



Guía breve de métodos analíticos para determinar las concentraciones de plomo en la sangre

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS
A cooperative agreement among FAO, ILO, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD



**Organización
Mundial de la Salud**

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Guía breve de métodos analíticos para determinar las concentraciones de plomo en la sangre.

1.Plomo – análisis. 2.Sangre – análisis. 3.Plomo – química. 4.Técnicas electroquímicas. 5.Espectrofotometría atómica – métodos. 6.Espectrometría de masas – métodos. I.Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 350213 7

(NLM classification: QV 292)

Esta publicación se elaboró en el marco del Programa Interinstitucional para la Gestión Racional de las Sustancias Químicas (IOMC). Su contenido no refleja necesariamente los puntos de vista ni las políticas oficiales de las organizaciones participantes en el Programa.

El Programa Interinstitucional para la Gestión Racional de las Sustancias Químicas (IOMC) se creó en 1995 siguiendo las recomendaciones formuladas por la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Medioambiente y Desarrollo de 1992, con el fin de fortalecer la cooperación y aumentar la coordinación internacional en materia de seguridad química. Las organizaciones participantes son la FAO, la OIT, el PNUMA, la ONUDI (Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial), el UNITAR (Instituto de las Naciones Unidas para la Formación Profesional y la Investigación), la OMS, el Banco Mundial y la OCDE. El PNUD participa como observador. El objetivo del IOMC es fomentar la coordinación de las políticas y las actividades conjuntas o individuales de las organizaciones participantes, para lograr una gestión racional de las sustancias químicas en materia de salud humana y medioambiente.

© Organización Mundial de la Salud 2013

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 48 57; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Índice

Nota de agradecimiento	iv
1. Finalidad y alcance	1
2. Información general	1
3. Métodos analíticos disponibles.....	2
3.1 Espectrometría de absorción atómica	3
3.1.1 Espectrometría de absorción atómica por llama	5
3.1.2 Espectrometría de absorción atómica por horno de grafito.....	5
3.2 Voltamperometría de redisolución anódica.....	6
3.2.1 Dispositivos de laboratorio para la voltamperometría de redisolución anódica	6
3.2.2 Dispositivos portátiles para la voltamperometría de redisolución anódica.....	7
3.3 Espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo	8
4. Aspectos importantes de los procedimientos de laboratorio.....	8
4.1 Prevención de la contaminación de las muestras por fuentes externas.....	9
4.2 Garantía de la calidad	9
5. Elementos que se deben considerar en la selección del método	10
5.1 Finalidad y circunstancias	10
5.2 Disponibilidad de equipos operativos	11
5.3 Facilidad de uso y disponibilidad de personal capacitado.....	11
5.4 Análisis de costos y recursos financieros	12
5.5 Garantía de la calidad	12
6. Escenarios	13
6.1 Sospecha de intoxicación.....	13
6.2 Evaluación de la exposición	13
6.3 Cribado	14
6.4 Salud ocupacional.....	14
7. Referencias.....	14

Nota de agradecimiento

Este documento fue redactado por el Dr Pascal Haefliger. Las siguientes personas examinaron el documento y formularon observaciones; por este medio se desea agradecer su contribución:

Dr M. Fathi, Toxicology Laboratory, University Hospital of Geneva, Suiza

Mr J.M. Jarrett*, Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos

Dr I. Naik, Analytical Services, National Health Laboratory Services, National Institute for Occupational Health, Johannesburgo, Sudáfrica

Dr P. Nisse, l'Unité de Toxicovigilance, Centre Antipoison de Lille, Lille, Francia

Dr V.V. Pillay, Department of Analytical Toxicology & Forensic DNA Typing, Amrita Institute of Medical Sciences & Research, Cochin, India

Ms M. Sucosky*, Healthy Homes and Lead Poisoning Prevention Branch, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos.

Dr A. Taylor, Supra-regional Assay Service, Trace Element Laboratory, Centre for Clinical Science, University of Surrey, Guildford, Inglaterra

** Estas personas actuaron como especialistas en materia técnica y su mención no indica que acuerden con el documento ni que lo avalen, y no representa necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.*

La redacción final estuvo a cargo de Joanna Tempowski, Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. Marla Sheffer realizó la edición del documento.

La OMS desea agradecer el apoyo financiero del Ministerio Federal de Medio Ambiente, Protección de la Naturaleza y Seguridad Nuclear de Alemania.

Para más información sobre este documento, por favor diríjase a ipcsmail@who.int.

1. Finalidad y alcance

Este documento incluye una breve reseña de los métodos analíticos más frecuentemente utilizados para medir el plomo en la sangre. Está dirigido principalmente a informar al personal de salud pública y a los formuladores de políticas que no son especialistas de laboratorio pero que quizá deban elaborar planes para el cribado de la población y encarar otras acciones de salud pública relacionadas con la exposición humana al plomo. En el documento se enumeran métodos analíticos de probada utilidad para medir las concentraciones de plomo en la sangre y se describen brevemente algunas de sus características, ventajas y desventajas. También se destacan, para distintas aplicaciones y escenarios, los elementos que se deben tomar en cuenta a la hora de seleccionar un método analítico y de decidir si se debe crear un servicio de laboratorio para las determinaciones de plomo o si se debe contratar a un laboratorio externo. Este documento no pretende realizar una descripción exhaustiva de los métodos y protocolos analíticos ni realizar recomendaciones específicas respecto de metodologías o instrumentos particulares. Para acceder a exámenes más exhaustivos sobre este tema existen otras fuentes [\(1\)](#), y en la [sección 7](#) se indican los enlaces para ver información y documentos más detallados.

