el resultado final el aumento de las protoporfirinas, resultando al final la anemia e incremento de punteado basófilo a reducir la producción de hemoglobina, y disminuye la vida media de los eritrocitos ocurre tanto en niños como en adultos.<sup>10,11,18</sup>

- *Efecto neurológico:* la exposición a plomo trae consigo afecciones del sistema nervioso central periférico, acumulándose en el espacio endoneural de los nervios periféricos causando edema, aumento de la presión y finalmente daño axonal.<sup>12</sup> La exposición crónica del plomo ocasiona fatiga, disturbios al dormir, dolor de cabeza, irritabilidad, tartamudeo y convulsiones. También puede producir debilidad muscular, ataxia, mareos y parálisis, asimismo, la habilidad visual, el tacto fino y la noción del tiempo se pueden ver alterados, presentándose cuadros de ansiedad, alterándose el humor y la habilidad cognitiva.<sup>13</sup> La neurotoxicidad del plomo se observa tanto en adultos como en niños.<sup>14</sup> En niños la neurotoxicidad está en relación con la dosis de envenenamiento,<sup>15</sup> otros estudios demuestran que la neurotoxicidad tiene asociación con el comportamiento, el grado de ansiedad y lo niveles intelectuales.<sup>17</sup>

El mecanismo de acción es complejo; en primer lugar el plomo interfiere con el metabolismo del calcio por ser químicamente similares, sobre todo cuando está en bajas concentraciones puede remplazar al calcio, comportándose como un segundo mensajero intracelular, alterándose la distribución del calcio en los compartimientos dentro de la célula. En un segundo lugar, activa la proteína C quinasa (PCQ), una enzima que depende del calcio vinculada con el crecimiento y la diferenciación celular, la conservación de la barrera hematoencefálica; y se piensa que la potenciación a largo plazo está relacionada con la memoria y que interviene en múltiples procesos intracelulares. Por último, se une a la calmodulina (proteína reguladora) más ávido que el calcio.<sup>17</sup> Esta alteración a nivel del calcio atraería consecuencias en la neurotransmisión y en el tono vascular, lo que explicaría en parte la hipertensión y la neurotoxicidad.

- *Efecto renal:* en el riñón interfiere con la conversión de la vitamina D a su forma activa. La nefropatía se caracteriza por la citomegalia en las células del epitelio del túbulo proximal y se manifiesta como aminoaciduria, hipofosfatemia y glucosuria. Cambios morfológicos como la formación de cuerpos de inclusión nuclear, cambios mitocondriales y disfunción de los túbulos proximales. Así mismo, nefritis intersticial ha sido reportada en concentraciones de plomo mayores a 40 µg/dL.<sup>29</sup>
- *Efecto cardiovascular:* según la Agencia de protección de la Salud, existen estudios epidemiológicos que manifiestan una débil asociación entre el plomo y la presión sanguínea; es la elevación sanguínea mayor en adultos que en jóvenes. También se ha reportado que una exposición ocupacional crónica de plomo (> 30 µg/dL), causa una elevación de la presión sistólica.<sup>28</sup>

El incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares asociadas a la exposición ocupacional al plomo depende de la genotoxicidad de sus compuestos y de la sensibilidad de cada individuo, relacionada al polimorfismo genético, lo cual puede causar deficiencias en la síntesis de ADN y reparación del mismo, los iones plomo pueden sustituir los iones zinc en ciertas proteínas que participan en la regulación de la transcripción.<sup>18</sup>

- *Efecto hepático:* el daño hepático se manifiesta debido que el plomo altera la función de la enzima hepática citocromo P450 y estimula la síntesis de lípidos en varios órganos en el hígado.<sup>18</sup> Varios estudios reportan que la peroxidación de la membrana celular lipídica, es un mecanismo clave en los efectos tóxicos del plomo en el metabolismo de lípidos en modelos *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, el plomo no induce la peroxidación de forma directa, los iones aceleran el proceso promoviendo la producción de lípidos superóxidos y la generación de especies de oxígeno libres.<sup>18,30,31,32</sup>
- *Efecto reproductivo:* la exposición crónica del plomo causa efectos adversos en el sistema reproductivo femenino y masculino. La exposición ocupacional del plomo en mujeres antes o durante el embarazo está asociada con abortos espontáneos, muerte fetal, nacimientos prematuros, y recién nacidos de bajo peso.<sup>33</sup>

El impacto de la exposición crónica al plomo en los hombres incluye reducción de la libido, alteración en la espermatogénesis (reducción en cantidad y motilidad, e incremento de formas anormales de los espermatozoides), daño cromosómico, función prostática anormal y cambios en los niveles de testosterona.<sup>34</sup>

