

Aluminio: ingestión, absorción, excreción y toxicidad

Aluminum: Intake, absorption, excretion and toxicity

Roberto Fernández-Maestre, Ph.D.

Licenciado en Biología y Química, Ph.D. en Química Analítica, Programa de Química, Campus de San Pablo, Universidad de Cartagena, Colombia, rfernandezm@unicartagena.edu.co

Recibido: 27 marzo 2014

Aceptado: 13 noviembre 2014

RESUMEN

Objetivo: Revisar la toxicidad del aluminio (Al), haciendo seguimiento a su absorción, deposición en los tejidos, patologías relacionadas, y excreción.

Cuerpo: La toxicidad del Al, conocida solo desde los años 70's, se manifiesta especialmente en personas sometidas a diálisis con aguas de alto contenido de este metal y en pacientes con úlcera péptica que han sido tratados por largo tiempo con hidróxido de Al. El Al es responsable de enfermedades óseas, hepatobiliares y anemia. Los efectos nocivos del Al en el cerebro se deben a la inhibición de enzimas y a la deformación estructural de algunas proteínas que causan, entre otras anomalías, acumulación de placas de aluminosilicatos amorfos en las neuronas y marañas neurofibrilares que causan encefalopatías mortales si no se tratan a tiempo. Además, se le relaciona con la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, y mal de Parkinson.

Conclusión: En condiciones normales (personas con función renal normal, consumo balanceado de alimentos, uso moderado de drogas e ingestión de agua con niveles aceptables de Al) éste metal no constituye una amenaza para la salud.

Palabras clave: Aluminio, Toxicidad, Diálisis Renal, Enfermedad de Alzheimer, Osteomalacia, Enfermedad de Parkinson, Síndrome de Down (fuente: DeCS, BIREME).

SUMMARY

Objective: To review the toxicity of aluminum, tracking its absorption, deposition in tissues,

related pathologies, and excretion.

Development: Al toxicity, known only from the 70's, is especially evident in dialysis patients that use high Al content dialysates and peptic ulcer patients who have been treated for a long time with Al hydroxide. Al is responsible for bone and hepatobiliary diseases, and anemia. The harmful effects of Al in the brain are due to inhibition of enzymes and structural deformation of some proteins that cause, among other abnormalities, accumulation of amorphous aluminosilicate plaques in neurons and neurofibrillary tangles that cause fatal encephalopathies if not treated on time. In addition, Al is associated with Alzheimer's disease, lateral amyotrophic sclerosis, Down syndrome, and Parkinson's disease.

Conclusion: In normal conditions (normal renal function, balanced food consumption, moderate drug use and water intake with acceptable levels of Al) this metal is not a threat to human health.

Keywords: Aluminum, Toxicity, Osteomalacia, Renal Dialysis, Alzheimer Disease, Parkinson Disease, Down Syndrome (source: MeSH, NLM)

El Al es el metal más abundante de la corteza terrestre y se presenta comúnmente en tierras y rocas, en el agua, el aire y los alimentos. Es un metal de muy baja toxicidad que ingresa a los seres vivos principalmente por la dieta. En situaciones anormales, el Al se acumula en diversos órganos del cuerpo donde causa enfermedades, las más graves en el sistema nervioso; estas situaciones incluyen enfermedad renal, uso prolongado de medicamentos con altas concentraciones de Al e intoxicación accidental.

Ingestión del Al

El Al es un elemento no esencial ingerido en cantidades de 3-5 mg por día (1), que puede variar con la alimentación, los medicamentos y el agua consumidas. La **ingestión** de Al proviene en un 89 % de alimentos y en un 10 % del agua (2). Algunas plantas como el té almacenan Al en sus tejidos (3); además, el agua de los acueductos puede contener altas concentraciones del elemento proveniente del suelo o del tratamiento del líquido, donde se utilizan compuestos de Al como floculantes (4). Fosfatos o silicatos de sodio y Al se usan en la preparación de algunos alimentos como queso y polvo de hornear (5) y drogas tales como antiácidos y geles que disminuyen los niveles séricos de fosfato (6). Otros alimentos como fórmulas infantiles pueden presentar altas concentraciones de Al (7), lo que convierte a los lactantes en un grupo de riesgo ya que en ellos no se ha desarrollado completamente la capacidad renal. La situación se complica si los niños presentan falla renal (8). Por otro lado, se ha encontrado un incremento en el contenido de Al de bebidas enlatadas con el tiempo (9,10), aunque no contribuye significativamente a la cantidad ingerida en la dieta.