2. Información general

El plomo es un metal tóxico cuyo uso generalizado es la causa de la importante contaminación ambiental y los problemas de salud registrados en muchos lugares del mundo. Se estima que la exposición al plomo provoca 143.000 muertes cada año y es responsable del 0,6% de la carga de morbilidad mundial [\(2\)](#). El plomo es una sustancia tóxica que se acumula en el organismo y afecta a múltiples sistemas orgánicos, como el neurológico, el hematológico, el gastrointestinal, el cardiovascular y el renal. La exposición crónica comúnmente tiene efectos hematológicos, como anemia, o provoca trastornos neurológicos, como cefalea, irritabilidad, letargo, convulsiones, debilidad muscular, ataxia, temblores y parálisis. La exposición aguda puede provocar trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal), daño hepático y renal, hipertensión y trastornos neurológicos (malestar, somnolencia, encefalopatía) que pueden causar convulsiones y provocar la muerte. Los niños son especialmente vulnerables a los efectos neurotóxicos del plomo, e incluso los bajos niveles de exposición pueden causar daño neurológico grave y, en algunos casos, irreversible. Se calcula que la exposición al plomo provoca cada año al rededor de 600.000 nuevos casos de niños con deficiencias intelectuales [\(3\)](#).

El diagnóstico clínico de la intoxicación por plomo es difícil de establecer cuando no existen antecedentes claros de exposición, porque los intoxicados a veces no tienen síntomas y porque los signos y síntomas, cuando están presentes, son relativamente inespecíficos. Las investigaciones de laboratorio son la única vía fiable para diagnosticar a las personas expuestas al plomo, por lo que su papel en la identificación y el tratamiento de la intoxicación por plomo, y en la evaluación de la exposición ocupacional o ambiental, es esencial.

Actualmente, los laboratorios evalúan la exposición al plomo principalmente a través de la determinación de las concentraciones de plomo en la sangre entera. A pesar de que la exposición al plomo también se puede detectar en otros tejidos y líquidos corporales, como el pelo, los dientes, el hueso y la orina, las determinaciones de la concentración de plomo en la sangre entera han ganado amplia aceptación como el más útil para la detección sistemática y las pruebas diagnósticas ([1, 4](#)). En los niños muy pequeños, el nivel de plomo en la sangre entera es principalmente un indicador de exposición reciente, aunque una parte variable (pero no dominante) de la concentración total de plomo en la sangre puede provenir de la acumulación de plomo en el organismo en el pasado. En los adultos, particularmente en los trabajadores expuestos, la acumulación de plomo en el organismo en el pasado puede ser un factor más determinante de las concentraciones totales de plomo en la sangre.

3. Métodos analíticos disponibles

Existen diferentes métodos de laboratorio para determinar las concentraciones de plomo en la sangre ([1, 5-9](#)). Los más comunes son la espectrometría de absorción atómica, la voltamperometría de redisolución anódica y la espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo. Además, hay un dispositivo portátil, fácil de usar, que emplea la tecnología de la voltamperometría de redisolución anódica para realizar determinaciones de plomo en la sangre en el lugar de consulta. Estos métodos difieren considerablemente en términos de capacidad analítica (límites de detección, precisión), costos (costos de adquisición y mantenimiento, infraestructura requerida en el laboratorio, reactivos e insumos) y requisitos técnicos (preparación de la muestra, calibración, personal capacitado). Estos factores, junto con las condiciones generales y los recursos del laboratorio, influirán en la elección de uno u otro método.

El límite de detección requerido es un elemento importante a tomar en cuenta. En muchos países el límite para considerar de importancia clínica las concentraciones de plomo en la sangre se ha ido reduciendo progresivamente. Esto sucede porque indicios cada vez más numerosos sugieren que es probable que no haya un umbral de concentración de plomo en la sangre por debajo del cual no se producen efectos adversos para la salud ([10](#)). Además, las medidas de salud pública adoptadas en algunos países han tenido éxito y logrado disminuir la media de las concentraciones de plomo en la sangre en la población. Un ejemplo se observa en los Estados Unidos, donde la media geométrica de la concentración de plomo en la sangre en la población ha disminuido de 15–17 µg/dl a mediados de la década de 1970 ([11](#)) al valor actual inferior a 2 µg/dl ([12](#)). Estos dos elementos han aumentado el interés por detectar concentraciones cada vez más bajas de plomo en la sangre y crearon la necesidad de contar con métodos analíticos más sensibles. En situaciones en las que las concentraciones de plomo en la sangre de la población o de una subpoblación siguen siendo elevadas, podrían seguir siendo útiles algunas tecnologías más antiguas con límites de detección más altos.

En las siguientes secciones se analizan con más detalle los diferentes métodos analíticos, que también se resumen en el [Cuadro 1](#).

3.1 Espectrometría de absorción atómica

La espectrometría de absorción atómica se basa en el principio de que los átomos libres absorben la luz a longitudes de onda características del elemento que se desea estudiar. La cantidad de luz absorbida se correlaciona linealmente con la concentración del analito en la muestra. Para realizar una determinación mediante espectrometría de absorción atómica, la muestra que contiene plomo se debe primero procesar para generar átomos en estado fundamental en forma de vapor en la trayectoria del haz luminoso del instrumento. Este proceso, llamado atomización, se puede realizar mediante una llama (espectrometría de absorción atómica por llama) o una fuente electrotérmica, la mayoría de las veces un horno de grafito (espectrometría de absorción atómica por horno de grafito). A pesar de que los principios de las espectrometrías de absorción atómica por llama y por horno de grafito son similares, estos métodos difieren mucho en su aplicación a la determinación directa del plomo en la sangre (por ejemplo, en cuanto a los límites de detección, el tamaño o la preparación de la muestra).