- *Efectos en el ADN:* este metal pesado puede alterar la integridad del material genético originándose efectos tóxicos, denominados genotóxicos,<sup>35</sup> además como consecuencia de efectos celulares interviene: en la inhibición de la bomba de Na-K-ATPasa, aumenta el calcio intracelular e incrementándose la permeabilidad celular, la síntesis de ADN, ARN y de proteínas. Aunque las aberraciones cromosómicas y el intercambio de cromátidas hermanas no son muy claras, existen estudios donde manifiestan la presencia del daño.<sup>36</sup>

No hay evidencia definitiva de que el plomo produzca cáncer en seres humanos. Algunas ratas y ratones que recibieron dosis altas de un cierto tipo de compuesto de plomo desarrollaron tumores en el riñón. El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) ha determinado que es razonable predecir que el plomo y los compuestos de plomo son carcinogénicos en seres humanos. La EPA ha determinado que el plomo es probable carcinogénico en seres humanos. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha determinado que el plomo inorgánico es

probable carcinogénico en seres humanos y que no hay suficiente información para determinar si los compuestos orgánicos de plomo pueden producir cáncer en seres humanos.<sup>28</sup>

La IARC ha estudiado la relación del daño en el ADN con la exposición de plomo y analizó el mecanismo del plomo como potencial cancerígeno. Comprobó que existe poca evidencia que el plomo actúe de forma directa con el ADN; el efecto en el ADN del plomo está mediado por la modulación de los especies reactivas del oxígeno (ROS) y por la interacción con proteínas, incluye las proteínas de reparación del ADN, lo cual puede resultar en mutación, proliferación celular, cambios en la expresión del gen, todo lo cual contribuye a indicar que la exposición crónica es cancerígena.<sup>37</sup> Existen estudios donde se demuestra el incremento de la mortalidad estándar causada por el cáncer en individuos que trabajan en fábricas de plomo.<sup>38-40</sup>

### **TOXICOLOGÍA GENÉTICA**

Existe un gran número de agentes ambientales mutágenos, capaces de interactuar con el ADN, de forma directa o indirecta, provocándose cambios en la secuencia de bases y por tanto alterándose la información contenida en el material genético, lo cual puede contribuir a un aumento de enfermedades de etiología genética.<sup>41,42</sup>

La toxicología genética, es la disciplina encargada de evaluar los efectos de las exposiciones con riesgo genético; se encarga de detectar las genotoxinas, agentes capaces de actuar directa o indirecta sobre el ADN o sobre moléculas asociadas de proteínas que intervienen en la reparación del ADN o en la segregación cromosómica,<sup>41,42</sup> y que producen alteraciones (mutaciones) en el material genético a concentraciones no tóxicas o subtóxicas. Tiene como objetivo el estudio de la forma en la cual los agentes químicos o físicos afectan al complejo proceso de la herencia.<sup>43</sup>

Estos agentes, considerados como potencial genotóxicos son compuestos capaces de modificar el material hereditario de las células (mutación somática);<sup>41</sup> estos cambios pueden causar la muerte celular o inducir alteraciones transmisibles a la siguiente generación celular, como un aumento en las anomalías cromosómicas, y un incremento de la incidencia de cáncer o a la descendencia (mutación germinal).<sup>44</sup> La capacidad intrínseca de los agentes químicos, basada en el potencial de estos (como es el caso del plomo) para unirse con puntos nucleofílicos de macromoléculas tales como enzimas, proteínas y ADN,<sup>45</sup> es considerado un riesgo genético producido por agentes genotóxicos.

### **GENOTOXICIDAD**

La genotoxicidad de un compuesto se basa en el estudio de su capacidad de manifestar cambios en el material genético; si ocurre en la línea somática puede derivar en cáncer y en células germinales que puede afectar tanto a los individuos expuestos como a su descendencia.<sup>42</sup>

En la actualidad, un elevado número de contaminantes están liberados en el medio ambiente, los cuales no han sido evaluados para determinar su riesgo genético en seres vivos, incluido el hombre; este riesgo es considerado como la posibilidad de aparición de efectos adversos ocasionado por estos. Hoy se cuenta con herramientas útiles para medir la genotoxicidad de los compuestos, lo cual es importante para monitorizar la actividad genotóxica de estos.<sup>46</sup>