Otra vía de entrada del Al al organismo son la inhalación que, aunque produce desórdenes cognitivos (11), se considera relativamente inocua y las vacunas para recién nacidos que contienen compuestos de Al como adyuvantes (12).

La intoxicación con Al debida al uso de antitranspirantes ha sido descartada (13).

Absorción del Al

El Al se absorbe especialmente por el duodeno cercano y el estómago, pues a medida que disminuye el pH su solubilidad aumenta (14). La porción absorbida es una pequeña fracción de la ingerida, ya que el organismo bloquea su absorción (15). El silicio (16) y el calcio (17) disminuyen la

absorción del Al y el fluoruro (18) y el citrato (de 6 a 20 veces) la aumentan (19). El ácido silícico $\text{Si}(\text{OH})_4$ interacciona con Al en solución acuosa para formar hidroxialuminosilicatos no absorbibles (20). Por esto se ha postulado la adición de este compuesto a los suministros de agua municipales para disminuir la absorción gastrointestinal de Al (21) aunque tal adición podría reemplazar un problema por otro.

Excreción y deposición de Al en los tejidos

El Al absorbido es eliminado rápidamente por los riñones en cantidades de 15 a 55 $\mu\text{g}/\text{día}$ (22) pero cuando la capacidad excretoria del riñón es excedida algo de Al se deposita en los tejidos, donde puede alcanzar niveles tóxicos. Esto se presenta en pacientes que reciben grandes cantidades parenterales de Al (23), en pacientes en tratamientos con dializados que contienen altas concentraciones de Al (24,25), en pacientes afectados por úlcera péptica que han registrado tratamiento prolongado con antiácidos de sales del metal (26), en algunos habitantes que consumen aguas con elevadas cantidades de Al (27), en lactantes alimentados con fórmulas de alto contenido de Al especialmente si sufren de falla renal (8), en individuos ocupacionalmente expuestos (11), y en casos accidentales (28).

Niveles altos de Al causan diversas enfermedades debido a su interferencia con diferentes mecanismos biológicos y enzimáticos. En los huesos se produce la mayor acumulación de Al (29). A nivel glandular, el Al inhibe la síntesis de la hormona paratiroidea y disminuye la respuesta ósea a la misma (30). En la médula y bazo inhibe la hematopoyesis provocando anemia (31). Los desórdenes más graves y letales del Al se deben a su acumulación en el **cerebro** donde provoca encefalopatías de desenlaces fatales sin no son tratadas a tiempo (32,33).

Al Y DIÁLISIS RENAL

Un grupo de riesgo son los pacientes en diálisis. El pH del dializado es importante: A pH de 6,5 a 7,6 el paso de Al del dializado a la sangre es despreciable, pero se incrementa a pH mayor o menor (34). Esto explica porque el Al sérico fue mayor en pacientes en diálisis peritoneal (pH del dializado = 5,5) que en aquellos en hemodiálisis (pH=7,3) (35). El paso de Al del dializado a la sangre aumenta a pH bajo pues los aluminosilicatos son insolubles a pH 7,4 pero el

aluminosilicatos son insolubles a pH 7,4 pero el Al se solubiliza a pH menor de 6,6 enlazándose a fosfatos (36).

Al EN LA SANGRE

En la sangre el Al se encuentra en un 95 % enlazado a la transferrina, la proteína transportadora de hierro, y en una concentración menor que $10 \mu\text{gL}^{-1}$ (37), por lo que el Al dializable constituye menos del 10 % de la cantidad total. En la sangre hay un exceso de transferrina sobre Al pero en EA y el síndrome de Down se presenta un exceso de Al enlazado a especies de bajo peso molecular responsables, especialmente los citratos, de su deposición en el sistema nervioso; este exceso se debe a una mayor absorción intestinal de Al probablemente relacionado, en el síndrome de Down, con una proteína intestinal codificada por el gen 21 (38).

Al EN LOS HUESOS

En los huesos se produce la mayor acumulación de Al (39). La insuficiencia renal crónica produce una enfermedad metabólica llamada enfermedad ósea renal u osteodistrofia renal. Uno de los elementos implicados en esta enfermedad es el Al, conociéndose como enfermedad ósea inducida por Al a los cambios que el metal produce en el hueso, siendo la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica las formas más frecuentes asociadas a ésta (40).