Cuadro 1. Resumen de los métodos analíticos para medir concentraciones de plomo en la sangre

Método	Ventajas	Limitaciones
Espectrometría de absorción atómica por llama	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere solo conocimientos básicos de laboratorio • Prueba rápida • Tamaño reducido de la muestra con la copa de Delves (50–100 µl) • Bajo precio y bajos costos de funcionamiento • Relativamente pocas interferencias • Interfaz robusta 	<ul style="list-style-type: none"> • Límite de detección relativamente alto (~10 µg/dl) • Tiempo necesario para la preconcentración o digestión de la muestra si no se utiliza la cubeta de Delves • Se necesitan muestras de gran tamaño para los métodos de nebulización • No se puede dejar el equipo funcionando sin atención
Espectrometría de absorción atómica por horno de grafito	<ul style="list-style-type: none"> • Buen límite de detección (<1–2 µg/dl) • Tamaño reducido de la muestra • Precio y costos de funcionamiento moderados • Moderada capacidad para analizar múltiples elementos • Relativamente pocas interferencias (aunque más que con la espectrometría de absorción atómica por llama) • Ampliamente utilizada, existen múltiples proveedores 	<ul style="list-style-type: none"> • La prueba lleva más tiempo • Requiere algo de experiencia de laboratorio (más que con la espectrometría de absorción atómica por llama) • Mayor potencial de interferencia espectral que con la espectrometría de absorción atómica por llama
Voltamperometría de redisolución anódica en el laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Buen límite de detección (2-3 µg/dl) • Precio y costos de funcionamiento bajos • Rapidez • Tamaño reducido de la muestra (~100 µl) • Equipo relativamente simple 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere algo de experiencia de laboratorio (similar a la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito) • Requiere pretratamiento de la muestra • Algunos factores pueden afectar la medición (por ejemplo, la presencia de cobre) • Hay cada vez menos proveedores
Voltamperometría de redisolución anódica portátil	<ul style="list-style-type: none"> • Portátil; permite la medición en el lugar de la consulta • Fácil de usar; no requiere personal de laboratorio especializado • El precio y los costos de funcionamiento son muy bajos • El límite de detección es razonablemente bueno para un dispositivo portátil (3,3 µg/dl) • Es un método rápido 	<ul style="list-style-type: none"> • No es tan precisa como otros métodos • Permite determinar niveles solo de hasta 65 µg/dl • Los niveles superiores a 8 µg/dl se deben confirmar mediante un método de laboratorio

Método	Ventajas	Limitaciones
Espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo	<ul style="list-style-type: none"> • Límite de detección excelente (~0,1 µg/dl) • Rapidez • Tamaño reducido de la muestra (50–100 µl) • Relativamente pocas interferencias espectrales, bien conocidas • Permite mediciones isotópicas • Método económico si se procesan grandes cantidades de muestras • Capacidad para investigar más de un elemento 	<ul style="list-style-type: none"> • Precio y costos de funcionamiento elevados • Requiere operadores altamente especializados

3.1.1 Espectrometría de absorción atómica por llama (5, 13)

La espectrometría de absorción atómica por llama utiliza una llama de flujo laminar de una mezcla de acetileno y aire o de óxido nítrico, acetileno y aire para atomizar el plomo a temperaturas de entre 2000 y 3000 °C, según la mezcla de gases. El límite de detección depende de la preparación de la muestra y del método utilizado. Por ejemplo, el método de la cubeta de Delves permite analizar muestras de 50–100 µl con un límite de detección de alrededor de 10–30 µg/dl. En cambio, si se usan métodos de nebulización, el límite de detección es de alrededor de 100 µg/dl y se precisan muestras de mayor tamaño. Incluso el límite de detección más bajo posible es demasiado alto para que la espectrometría de absorción atómica por llama sea útil para el cribado de poblaciones con concentraciones de referencia bajas de plomo en la sangre.

Los dispositivos de espectrometría de absorción atómica por llama se pueden combinar con un cargador de muestras automático que permite procesar gran cantidad de muestras. Sin embargo, como utilizan gas inflamable, los dispositivos por llama no se pueden dejar funcionando sin supervisión. Debido a la relativa facilidad de uso, la rapidez, las relativamente escasas interferencias y el costo moderado, la espectrometría de absorción atómica por llama se ha utilizado durante décadas y en muchas partes del mundo se sigue utilizando habitualmente. En numerosos países, no obstante, este método ha sido sustituido por la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito, que permite determinar concentraciones mucho más bajas de plomo en la sangre.

3.1.2 Espectrometría de absorción atómica por horno de grafito

La espectrometría de absorción atómica por horno de grafito utiliza un tubo de grafito calentado mediante electricidad para vaporizar y atomizar el analito a temperaturas de hasta 3000 °C, antes de su detección. Se pueden analizar muestras de volúmenes de 10–50 µl. Como la totalidad de la muestra se atomiza en un volumen pequeño, se obtiene una alta densidad de átomos. Esto hace que este tipo de espectrometría sea sumamente sensible. Se han desarrollado métodos que permiten medir concentraciones por debajo de 0,1 µg/dl (6, 14); sin embargo, en la práctica habitual el límite de detección es de alrededor de 1–2 µg/dl. Actualmente, la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito es uno de los métodos más utilizados para determinar las concentraciones de plomo en la sangre. La posibilidad de interferencias con este método es mayor que con la espectrometría de

absorción atómica por llama. Este potencial de interferencia se ha reducido mejorando el diseño de los instrumentos y aplicando diferentes modificadores a la matriz. De todos modos, la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito requiere personal de laboratorio capacitado para su configuración y funcionamiento correctos.