### Efectos genotóxicos

El plomo es afín por los compuestos nitrogenados y por tanto puede interactuar con el ADN produciéndose ciertas alteraciones, afectándose genes de expresión enzimática y de su actividad proteica. Se cree de igual manera que el plomo puede originar estrés oxidativo que incrementa el daño al material genético.<sup>3</sup> Se han propuesto algunos mecanismos no genotóxicos como la inhibición de la síntesis de ADN y los mecanismos de reparación, alteraciones en la comunicación celular, así como daño oxidativo.<sup>47</sup>

Este metal ocasiona aumento y disminución del número cromosómico celular, genera fragmentos acéntricos, aberraciones cromosómicas, un incremento en el intercambio de cromátidas hermanas, rupturas de cadena simple y doble de la hélice de ADN, entre otros marcadores a destacar, lo cual deja en estado de vulnerabilidad al material genético en células somáticas y sexuales. La relación entre el incremento de estas alteraciones y la exposición a plomo se ha verificado en poblaciones laborales y expuestas al medio ambiente.<sup>2,48</sup>

La genotoxicidad del plomo ha sido evaluada en estudios de salud ocupacional y de exposición no ocupacional, así como también *in vitro* en células eucariotas y en cultivos de microorganismos. Aunque no existe consistencia en los resultados, se sugiere que el plomo es un agente clastogénico, así como un promotor de la inducción de aberraciones cromosómicas, formación de micronúcleos e intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica.<sup>49</sup>

### BIOMONITORIZACIÓN DE POBLACIONES EXPUESTAS A AGENTES GENOTÓXICOS

Los efectos negativos sobre la salud que se han producido como consecuencia de una exposición a un factor ambiental, pueden expresarse de forma inmediata o tardar años en manifestarse. Son estos últimos sobre los que hay que hacer especial hincapié para poder identificar el problema antes de la aparición de los síntomas, ya que los individuos estarán expuestos a los agentes nocivos durante mucho tiempo antes de que se manifiesten los efectos adversos.

Es aquí donde entran en juego los estudios de biomonitorización, intentan establecer la relación entre factores ambientales y enfermedad, detectándose alteraciones iniciales en fases todavía no malignas.

La finalidad de los mismos es la prevención de la enfermedad mediante la identificación de la causa ambiental que lo provoca y como parte del proceso de evaluación del riesgo genético, presenta dos objetivos: detectar la exposición a genotoxinas ambientales y determinar sus efectos genotóxicos *in vivo*.<sup>50</sup>

En los estudios de biomonitoreo de poblaciones humanas expuestas a metales pesados, es una tarea difícil por la diversidad de factores que entran en juego, en especial las cercanas al campo de la exposición ocupacional, donde no se emplea un único producto sino mezclas de varios de ellos, por esto es importante registrar otras variables, pues agentes diferentes al de interés, pueden alterar la variable dependiente, ya que ejercen daño sobre el material genético de forma independiente o conjunta con el agente estudiado.<sup>51</sup>

Se han estudiado factores que pueden alterar e influir en el daño genotóxicos de los linfocitos en sangre y que pueden ejercer un efecto negativo sobre el material genético, citándose algunos de estos a continuación:

- *Contacto actual o previo con posibles agentes genotóxicos:* ambiental y ocupacional al ser humano, se encuentra rodeado de agentes xenobiótico, con el crecer de la industria son más y más los compuestos no deseados o secundarios que surgen del procesamiento u obtención de un compuesto principal. El contacto con reactivos químicos, metales pesados, pesticidas, radiaciones e incluso la toma de medicamentos puede afectar la integridad del ADN, ya que son considerados posibles agentes genotóxicos o mutagénicos.<sup>50</sup>
- *Dieta:* el consumo de agua filtrada y la alimentación balanceada son variables de especial importancia en estudios de exposición a genotóxicos ambientales, ya que muchos de los agentes xenobióticos pueden encontrarse en el agua de consumo diario o en los alimentos. La calidad de la alimentación, es decir, la frecuencia y la cantidad de consumo de grasas, proteínas, carbohidratos, antioxidantes (vitaminas y minerales) y carotenos, entre otros, influyen en el daño del ADN. Mientras que los antioxidantes se relacionan con un menor daño, el consumo de enlatados y alimentos con conservantes aumentan el daño en el ADN.<sup>52</sup>
- *Hábitos:* el tabaco, el alcohol y el café son sustancias que a nivel mundial son consumidas con regularidad. Estas tres sustancias son consideradas agentes genotóxicos, pues inducen el aumento de estructuras micronucleadas, las rupturas, fragilidades cromosómicas y el intercambio de cromátidas hermanas.<sup>53</sup>
- *Cáncer familiar y problemas de salud:* estas variables pueden alterar la susceptibilidad del material genético respondiéndose a la interacción con el xenobiótico. Es claro que fallas en los mecanismos de reparación del material genético y por tanto susceptibilidad a daños en el mismo, están relacionados con la aparición de cáncer, independiente de sí, los individuos están o no expuestos a agentes genotóxicos.<sup>51</sup>