Neurotoxicidad del Al

Los desórdenes más graves del Al se deben a su acumulación cerebral, la cual provoca encefalopatías fatales, encefalopatía por diálisis (32), y se relaciona con EA (41), autismo (12), enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (42), y síndrome de Down (40). En el cerebro, el Al se acumula como aluminosilicatos amorfos en la corteza de placas seniles de EA, una afección degenerativa del sistema nervioso que comparte muchas de las alteraciones bioquímicas, morfológicas y fisiológicas de la encefalopatía por diálisis (43). A pesar de que el Al potencia algunos síntomas de EA, no se ha probado que el metal la pueda causar (27). La EA se confirma post-mortem por la presencia de redes de neurofibras y placas seniles, constituidas estas por numerosas células nerviosas degeneradas, embebidas en proteínas como la proteína beta amiloidea, beta A (44). Por lo tanto, las patologías inducidas por Al

son un medio para estudiar muchas enfermedades degenerativas del sistema nervioso (42). Van Rensburg ET AL. (45) formularon las siguientes hipótesis del desarrollo de EA y su posible relación con Al con base en experimentos in vitro:

1. En EA, grandes cantidades de Al ingresan al cerebro y exacerban la peroxidación lipídica inducida por el hierro en los lisosomas.
2. En respuesta, se altera la síntesis de la proteína amiloide y se producen fragmentos beta A, que separan al Al y hierro en placas.
3. La microglia se activa y segrega especies oxigenadas reactivas como H_2O_2 para destruir las placas. En este punto, la peroxidación lipídica causa una pérdida catastrófica de neuronas.
4. La melatonina, con otros destructores de radicales libres, reduce el daño causado. Como la melatonina es producida por la glándula pineal sólo en la oscuridad y considerando que el Al es un factor potenciante de EA, el exceso de luz eléctrica en los países desarrollados podría explicar en parte por qué esta enfermedad es más común en estos países que en África rural (45).

A pesar de la frecuencia de EA en poblaciones expuestas a altas concentraciones de Al, las evidencias epidemiológicas continúan siendo equívocas y los resultados de estos trabajos han sido muy controvertidos. En unos estudios se ha asociado el Al en antitranspirantes con EA (46), y en otros no (13,47).

Igualmente, otros estudios encontraron relación entre Al en agua potable con EA (48), y otros no (49) probablemente debido a un mal diseño de los experimentos.

Finalmente, se ha reportado que en pacientes sometidos a otoneurocirugía y reconstruidos con cemento óseo a base de Al, éste se ha liberado de las uniones de los huesos del oído medio y ha pasado al cerebro a través del líquido cefalorraquídeo, donde ha producido la muerte en pocos meses (50).

Al Y LA PIEL. La exposición prolongada al Al de pacientes con insuficiencia renal crónica podría producir prurito urémico (51) y dermatitis bulosa, clínicamente parecida a la porfiria cutánea tarda por las lesiones de la piel y la fotosensibilidad. Estas afecciones son causadas por elevados niveles

sanguíneos de porfirina debido a su ineficiente excreción renal o vía diálisis e influencia perniciosa del Al sobre el metabolismo de la porfirina (52).

OTROS TEJIDOS. En ratones machos tratados con nitrato de Al intraperitoneal en dosis de 0, 50, 100 y 200 mg/kg/día por 4 semanas, se observaron efectos adversos en el sistema reproductor a 100 y 200 mg/kg/día como disminución del porcentaje de preñez en hembras apareadas con los machos tratados, del conteo de espermátides y de esperma epididimal, necrosis en espermatoцитos y espermátides, y disminución del peso testicular y epididimal (53). Sin embargo, se ha reportado que el Al no tiene efectos tóxicos sobre el sistema reproductor en ratas hasta 5000 ppm de Al en agua de consumo, excepto por algunas perturbaciones ligeras temporales de la abertura vaginal (54) condiciones menos severas y más realistas. En la médula y bazo, la exposición a 4 mg/kg de cloruro de aluminio intraperitoneal por día en ratas condujo a disminución de niveles séricos de hierro, hemoglobina y hematocrito después de 3 semanas (55) fenómeno que se traduce en anemia.

Podemos concluir, que en personas con función renal normal, consumo balanceado de alimentos, uso moderado de drogas e ingestión de agua con niveles aceptables de Al, éste no constituye una amenaza a corto o largo plazo para sus estados de salud.