Los equipos de espectrometría de absorción atómica por horno de grafito modernos son fiables y precisos. Por lo general, los dispositivos están equipados con un cargador de muestras automático, que permite procesar un gran número de muestras y obtener mayor exactitud. Como este método utiliza gases inertes, los equipos pueden funcionar con seguridad sin supervisión. Algunos fabricantes comercializan instrumentos de espectrometría de absorción atómica por horno de grafito que ya vienen configurados para la determinación de plomo en la sangre. La espectrometría de absorción atómica por horno de grafito se puede usar para el análisis secuencial limitado de múltiples elementos (por ejemplo, plomo y cadmio) en una sola muestra. Es posible configurar el equipo para medir una gran variedad de elementos, de a uno por muestra.

3.2 Voltamperometría de redisolución anódica

3.2.1 Dispositivos de voltamperometría de redisolución anódica de laboratorio

Para realizar determinaciones mediante voltamperometría de redisolución anódica, se colocan en la muestra de sangre un electrodo de referencia y un electrodo de grafito con película fina de mercurio. Luego se aplica un potencial negativo al electrodo de mercurio durante algunos segundos, lo que hace que el plomo y otros cationes presentes en la muestra se concentren en la superficie del electrodo de mercurio cargado negativamente. Luego se invierte la dirección del potencial para aplicar un potencial cada vez mayor durante algunos minutos. Cuando el voltaje alcanza el voltaje específico y característico para el plomo, el electrodo libera todos los iones (redisolución) y, por lo tanto, produce una corriente que se puede medir. La corriente producida es proporcional al número de iones de plomo liberados y se puede comparar con soluciones de calibración para determinar la concentración de plomo en la muestra. Esta técnica analítica requiere plomo en forma de catión Pb^{2+} acuoso libre y no en complejos y, por lo tanto, es preciso preparar la muestra.

Si bien la voltamperometría de redisolución anódica se puede usar para medir distintos elementos, se utiliza principalmente para determinar la concentración de plomo en la sangre, y se comercializan instrumentos especialmente diseñados para esta aplicación. De acuerdo con el método de preparación de la muestra que se utilice, el instrumento requiere calibración con materiales a base de sangre, que también se comercializan.

Con la voltamperometría de redisolución anódica se pueden analizar muestras de volúmenes microlíticos. Algunos dispositivos comercializados para el laboratorio pueden medir concentraciones de plomo de entre 1 y 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$; no obstante, la reproducibilidad es mayor cuando las concentraciones de plomo en la sangre superan los 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ([1](#), [15](#), [16](#)). Diferentes factores pueden afectar las determinaciones de plomo mediante voltamperometría de redisolución anódica; entre ellas, la presencia en la muestra de otros metales reducibles que pueden generar picos falsos, el uso de reactivos que forman complejos con el plomo y alteran su potencial reductor, la presencia de quelantes o las concentraciones elevadas de cobre en la muestra (concentraciones que pueden aumentar

durante el embarazo o en otros estados fisiológicos). Además, es importante asegurar la calidad de los electrodos y la pureza de los reactivos (1). Por todo esto, para su funcionamiento óptimo, la voltamperometría de redisolución anódica requiere operadores especializados.

Debido a su adecuada sensibilidad para detectar concentraciones relativamente altas de plomo en la sangre en la población general y de su costo relativamente bajo, la voltamperometría de redisolución anódica fue uno de los métodos más utilizados para las determinaciones de plomo, por lo menos hasta la década de 1990. A pesar de que algunos laboratorios la siguen utilizando, los que precisan medir concentraciones muy bajas de plomo en la sangre (por ejemplo, los laboratorios que prestan servicio a poblaciones con medias de concentración de plomo bajas) han optado por otras técnicas, más sensibles y precisas.

3.2.2 Dispositivos portátiles de voltamperometría de redisolución anódica

Existe un dispositivo portátil de voltamperometría de redisolución anódica, desarrollado en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, que permite la determinación de la concentración de plomo en la sangre en el lugar de la consulta. El primer dispositivo, que se llamó "LeadCare", se comenzó a comercializar en 1997 y pasó a llamarse "LeadCare I" cuando en 2006 llegó al mercado el nuevo dispositivo "LeadCare II Blood Lead Test System". La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos concedió al dispositivo LeadCare II una exención CLIA* (lo que supone la clasificación en un menor nivel de complejidad con menos requisitos regulatorios). Este dispositivo no requiere personal de laboratorio especializado y ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para uso en lugares no tradicionales para las pruebas de laboratorio, como clínicas, escuelas y unidades sanitarias móviles. También es un instrumento útil para la determinación de la concentración de plomo en la sangre en el lugar de consulta en el marco de estudios epidemiológicos, en localizaciones en las que es difícil transportar las muestras de sangre a un laboratorio de referencia apropiado.

El dispositivo permite medir concentraciones de plomo en la sangre en tres minutos usando una muestra de 50 µl de sangre capilar (de la yema del dedo) o sangre venosa. El intervalo de trabajo para las concentraciones de plomo en la sangre es 3,3–65 µg/dl (17). El uso en el lugar de consulta permite la recolección inmediata de sangre venosa para confirmar los niveles elevados de plomo en un laboratorio de referencia. El fabricante suministra los sensores, recipientes para muestras, reactivos y equipos de calibración de uso como unidades desechables precalibradas. La comparación de este dispositivo con un método de referencia (espectrometría de absorción atómica por horno de grafito) demostró que es razonablemente exacto, preciso y fácil de usar para personas que habitualmente no realizan pruebas de laboratorio (17). En algunos países, el dispositivo se usa habitualmente para pruebas de detección sistemática. De todos modos, el fabricante recomienda que las

* La Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos es la responsable de clasificar las pruebas diagnósticas in vitro disponibles en el mercado en una de tres categorías reguladoras CLIA (Enmiendas para el mejoramiento de los laboratorios clínicos de 1998), sobre la base de su riesgo potencial para la salud pública: pruebas de alta complejidad, pruebas de complejidad moderada y pruebas exentas.

concentraciones de plomo por encima de 8 µg/dl en cualquier muestra se confirmen mediante otros métodos.