## **BIOMARCADORES DE POBLACIONES EXPUESTAS A AGENTES GENOTÓXICO**

Los biomarcadores se usan como herramienta útil para evaluar el riesgo potencial de las diferentes exposiciones ambientales en los organismos vivos. Estos se clasifican de forma general en: biomarcadores de exposición, de efecto y de susceptibilidad.<sup>54</sup>

- *Biomarcadores de exposición:* capaces de detectar si el agente genotóxico ha penetrado al organismo, por medio de análisis químicos, estimándose la dosis interna luego de que sucede la exposición. Son empleados en la evaluación de riesgo en salud, pues son una medida de la biodisponibilidad del xenobiótico. Ejemplo de ello, es el contenido de plomo en sangre. Pues es en la sangre la que funciona como compartimento central en la distribución, y es en ella donde tiene lugar el intercambio de la acumulación presente, en cualquier otro órgano o sistema del individuo. Además no se debe pasar por alto que las células sanguíneas provienen en buena medida de la médula ósea y es el hueso la diana de acumulación de este metal.<sup>2,55</sup>
- *Biomarcadores de efecto:* son indicadores de cambios bioquímicos o fisiológicos dentro de un organismo como resultado de la exposición a xenobiótico, o es el parámetro biológico que refleja la interacción de un químico con los receptores biológicos. Entre los biomarcadores de efecto, tenemos los de daño genético que son usados para evaluar la exposición ambiental a contaminantes, se tienen las aberraciones cromosómicas, el ensayo cometa y los ensayo de micronúcleos.

Debido a que si existe daño genético (alteraciones cromosómicas estructurales o numéricas), éste se puede visualizar mediante técnicas citogenéticas o moleculares, ya que las lesiones del ADN pueden permanecer en las células, y al ser permanentes, reflejan daño correspondiente a exposiciones pasadas, por lo que son útiles para detectar daño acumulativo<sup>56</sup> y en otras ocasiones han demostrado que detectan el efecto carcinogénico en roedores y en células humanas, por lo cual se consideran una evidencia confiable de las principales alteraciones ocurridas en el material genético de las células eucariotas.<sup>57</sup>

*El ensayo del cometa alcalino*: es una prueba sencilla, muy sensible, que desde el punto de vista toxicológico se clasifica como biomarcador de efecto, donde las células dañadas con mayor frecuencia de rupturas de cadena doble, simple y sitios álcali lábiles, muestran una migración significativa del ADN hacia el ánodo en un campo electroforético.<sup>58</sup>

El fundamento básico de la técnica es la migración del ADN, en una matriz de agarosa bajo condiciones de electroforesis, con las cuales se tiene como resultado al observar los geles en el microscopio, que las células dañadas presentan la apariencia de un cometa, en donde la cabeza constituye la región nuclear con material genético intacto y la cola la conforman la migración de fragmentos ADN originados, por roturas y puntos sensibles al álcali.<sup>59</sup> El largo o extensión de los cometas, tiene una relación directa y proporcional al daño inducido sobre la doble hélice del ADN por el agente evaluado, y es indicador de la sensibilidad de la prueba.

- *Biomarcadores de susceptibilidad*: se basa en identificar aquellas diferencias interindividuales que hacen de un individuo sea más susceptible o responda de manera diferente, con un mayor riesgo para su salud, frente a diferentes exposiciones ambientales. Este tipo biomarcadores indican la variación de la respuesta al daño por la presencia de un componente genético característico de cada individuo.<sup>53</sup>

En el caso de agentes que puedan dañar al ADN, la capacidad de reparación del daño genético también está determinada por la genética y aquellos individuos deficientes en los mecanismos de reparación, sufrirán mayores niveles de daño irreversible e incluso frente a exposiciones de baja intensidad.<sup>41</sup> Otros indicadores de susceptibilidad que deben ser considerados son las diferencias inmunológicas<sup>60</sup> y factores nutricionales, tales como las deficiencias en folatos y vitamina C,<sup>61</sup> que pueden incidir en la existencia de mayor daño genético.<sup>62</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