REFERENCIAS

1. Saiyed SM, Yokel RA. Aluminum content of some foods and food products in the USA, with aluminum food additives. *Food Addit. Contam.* 2005; 22(3):234-244.
2. Greger JL. Dietary and Other Sources of Aluminium Intake. In: *Aluminium in Biology and Medicine*. CIBA Foundation Symposium 169. Editors: Chadwick DJ, Whelan J. 2007. p. 26-49.
3. Malik J, Frankova A, Drabek O, Szakova J, Ash C, Kokoska L. Aluminium and other elements in selected herbal tea plant species and their infusions. *Food Chem.* 2013; 139(1-4):728-734.
4. Flaten TP. Aluminum as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res. Bull.* 2001; 55(2):187-196.
5. Yokel RA, Hicks CL, Florence RL. Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem. Toxicol.* 2008; 46(6):2261-2266.
6. Mohammed I, Hutchison AJ. Oral phosphate binders for the management of serum phosphate levels in dialysis patients. *J. Renal Care.* 2009; 35(1):65-70.
7. Navarro-Blasco I, Alvarez-Galindo JJ. Aluminium content of Spanish infant formula. *Food Addit. Contam.* 2003; 20(5):470-81.
8. Salusky IB, Coburn JW, Nelson P, Goodman WG. Prospective evaluation of aluminum loading from formula in infants with uremia. *J. Pediatr.* 1990; 116(5):726-9.
9. Seruga M, Grgic J, Mandic M. Aluminium content of soft drinks from aluminium cans. *Z Lebensm Unters Forsch* 1994; 198(4): 313-316.
10. Nicholas ES, Ukoha PO. Tin and Aluminium Concentration in Canned Foods, Drinks and Beverages Sold in Nigerian Markets. *Chem. Mat. Res.* 2013; 3(13):32-40.
11. Buchta AM, Kiesswetter BE, Schäper BM, et al. Neurotoxicity of exposures to aluminium welding fumes in the truck trailer construction industry. *Environ. Toxicol Pharmacol*, 2005; 19(3):677-685.
12. Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J. Inorg. Biochem.* 2011; 105(11):1489-1499.
13. Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75(4):1048-1052.
14. Whitehead MW, Farrar G, Christie GL, Blair JA, Thompson RP, Powell JJ. Mechanisms of aluminum absorption in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65(5):1446-52.
15. Powell JJ, Thompson RP. The chemistry of aluminum in the gastrointestinal lumen and its uptake and absorption. *Proc. Nutr. Soc.* 1993; 52(1):241-253



16. Domingo JL, Gómez M, Colomina MT. Oral silicon supplementation: an effective therapy for preventing oral aluminum absorption and retention in mammals. *Nutr. Rev.* 2011; 69(1): 41–51.
17. Lin JL, Leu ML. Calcium carbonate can enhance aluminium absorption from aluminium hydroxide in patients with impaired renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11(9):1891-1893.
18. Varner JA, Huie C, Horvath W, Jensen KF, Isaacson RL. Chronic aluminum trifluoride administration: II. Selected histological observations. *Neurosci. Res. Commun.* 1993; 13(2), 99–104.
19. Slanina P, Frech W, Bernhardson A, Cedergren A, Mattsson P. Influence of Dietary Factors on Aluminium Absorption and Retention in the Brain and Bone of Rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1985; 56(4): 331–336.
20. Birchall JD. Dissolved silica and bioavailability of aluminium. *Lancet* 1993; 342 (8866):299.
21. Foglio E, Buffoli B, Exley C, Rezzani R, Rodella LF. Regular consumption of a silicic acid-rich water prevents aluminium-induced alterations of nitrenergic neurons in mouse brain: histochemical and immunohistochemical studies. *Histol. Histopathol.* 2012; 27(8):1055-66.
22. Alfrey AC. Aluminum metabolism. *Kidney Int.* 1986; 29(18): S8-S11.
23. Brown RO, Morgan LM, Bhattacharya SK, Johnson PL, Minard G, Dickerson RN. Potential aluminum exposure from parenteral nutrition in patients with acute kidney injury. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42(10):1410-1415.
24. Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46(2):316-319.
25. Fernández-Maestre R. Aluminum contamination in blood serum and dialysates and prevalence of aluminum-related diseases in two Colombian hospitals. *Rev. Costarric. Salud Pública* 2013; 21(2):58–64.
26. Gane E, Sutton M.M, Pibbus J, Hamilton I. Hepatic and cerebrospinal fluid accumulation of aluminium and bismuth in volunteers taking short course anti-ulcer therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11(10):911-915.
27. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(4):489-96.
28. Hopkin M. Death of Alzheimer victim linked to aluminium pollution. *Nature news.* April 21, 2006. doi:10.1038/news060417-10.
29. Rüster M, Abendroth K, Lehmann G, Stein G. Aluminum deposition in the bone of patients with chronic renal failure--detection of aluminum accumulation without signs of aluminum toxicity in bone using acid solochrome azurine. *Clin. Nephrol.* 2002; 58(4):305-312.
30. Zitt E, Jäger C, Rosenkranz AR, Eigner M, Kodras K, Kovarik J, et al. use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients--results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin. Wochenschr.* 2011; 123(1-2):45-52.
31. Bignucolo A, Lemire J, Auger C, Castonguay Z, Appanna V, Appanna VD. The Molecular Connection Between Aluminum Toxicity, Anemia, Inflammation and Obesity: Therapeutic Cues. In: *Anemia.* InTech, Silverberg DS. 2012.
32. Malaki M. Acute encephalopathy following the use of aluminum hydroxide in a boy affected with chronic kidney disease. *J. Pediatr. Neurosci.* 2013; 8(1): 81–82.
33. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011; 276393.
34. Gacek EM, Babb AL, Uvelli DA, Fry DL, Scribner BH. Dialysis dementia: the role of dialysate pH in altering the dialyzability of aluminum. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1979; 25:409-15.