3.3 Espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo

La espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo es una técnica que permite analizar múltiples elementos y utiliza una fuente de plasma de acoplamiento inductivo (un gas ionizado a temperatura muy alta compuesto de electrones e iones con carga positiva) para atomizar la muestra y posteriormente ionizar los átomos que se desea analizar (1, 5, 9). Los iones se extraen del plasma y se hacen pasar por un espectrómetro de masa, en el cual se los separa y mide sobre la base de su relación masa/carga. La eficiencia del plasma acoplado por inducción para producir iones a partir de los átomos que se desea analizar en la muestra aerosolizada, junto con la gran selectividad del cuadrupolo (que filtra los iones), la gran amplificación de las señales iónicas que alcanzan el detector y la escasa interferencia de fondo del detector, hacen que los límites de detección del instrumento sean sumamente bajos (de partes por trillón a partes por billón) para la mayoría de los elementos. Con este método, el límite de detección para la determinación directa de la concentración de plomo en la sangre es de aproximadamente 0,1 µg/dl. La espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo tolera menos las matrices pesadas que la espectrometría de absorción atómica por horno de grafito, por lo que es necesario diluir las muestras de sangre antes de la aspiración en el plasma; por lo tanto, los dispositivos de espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo requieren técnicos de laboratorio especializados para su funcionamiento óptimo.

Mientras que con otros métodos se pueden medir solamente uno o algunos elementos por vez, la espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo permite medir múltiples elementos en una sola muestra de apenas 50–100 µl. Esta característica será importante para los laboratorios que deseen determinar otros elementos además del plomo. Además, la espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo permite determinar la relación isotópica del plomo presente en una muestra, por lo que es posible establecer si el plomo proviene de una fuente particular.

El precio del dispositivo de espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo es elevado, pero su productividad es alta y, comparativamente, resulta económico cuando se necesita analizar numerosas muestras o elementos.

4. Aspectos importantes de los procedimientos del laboratorio

En el campo de la toxicología analítica, incluso con el equipo más sofisticado y preciso se pueden obtener resultados incorrectos si las muestras no han sido recolectadas y manipuladas correctamente, si no se usan adecuadamente los equipos o no se siguen los protocolos analíticos. Actualmente, el principal problema relacionado con la medición de las concentraciones de plomo en la sangre es la contaminación inadvertida y las medidas insuficientes de garantía de la calidad. En las siguientes secciones se discuten brevemente estas cuestiones.

4.1 Prevención de la contaminación de las muestras por fuentes externas

El plomo es un elemento ubicuo y puede contaminar las muestras de muchas maneras, por ejemplo durante la recolección, el almacenamiento y el transporte de las muestras o su manipulación. Por lo tanto, la calidad de la recolección y manipulación de las muestras es un aspecto crucial de la biovigilancia del plomo. Existen protocolos específicos para los diferentes métodos analíticos, de los fabricantes u organismos de normalización entre otros, pero las precauciones generales son de aplicación universal. En todos los casos, los instrumentos y recipientes para la recolección de muestras, incluidas las agujas y los protectores, deben haber sido certificados como exentos de plomo; se los debe analizar previamente para determinar su contenido de plomo o lavar escrupulosamente con ácido. Otro aspecto importante del procedimiento de recolección de sangre es la limpieza cuidadosa del lugar en el que se realizará la punción para extraer la sangre, en particular cuando se toman muestras de la yema del dedo (capilares) porque la probabilidad de contaminación es muy alta en los entornos en los que existe exposición ambiental al plomo. Si las muestras de sangre se recolectan en el terreno, se deben realizar arreglos para contar con un espacio limpio para la toma de muestras. Las determinaciones de plomo en sangre capilar se pueden utilizar para realizar un cribado inicial y en algunos casos con fines diagnósticos. Sin embargo, como en este tipo de muestras la contaminación es más probable, se prefieren las muestras de sangre venosa, que además se recomiendan cuando se considera que las determinaciones iniciales son elevadas.

Durante la manipulación de las muestras en el laboratorio también existe algún grado de riesgo de contaminación. El riesgo se puede reducir considerablemente adoptando medidas de aseguramiento de la calidad. En la medida de lo posible, los laboratorios deben estar exentos de plomo y el personal debe recibir capacitación adecuada para impedir la contaminación de las muestras. Las tareas asociadas con altas concentraciones de plomo (por ejemplo, el análisis de muestras ambientales) no se deben realizar en la misma zona del laboratorio en la que se realiza el análisis de muestras biológicas. La preparación de las muestras se debe llevar a cabo en un entorno limpio, preferiblemente en un entorno de clase 5 de la Organización Internacional de Normalización (no más de 10^5 partículas por metro cúbico de aire) o mejor. Esto se puede lograr preparando las muestras en una cámara de seguridad biológica de flujo laminar (por ejemplo, una cámara clase B2). Los laboratorios deben intentar minimizar la cantidad de partículas en el aire (polvo, partículas del aire exterior, o ambas cosas) en el laboratorio y en el lugar en el que se colocarán abiertos los tubos que contienen las muestras durante el análisis. También se deben cubrir los cargadores de muestras automáticos.

4.2 Garantía de la calidad

La garantía de la calidad es un concepto que comprende todos los pasos que se deben dar para garantizar que los resultados del laboratorio sean fiables. Incluye prácticas científicas y técnicas racionales en las investigaciones del laboratorio, lo que abarca la selección, la recolección, el almacenamiento y el transporte de las muestras, y en el registro, la notificación y la interpretación de los resultados. También incluye la capacitación y el diseño de la gestión para mejorar la fiabilidad de los resultados. Desde el punto de vista de un análisis, la garantía de calidad se puede dividir en dos etapas: 1) evaluación inicial del

método analítico en términos de viabilidad y validez, lo que incluye linealidad, especificidad, recuperación, patrones de calibración, “blancos” e interferencia y 2) evaluación posterior de la calidad.