Los efectos nocivos del plomo y su influencia para la salud de la población, son en la actualidad, un motivo de atención especial por constituir una parte importante de la contaminación ambiental presente en muchas ciudades, comunidades y centros laborales en el mundo. El empleo vasto de este metal y sus derivados en algunas actividades humanas, así como el conocimiento que se tiene en la actualidad de su elevada toxicidad, hacen necesario que se atienda y controle el impacto negativo de su acción tanto en la salud humana como en el medio ambiente.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casarett LJ, Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology: the Basic Science of poisons [Internet]. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical. 2008 [cited 2015 Feb]. Available from: <https://ilmufarmasis.files.wordpress.com/2011/07/casarett-and-doulls-toxicology-the-basic-science-of-poisons7th-ed.pdf>
2. Wang Q, Zhao H, Chen J, Hao Q, Gu K, Zhu Y, et al. delta-Aminolevulinic acid dehydratase activity, urinary delta-aminolevulinic acid concentration and zinc protoporphyrin level among people with low level of lead exposure. *Int. J. Hyg. Environ Health*. 2010 Jan;213(1):52-8.
3. Ademuyiwa O, Agarwal R, Chandra R, Behari JR. Effects of sub-chronic low-level lead exposure on the homeostasis of copper and zinc in rat tissues. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. PubMed. 2010;24(3):207-11.
4. García LJ, Méndez J, Pásaro E, Laffon, B. Genotoxic effects of lead: an updated review. *Environ Int*. PubMed. 2010 Aug;36 (6):623-36.
5. Gillis BS, Arbieva Z, Gavin IM. Analysis of lead toxicity in human cells. *BMC Genomics* [Internet]. 2012 July 27 [cited 2015 Feb];13:[about 16 p.]. Available from: [http://download.springer.com/static/pdf/899/art%253A10.1186%252F1471-2164-13-344.pdf?auth66=1427380284\\_e7dfb4f00ed66065b1e19f465acfa87c&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/899/art%253A10.1186%252F1471-2164-13-344.pdf?auth66=1427380284_e7dfb4f00ed66065b1e19f465acfa87c&ext=.pdf)
6. World Health Organization. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution [Internet]. Copenhagen, Denmark: WHO. Regional Office for Europe. 2007 [Cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.euro.who.int/document/E91044.pdf>
7. Spivey A. The weight of lead: Effects add up in adults. *Environmental Health Perspectives*. PubMed Central PMCID. 2007 Jan;115(1):A30-36.
8. Osorio LS, Tovar A. Plomo. Facultad de Bioanálisis, Universidad Autónoma Veracruzana, Xalapa, Veracruz, Laboratorio de química. México, DF: UNAM; 2007 [citado Feb 2015]. Disponible en: <http://www.cepis.org.pe/bvtox/fulltext/toxico/toxico-03a11.pdf>
9. Pérez LR, Nieto JM, López MJ, Díaz MJ, Sarmiento AM, Oliveira V, et al. Evaluation of heavy metals and arsenic speciation discharged by the industrial activity on the Tinto-Odiel estuary, SW Spain. *Mar Pollut. Bull*. 2011 Feb;62(2):405-11.
10. Fraser M, Surette C, Vaillancourt C. Spatial and temporal distribution of heavy metal concentrations in mussels (*Mytilus edulis*) from the Baie des Chaleurs, New Brunswick, Canada. *Mar Pollut. Bull*. 2011 Jun; 62(6):1345-51.
11. Téllez J, Bautista FM. Exposición ocupacional a plomo: aspectos toxicológicos. *Avances de enfermería* [Internet]. Enero-Junio 2005 [citado Febrero 2015];XXIII(1):[aprox. 18 p.]. Disponible en: [http://www.enfermeria.unal.edu.co/revista/articulos/xxiii1\\_3.pdf](http://www.enfermeria.unal.edu.co/revista/articulos/xxiii1_3.pdf)
12. Roberts H. Changing patterns in global lead supply and demand. *Journal of Power Sources*. 2003 July; 116(1-2):23-31.



13. Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente. Análisis del flujo del comercio y revisión de prácticas de manejo ambientalmente racionales de productos conteniendo cadmio, plomo y mercurio en América Latina y el Caribe [Internet]. Madrid: PNUMA, UNEP; 2010 [citado Febrero 2015]. Disponible en: [http://www.unep.org/hazardoussubstances/Portals/9/Lead\\_Cadmium/docs/Trade\\_Reports/LAC/Trade\\_report\\_LAC\\_Spanish\\_and\\_English.pdf](http://www.unep.org/hazardoussubstances/Portals/9/Lead_Cadmium/docs/Trade_Reports/LAC/Trade_report_LAC_Spanish_and_English.pdf)
14. Price H, Arthur R, Sexton K, Gregory C, Hoogendoorn B, Matthews I, et al. Airborne particles in Swansea, UK: their collection and characterization. *Journal Toxicology Environmental Health A*. 2010;73(5-6):355-67.
15. Blanco A, Ortega LI, Dueñas J, Batista R, Serafín R, Autié MA, et al. Remoción de plomo (II) en vidrio volcánico y propuesta de adsorbedor por etapas. *Rev. Int. Contam. Ambient* [Internet]. 2014 [citado 2015 Abr];30(2):167-75. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rica/v30n2/v30n2a4.pdf>
16. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, editors. Toxicological Profile for Lead [Internet]. Atlanta: Department of Health and Human Services. ATSDR. 2007 [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
17. Valdivia M. Intoxicación por plomo. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* [Internet]. 2005 [Citado Febrero 2015];18(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://medicinainterna.org.pe/revista/revista\\_18\\_1\\_2005/Intoxicacion.pdf](http://medicinainterna.org.pe/revista/revista_18_1_2005/Intoxicacion.pdf)
18. Poreba R, Gac P, Poreba M, Andrzejaka R. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2011 March;31(2):267-77.
19. Ramírez A. El cuadro clínico de la intoxicación ocupacional por plomo. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2005 [citado Febrero 2015];66:[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v66\\_n1/pdf/a09.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v66_n1/pdf/a09.pdf)
20. Evans M, Nise G, Bellocco R, Nyrén O, Elinder C. Occupational Lead Exposure and Severe CKD: A Population-Based Case-Control and Prospective Observational Cohort Study in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):497-506.
21. Porba R, Gać P, Poręba M, Andrzejak R. The relationship between occupational exposure to lead and manifestation of cardiovascular complications in persons with arterial hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Nov 15;249(1):41-6.
22. González DA, Rojas WA. Relación entre la exposición crónica ocupacional al plomo y los efectos neurocomportamentales. Revisión documental [Tesis de Especialista en Salud Ocupacional]. Bogotá, DC: Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina. Facultad de Enfermería. 2010 [citado Feb 2015]. Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/enfermeria/tesis36.pdf>
23. Rubio C, Gutiérrez AJ, Martín RE, Revert C, Lozano G, Hardisson A, et al. El plomo como contaminante alimentario. *Revista de Toxicología* [Internet]. Julio 2004 [citado Febrero 2015];21(2-3):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/toxico1/articulos/7.pdf>
24. Pizzol M, Thomsen M, Andersen MS. Long term human exposure to lead from different media and in take pathways. *Sci Total Environ*. 2010 Oct 15;408(22):5478-88.

25. Occupational Lead Poisoning Prevention Program. Medical Guidelines for the Lead-Exposed Worker [Internet]. California: OLPPP, California Department of Public Health. 2010 April [cited Feb 2015]. Available from: <http://www.cdph.ca.gov/programs/olppp>
26. Taylor M, Camenzuli D, Kristensen L, Forbes M, Zahran S. Environmental lead exposure risks associated with children's outdoor playgrounds. *Environmental Pollution*. 2013 Jul;178:447-45.
27. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. Saturnismo Infantil: Información para promover los intereses de la infancia y adoptar medidas [Internet]. Kenya: PNUMA/UNICEF. 2000 [Citado Febrero 2015]. Disponible en: [http://www.chem.unep.ch/irptc/publications/leadpoison/lead\\_spn.pdf](http://www.chem.unep.ch/irptc/publications/leadpoison/lead_spn.pdf)
- 28- World Health Organization. Air quality guidelines for Europe [Internet]. 2<sup>th</sup> ed. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe. 2001[cited 2015 Feb]. Available from: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf)
29. Queirolo E, Ettinger A, Stoltzfus R, Kordas K. Association of anemia, child and family characteristics with elevated blood lead concentrations in preschool children from Montevideo, Uruguay. *Arch Environ Occup Health*. PubMed. 2010 April-Jun; 65(2):94-100.
30. Scinicariello F, Murray HE, Moffett DB, Abadin HG, Sexton MJ, Fowler BA, et al. Lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: where does it lead? A meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):35-41. PMID17366816.
31. Dursun N, Arifoglu C, Süer C, Keskinol L. Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. *Biological Trace Element Research* [Internet]. 2005 [cited 2015 Feb];104:[about 15 p.]. Available from: <http://download.springer.com/static/pdf/681/art%253A10.1385%252FBTER%253A104%253A2%253A141.pdf>
32. Zhang Y, Liu X, Lu H, Mei L, Liu Z. Lipid peroxidation and ultrastructural modifications in brain after perinatal exposure to lead and/or cadmium in rat pups. *Biomed Environ Sci*. 2010 Oct; 22(5):423-9.
33. Landrigan PJ, Boffeta P, Apostoli P. The reproductive toxicity and carcinogenicity of lead: A critical review. *American Journal of Industrial Medicine* [Internet]. 2000 [cited 2015 Feb];38:[about 15 p.]. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0274\(200009\)38:3%3C231::AID-AJIM2%3E3.0.CO;2O/asset/2 ftp.pdf?v=1&t=i7t4qsdf&s=64b8539d3165c46eb7324ce9f181e81db7bad106](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0274(200009)38:3%3C231::AID-AJIM2%3E3.0.CO;2O/asset/2 ftp.pdf?v=1&t=i7t4qsdf&s=64b8539d3165c46eb7324ce9f181e81db7bad106)
34. Yucra S, Gasco M, Rubio J, González GF. Exposición ocupacional a plomo y pesticidas órgano fosforados: efecto sobre la salud reproductiva masculina. *Perú: Med. Exp. Salud Pública* [Internet]. Oct-Dic 2008 [citado Febrero 2015];25(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342008000400009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342008000400009)
35. Chen Z, Lou J, Chen S, Zheng W, Wu W, Jin L, et al. Evaluating the genotoxic effects of workers exposed to lead using micronucleus assay, comet assay and TCR gene mutation test. *Toxicology*. 2006 Jun 15;223(3):219-26.
-