35. Gilli P, Farinelli A, Fagioli F, De Bastiani P, Buoncristiani U. Serum aluminium levels in patients on peritoneal dialysis. *Lancet* 1980; 2(8197):742-3.
36. Birchall JD, Chapell JS. The chemistry of aluminum and silicon in relation to Alzheimer's disease. *Clin.Chem.* 1988; 34(2):265-7.
37. Murko S, Milacic R, Scancar J. Speciation of Al in human serum by convective-interaction media fast-monolithic chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *J. Inorg. Biochem.* 2007; 101(9):1234-41.
38. Walton JR. Aluminum's Involvement in the Progression of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2013; 35(1):7-43.
39. Mcgregor S, Fernández MJ, Naves ML, et al. Acción del aluminio sobre las células óseas: efecto modulador de las citoquinas. *Nefrología* 1993; 13(Supl. 3):97-9.
40. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2013; 26(1):73-80.
41. Kawahara M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis.* 2005; 8(2):171-182.
42. Muma NA, Singer SM. Aluminum-induced neuropathology: Transient changes in microtubule-associated proteins. *Neurotoxicol. Teratol.* 1996; 18(6):679-690.
43. Harrington CR, Wischik CM, McArthur FK, Taylor GA, et al. Alzheimer's-disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients. *Lancet* 1994; 343(8904):993-7.
44. Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, Ishikawa A. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J. Inorg. Biochem.* 2009; 103(11):1579-1584.
45. Van Rensburg SJ, Daniel WM, Potocnik FC, Van Zyl JM, Taljaard JJ, Emsley RA. A new model for the pathophysiology of Alzheimer's disease. *S. Afr. Med. J.* 1997; 87(9):1111-5.
46. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB. The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43(1):35-44.
47. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156(5):445-453.
48. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152(1):59-66.
49. Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8(3):281-286.
50. Reusche E, Pilz P, Oberascher G, et al. Subacute fatal aluminum encephalopathy after reconstructive otoneurosurgery: a case report. *Hum. Pathol.* 2001; 32(10):1136-40.
51. Friga B, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75(1):48-53.
52. Gafter U, Mamet R, Korzets A, Malachi T, Schoenfeld N. Bullous dermatosis of end-stage renal disease: a possible association between abnormal porphyrin metabolism and aluminum. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11(9):1787-91.
53. Lobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, Domingo JL, Corbella J. Reproductive toxicology of aluminum in male mice. *Fundam. Appl.Toxicol.* 1995; 25(1): 45-51.
54. Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al. Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 49(9):1948-59.
55. Chmielnicka J, Nasiadek M, Lewandowska-Zyndul E, Pińkowski R. Effect of Aluminum on Hematopoiesis after Intraperitoneal Exposure in Rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 1996; 33(3):201-6.