La evaluación de la calidad es la evaluación de la calidad de los resultados analíticos. Posee dos componentes:

- 1) la evaluación interna, que es un conjunto de procedimientos utilizados por el personal de un laboratorio para evaluar continuamente los resultados a medida que se producen, con el fin de establecer si son suficientemente fiables como para difundirlos;
- 2) la evaluación externa, que es un sistema para inspeccionar objetivamente el desempeño del laboratorio y que realiza un organismo externo.

Se pueden consultar otras fuentes para información más detallada sobre garantía de la calidad del laboratorio y gestión de la calidad, así como sobre programas de evaluación externa de la calidad específicamente en relación con la determinación de plomo en la sangre ([18-23](#)).

La precisión y exactitud de las mediciones son particularmente importantes en las pruebas de determinación de las concentraciones de plomo en la sangre, ya que los resultados determinarán el tratamiento médico y la necesidad de realizar investigaciones medioambientales. Por esta razón, es esencial que el laboratorio que realiza la investigación tome medidas de aseguramiento de la calidad adecuadas, entre otras una evaluación externa de la calidad, siempre que sea posible. Es recomendable la adhesión a un mecanismo internacional de acreditación.

Los estudios longitudinales de biovigilancia plantean requisitos adicionales para el control de la calidad a largo plazo, y aseguran que la validez y precisión del método se mantienen mientras dura la investigación (con frecuencia, varios años), y que no solo se garantiza la calidad de las mediciones realizadas en un día o conjunto de días determinados. En estas investigaciones, la suficiente coincidencia de los mecanismos sucesivos de control de calidad, el seguimiento a largo plazo del desempeño en esquemas de evaluación externa de la calidad y los estudios comparativos de los métodos a medida que los métodos se van actualizando son elementos importantes para asegurar el mantenimiento de la calidad en el tiempo, de manera que la evaluación de las variaciones en los niveles de exposición de la población se pueda realizar con confianza.

5. Elementos que se deben considerar en la selección del método

Cuando se selecciona un método analítico para la determinación de las concentraciones de plomo en la sangre, se deben tomar en cuenta distintos elementos. Más abajo se describen brevemente algunos de ellos.

5.1 Finalidad y circunstancias

La selección del método dependerá en gran medida del objetivo de la medición y de las circunstancias que rodean la investigación analítica. Los principales parámetros que deben estar claramente definidos antes de seleccionar un método son:

- el límite de detección requerido;
- la exactitud y precisión necesarias;
- el tiempo de respuesta deseado;
- el número de muestras que se va a analizar;
- la necesidad o posibilidad de realizar la prueba en el lugar de consulta;
- la necesidad de confirmar la fuente ambiental de la exposición (mediante análisis isotópico);
- cuestiones reglamentarias o legales relacionadas con la medición.

En la [sección 6](#) se proporcionan y se analizan ejemplos de escenarios

5.2 Disponibilidad de equipos operativos

La elección del método también dependerá de los equipos de que se disponga. A pesar de que un método o un dispositivo puede ser, en teoría, la mejor opción para realizar una tarea determinada, a veces ocurre que no está disponible cuando se lo necesita. Se deben identificar otros dispositivos y examinarlos cuidadosamente para comprobar que son adecuados para la prueba que se pretende realizar. Es preciso tomar en cuenta el tiempo y la logística que requieren el transporte de los insumos necesarios y las muestras biológicas desde y hacia la ubicación de los equipos que se planea utilizar para el trabajo analítico. También se debe considerar la posibilidad de disponer de servicio técnico para el equipo (apoyo técnico, servicio de reparaciones y de mantenimiento preventivo).

Si no se dispone de métodos o dispositivos apropiados en el lugar, se puede encargar las pruebas a un laboratorio externo (si es necesario, internacional) o adquirir nuevos equipos. En este último caso, se debe tener en cuenta la gran cantidad de tiempo que requiere la instalación y validación de un nuevo instrumento (que a veces lleva algunos meses).

5.3 Facilidad de uso y disponibilidad de personal capacitado

Algunos métodos son sumamente fáciles de usar y no requieren personal de laboratorio capacitado, mientras que otros solo funcionan apropiadamente en manos de personal especializado. Los elementos a tener en cuenta son el nivel de automatización; el estado de los instrumentos y la posibilidad de contar con servicio técnico; el grado de exactitud y precisión requerido, y el nivel de mantenimiento necesario. Si el equipo es antiguo, la necesidad de personal capacitado es mayor, en particular si ya no se dispone de apoyo técnico de una compañía local. Si los dispositivos se usan en el lugar de la consulta, es preciso prever qué condiciones ambientales podrían dificultar la realización de los análisis. En este sentido, se deben considerar los riesgos de contaminación ambiental, la existencia de instalaciones apropiadas para el lavado de manos de los pacientes, los requisitos de los analizadores respecto de la temperatura y la disponibilidad y calidad del suministro eléctrico.

Algunos aspectos específicos son los siguientes:

- Los dispositivos portátiles de voltamperometría de redisolución anódica son sumamente fáciles de usar y no requieren técnicos de laboratorio calificados.
- Los sistemas de espectrometría de absorción atómica por llama por lo general son fáciles de configurar y operar, pero exigen algún grado de experiencia de laboratorio.
- Los sistemas de espectrometría de absorción atómica por horno de grafito son algo más difíciles de calibrar y mantener y requieren experiencia de laboratorio.
- Los dispositivos de voltamperometría de redisolución anódica instalados en el laboratorio exigen algún grado de experiencia para manejar correctamente los factores que pueden afectar la exactitud de las mediciones.
- La espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo por lo general exige personal de laboratorio altamente especializado para lograr mejores resultados y datos confiables, de alta calidad.