36. Vaglenov A, Creus A, Laltchev S, Petkova V, Pavlova S, Marcos R, et al. Occupational Exposure to Lead and Induction of Genetic Damage. *Environmental Health Perspectives* [Internet]. 2010 March [cited 2015 Feb];109(3):[about 8 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240249/pdf/ehp0109-000295.pdf>
37. Xu M, Wang S, Yang X, Zhou S, Zhang J. Lead exposure suppressed ALAD transcription by increasing methylation level of the promoter CpG islands. *Toxicology Letters*. 2011 May 30;203(1):48-53. PubMed; PMID 21396434.
38. Gustavsson P, Jakobsson R, Nyberg F, Pershagen G, Jarup L, Scheele P, et al. Occupational exposure and lung cancer risk: A population-based case-referent study in Sweden. *American Journal of Epidemiology* [Internet]. 2000 [cited 2015 Feb];152(1):[about 15 p.]. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/content/152/1/32.full.pdf>
39. Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now? *American Journal of Industrial Medicine* [Internet]. 2000 [cited 2015 Feb];38:[about 9 p.]. Available From: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0274\(200009\)38:3%3C295::AID-AJIM8%3E3.0.CO;2-L/asset/8 ftp.pdf?v=1&t=i7t5lxcv&s=206b2d83122478bb46701f329d61e006169b41db](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0274(200009)38:3%3C295::AID-AJIM8%3E3.0.CO;2-L/asset/8 ftp.pdf?v=1&t=i7t5lxcv&s=206b2d83122478bb46701f329d61e006169b41db)
40. Wijngaarden E, Dosemeci M. Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: Findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-1989. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2015 Feb];119:[about 22 p.]. Available from: [http://www.precaution.org/lib/brain\\_cancer\\_and\\_lead.060831.pdf](http://www.precaution.org/lib/brain_cancer_and_lead.060831.pdf)
41. Pastor S. Biomonitorización citogenética de cuatro poblaciones agrícolas europeas, expuestas a plaguicidas, mediante el ensayo de micronúcleos [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. 2002[citado Feb 2015]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3858/spb1de5.pdf?sequence=1>
42. Chavéz M. Aplicación de técnicas de citogenética molecular para la detección de aneuploidía y clastogenicidad en células humanas expuestas a arsénico [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. 2007 [citado Marzo 2015]. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/918/1/pariona\\_cm.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/918/1/pariona_cm.pdf)
43. Moreira AO, Almeida A, Costa S, Laffon B, García J, Pásaro E, et al. Genotyping an ALAD Polymorphism with Real-Time PCR in Two Populations from the Iberian Peninsula. *Biochemical Genetics* [Internet]. 2012 Feb 2 [cited 2015 Feb];50:[about 10 p.]. Available from: [http://download.springer.com/static/pdf/208/art%253A10.1007%252Fs10528-012-9500-x.pdf?auth66=1427558427\\_0b5f2fff54a89424ab53253a3c054dad&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/208/art%253A10.1007%252Fs10528-012-9500-x.pdf?auth66=1427558427_0b5f2fff54a89424ab53253a3c054dad&ext=.pdf)
44. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Iando C, Chang WP, Holland N, et al. An increased micronucleus frequency in risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* [Internet]. 2007 [cited 2015 Feb];28(3):[about 12 p.]. Available from: <http://ehsdiv.sph.berkeley.edu/holland/publications/files/Bonassi2007.pdf>
45. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales Sist. Sanit. Navar* [Internet]. Mayo-Agosto 2005 [citado Febrero 2015];28(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272005000300007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300007&lng=es)
-