Cuando no se dispone de personal capacitado, a veces es preciso encargar las pruebas a un laboratorio externo (si es preciso, internacional), algo que según las circunstancias puede ser más conveniente que capacitar al personal del laboratorio local.

5.4 Análisis de los costos y los recursos financieros disponibles

El análisis de los costos y los recursos financieros disponibles debe ser preciso y realizarse antes de seleccionar un método. Con frecuencia, se subestiman los costos reales.

Si el análisis se realiza en el plano local, con los dispositivos existentes, se deben tomar en cuenta los costos de funcionamiento y mantenimiento. Algunos dispositivos requieren reactivos relativamente poco costosos, pero otros tienen costos operativos y de mantenimiento elevados, porque funcionan con gases, lámparas y tubos especiales, requieren reactivos y materiales de alta pureza, una fuente de suministro eléctrico confiable y regular, y agua de refrigeración. Usar equipos más antiguos, en especial si no se tiene acceso a un servicio de mantenimiento local, puede aumentar los costos.

Cuando es necesario adquirir un nuevo dispositivo, se debe tomar en cuenta el precio y también los costos de la instalación y la adaptación del laboratorio a las características del instrumento (por ejemplo, extracción de humo, instalaciones de gas, suministro eléctrico y de agua), además de los costos de funcionamiento y mantenimiento. También es necesario considerar los costos de la capacitación y los salarios del personal del laboratorio.

Si las pruebas se realizan en un laboratorio externo, es preciso tomar en cuenta los costos adicionales, como los de transporte y recolección de las muestras.

5.5 Garantía de la calidad

La estricta observancia de las medidas de garantía de la calidad es esencial para asegurar la precisión y validez de las determinaciones de la concentración de plomo en la sangre. Si un laboratorio no puede ofrecer garantía de la calidad de un método determinado, quizá deba usar otro método o encargar las pruebas a un laboratorio externo, si es necesario a un laboratorio internacional.

6. Escenarios

En esta sección se presentan algunos escenarios típicos en los que son necesarias las determinaciones de la concentración de plomo en la sangre, y se señalan los elementos que podrían influir en la elección de un método analítico u otro.

6.1 Sospecha de intoxicación

La determinación de la concentración de plomo en la sangre es fundamental para investigar casos sospechosos de intoxicación por plomo. En prácticamente todos los países se han notificado casos graves de intoxicación aguda y crónica por plomo. La intoxicación se puede detectar en una sola persona (por ejemplo, en un niño que se ha tragado una plomada de pesca, pintura descascarada que contiene plomo o un juguete cubierto con pintura que contiene plomo; en un adulto que trabaja en el reciclado informal de baterías que contienen plomo) o en grupo (por ejemplo, brotes de intoxicación por plomo provocados por la contaminación ambiental derivada del procesamiento de minerales con alto contenido de plomo; brotes causados por el uso de medicamentos ayurvédicos o especias contaminados).

Cuando se investiga una posible intoxicación por plomo, la rapidez en la obtención de los resultados es un requisito importante, en particular si los niveles de exposición constituyen una amenaza inminente para la vida. En general, no se requiere un límite de detección bajo. Por lo tanto, para evitar la pérdida de tiempo que supone el envío de las muestras a otro lugar (en particular si se requiere transporte internacional), puede ser preferible recurrir a los métodos y dispositivos disponibles en el ámbito local. La prueba en el lugar de la consulta mediante un dispositivo portátil de voltamperometría de redisolución anódica puede ser una ventaja, en particular para la rápida clasificación de los pacientes. Si se utiliza un dispositivo portátil, se recomienda que las muestras con concentraciones de plomo superiores a 10 µg/dl se vuelvan a analizar mediante un método diagnóstico (por ejemplo, voltamperometría de redisolución anódica en el laboratorio, espectrometría de absorción atómica por horno de grafito o espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo) para confirmar los resultados. La determinación de las concentraciones de plomo en la sangre de pacientes tratados con quelantes, sin embargo, requiere un método sumamente preciso y medidas estrictas de garantía de la calidad.

6.2 Evaluación de la exposición

Es posible que la determinación de las concentraciones de plomo en la sangre forme parte de una evaluación de los riesgos para la salud de una población con riesgo de exposición al plomo, como los residentes en las cercanías de una planta de procesamiento de plomo. Las evaluaciones de los riesgos para la salud incluyen un paso de evaluación de la exposición para calcular o medir la magnitud, la frecuencia y la duración de la exposición al plomo. A pesar de que existen diferentes enfoques para evaluar la exposición al plomo, con frecuencia se utilizan las concentraciones de plomo en la sangre como indicadores de exposición.

La determinación de las concentraciones de plomo en la sangre como parte de una evaluación de la exposición exige un método con un alto nivel de exactitud (que permita comparaciones precisas con los resultados de determinaciones pasadas o futuras) y un bajo límite de detección (para determinar niveles bajos de exposición). La capacidad para identificar la fuente medioambiental de la exposición mediante el análisis isotópico también puede ser útil. Si las determinaciones van a utilizarse para fundamentar una acción legal, es crucial que se establezca un estricto proceso de garantía de calidad, y lo ideal sería que esto incluyera acreditación internacional y evaluación externa de la calidad. Cuando son necesarias numerosas determinaciones, también se deben tener en cuenta los factores financieros.

6.3 Cribado

Como las personas intoxicadas con frecuencia no tienen síntomas, a menudo la determinación de las concentraciones de plomo en la sangre se utiliza para la detección sistemática de personas intoxicadas en una población en riesgo o en la población general. Los programas de cribado por lo general abarcan poblaciones relativamente grandes. Por lo tanto, en este contexto se podría optar por los métodos analíticos más asequibles. La posibilidad de realizar la prueba en el lugar de consulta con un dispositivo portátil de voltamperometría de redisolución anódica puede constituir una ventaja. Si se desea determinar el nivel de exposición (habitualmente bajo) de la población general, podría ser más conveniente utilizar un método extremadamente preciso y con un límite de detección bajo. Se deben adoptar medidas estrictas de garantía de la calidad.

6.4 Salud ocupacional

Con frecuencia, la determinación de las concentraciones de plomo en la sangre forma parte de la vigilancia sistemática de los trabajadores de la industria del plomo o de otras actividades en las que se usa plomo. En muchos países, la vigilancia periódica de las concentraciones de plomo en la sangre de estos trabajadores es una obligación legal, y la ley también establece que se deben tomar medidas para interrumpir o cesar la exposición de quienes tengan concentraciones de plomo en la sangre superiores a determinados valores.

En estas situaciones, se prefiere un método con alto grado de precisión, para que sea posible comparar los resultados con los de determinaciones pasadas y futuras. Se deben establecer medidas estrictas de garantía de la calidad. Si es necesario realizar numerosas determinaciones, también se debe tomar en cuenta el aspecto económico.

7. Referencias

1. Parsons PJ et al. *C40-A: Analytical procedures for the determination of lead in blood and urine; approved guideline*. Wayne, PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.

2. *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf, consultado el 20 de diciembre de 2010).
3. *Exposure to lead: A major public health concern*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (<http://www.who.int/ipcs/features/lead.pdf>, consultado el 20 de diciembre de 2010).
4. Barbosa F et al. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations, and future needs. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113:1669–1674.
5. Flanagan RJ et al. *Fundamentals of analytical toxicology*. John Wiley & Sons Ltd, 2007.
6. Analytical methods. En: *Toxicological profile for lead*. Atlanta, GA, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007 (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=96&tid=22>, consultado el 20 de abril de 2011).
7. *Screening young children for lead poisoning: Guidance for state and local public health officials. Appendix C.1. The lead laboratory*. Atlanta, GA, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, 1997 (<http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/screening.htm>, consultado el 20 de abril de 2011).
8. National Research Council, Committee on Measuring Lead in Critical Populations. *Measuring lead exposure in infants, children, and other sensitive populations*. Washington, DC, National Academy Press, 1993 (http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=2232&page=215, consultado el 20 de abril de 2011).
9. AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis. Thermo Elemental, 2001 (http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Articles/articlesFile_18407.pdf, consultado el 20 de abril de 2011).
10. *Preventing lead poisoning in young children*. Atlanta, GA, Department of Health and Human Services, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2005 (<http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/PrevLeadPoisoning.pdf>, consultado el 31 de mayo de 2011).
11. Mahaffey KR et al. National estimates of blood lead levels—United States, 1976–1980—Association with selected demographic and socio-economic factors. *New England Journal of Medicine*, 1982, 307(10):573–579.
12. *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals (updated tables, February 2011)*. Atlanta, GA, Department of Health and Human Services, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2010:54 (http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/Updated_Tables.pdf, consultado el 31 de mayo de 2011).
13. Moffat AC et al., eds. *Clarke's analysis of drugs and poisons*, 3rd ed. London, Pharmaceutical Press, 2004.
14. *Safety evaluation of certain contaminants in food*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, 2011 (Serie de documentos de la OMS sobre

- aditivos alimentarios, 64). (<http://www.who.int/foodsafety/en/index.html> consultado el 14 de junio de 2011)
15. *Instrument database: ESA Inc. – Model 3010B Blood lead analyzer*. European Virtual Institute for Speciation Analysis (<http://www.speciation.net/Database/Instruments/ESA-Inc/Model-3010B-Blood-Lead-Analyzer-;i2482>, consultado el 20 de abril de 2011).
 16. Bannon DJ, Chisolm JJ Jr. Anodic stripping voltammetry compared with graphite furnace atomic absorption spectrophotometry for blood lead analysis. *Clinical Chemistry*, 2001, 47(9):1703–1704.
 17. *LeadCare II blood lead test kit package insert*. Chelmsford, MA, ESA Biosciences, Inc. (http://www.waivedleadcare.com/download/70-6869-2_RevF.pdf, consultado el 20 de abril de 2011).
 18. *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace guidelines. Vol. 1*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996 (http://whqlibdoc.who.int/hq/1996/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf, consultado el 13 de mayo de 2011).
 19. *External quality assurance programs (EQA)*. Nakhom Pathon, Mahidol University, Faculty of Medical Technology, Thailand (<http://medtech.mahidol.ac.th/Service/ExternalQualityAssuranceProgramsEQA/tabid/521/Default.aspx>, consultado el 13 de mayo de 2011).
 20. *WSLH Toxicology—Blood Lead Proficiency Testing Program*. Madison, WI, Wisconsin State Laboratory of Hygiene, Environmental Health Division (<http://www.slh.wisc.edu/ehd/toxicology/blept.dot>, consultado el 31 de mayo de 2011).
 21. *Laboratory quality management system training toolkit*. Lyon, Organización Mundial de la Salud, Reglamento Sanitario Internacional (http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/en/index.html, consultado el 31 de mayo de 2011).
 22. *Lead and Multielement Proficiency Program*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Laboratory Quality Assurance and Standardization Programs (<http://www.cdc.gov/labstandards/lamp.html>, consultado el 31 de mayo de 2011).
 23. *Lead & cadmium in blood*. Birmingham, United Kingdom National External Quality Assessment Service (<http://www.ukneqas.org.uk/content/PageServer.asp?S=925298101&C=1252&Type=N&AID=16&SID=49>, consultado el 31 de mayo de 2011).

ISBN 978 92 4 350213 7