46. Julia G, Josefina M, Eduardo P, Blanca L. Genotoxicity effects of lead: An updated review. *Environment International*. 2010;36(1):623-36.
47. Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *American journal of industrial medicine*. 2010;38(3):316-23.
48. García J, Roma J, Vilares M, Pinto R, Prista J, Teixeira J, et al. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environment International*. 2012 Aug;43:29-36.
49. Danadevi K, Rozati R, Saleha Banu B, Hanumanth Rao P, Grover P. DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology*. 2003;187(2-3):183-93.
50. Cliniques universitaires St Luc. Introduction au monitoring biologique. Analyses réalisées par le laboratoire [Internet]. Bruxelles: Département de Biologie Clinique/Laboratoire de Toxicologie industrielle et environnementale, et Louvain center for Toxicology & Applied Pharmacology (LTAP). 2014 [citado Feb 2015]. Disponible en: <http://www.toxi.ucl.ac.be/documents/mbi.htm>
51. Valverde M, Rojas E. Environmental and occupational biomonitoring using the Comet assay. *Mutation Research*. 2010 Jan-Feb;681(1):93-109.
52. Hwang ES, Bowen P. DNA Damage, a Biomarker of Carcinogenesis: Its Measurement and Modulation by Diet and Environment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2007;47(1):27-50.
53. Ayarde B, Cuti ME, Ascarrunz ME, Tirado N. Efecto genotóxico del consumo de tabaco en estudiantes de la Facultad de Medicina de la UMSA que habitan en la altura. Biofarbo [Internet]. Diciembre 2008 [citado Marzo 2015];16:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/rnbiofa20081611.pdf>
54. Ramírez A. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2006 [citado Feb 2015];67(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/download/1294/10922>
55. Pasha A, Jamila K. Individual susceptibility and genotoxicity in workers exposed to hazardous materials like lead. *Journal of Hazardous Materials*. 2009 Sept 15;168(2-3):918-924.
56. Neri M, Ugolini D, Bonassi S, Fucic A, Holland N, Knudsen LE, et al. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutation Research* [Internet]. 2006 [cited 2015 Feb];612:[about 29 p.]. Available from: [http://gel.berkeley.edu/formaldehyde/NeriM\\_DUgolini\\_etal\\_2006.pdf](http://gel.berkeley.edu/formaldehyde/NeriM_DUgolini_etal_2006.pdf)
57. Kamboj M, Mahajan S. Micronucleus an upcoming market of genotoxic damage. *Clinic Oral Investigation* [Internet]. 2007 [cited 2015 Feb];11:[about 10 p.]. Available from: [http://download.springer.com/static/pdf/987/art%253A10.1007%252Fs00784-006-0075-y.pdf?auth66=1427560353\\_e77f23517ed5b1402ed32612e73bf161&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/987/art%253A10.1007%252Fs00784-006-0075-y.pdf?auth66=1427560353_e77f23517ed5b1402ed32612e73bf161&ext=.pdf)
58. Zúñiga LA. Optimizaciones metodológicas del ensayo cometa y su aplicación en biomonitorización humana [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de

Barcelona. Facultad de Biociencias. 2009 [citado Feb 2015]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3930/lazv1de1.pdf?sequence=1>

59. Liao W, McNutt MA, Zhu W. The comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. *Methods* [Internet]. 2009 March [cited 2015 Feb];48:[about 16 p.]. Available from: <http://medicine.bjmu.edu.cn/extra/col38/1333187026.pdf>

60. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: A genetic marker of beryllium disease. *Science* [Internet]. 1993 October 8 [cited 2015 Feb];262:[about 6 p.]. Available from: <http://www.sciencemag.org/content/262/5131/242.full.pdf>

61. Aidoo A, Lyn LE, Lensing S, Wamer W. Ascorbic Acid (Vitamin C) Modulates the Mutagenic Effects Produced by an Alkylating Agent in Vivo. *Environ Mol Mutagen.* 1994;24(3):220-8.

62. Nordberg M, Cherian MG. Biological Response of Elements. In: Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lingh U, editors. *Impacts of the Natural Environment on Public Health*. New York: Elsevier Academic Press; 2005. p. 179-200.

Recibido: 22 de febrero de 2016.

Aprobado: 20 de marzo de 2016.

*Alexis Rodríguez Rey*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [alexisrodriguez@infomed.sld.cu](mailto:alexisrodriguez@infomed.sld.cu)