

Hallazgos histopatológicos en corazón, pulmones y cerebro de ratones expuestos a óxidos de plomo (greta) por vía cutánea

H U López-Díaz,¹ H L Ocaña- Servín,² J Jaimes-García,³ M L Palacios-Jaimes,⁴ García Argueta I,⁵ Hernández Sánchez M.⁶

Histopathological findings in the heart, lungs and brain of mice exposed to lead oxides (greta) trough the skin

Recibido: 4 de mayo de 2023

Aceptado: 15 de agosto de 2023

Resumen

Introducción: México es un país con grandes depósitos naturales de plomo y se estima que el mundo genera alrededor de 12 a 130,000 toneladas/año y su principal vía de introducción al ambiente es por la atmósfera. El propósito del presente trabajo es identificar si existen lesiones en corazón, pulmones y cerebro después de una exposición cutánea al plomo en ratones.

Material y Métodos: Se seleccionaron 40 ratones sanos: 24 machos y 16 hembras; se les aplicó óxido de plomo (GRETA) por vía cutánea y las dosis fueron de 2,4, 6,8 y 10 mg de óxido de plomo. Se aplicó diario de lunes a sábado, estableciendo 5 lotes de 8 ratones en cada grupo; más un grupo control también de 8 ratones. Cada semana se sacrificó un ratón al azar de cada grupo y 5 ratones fallecieron antes de concluir el experimento. De cada órgano se consignó su coloración, tamaño, aspecto externo, fragilidad del tejido en general, tiempo de exposición al plomo y cambios histopatológicos en los tejidos.

Resultados: En los 40 ratones expuestos se presentó congestión pulmonar en grado moderado, en 33 de ellos (82 %) se encontró edema pulmonar de tipo no cardiogénico y en 1 existió coágulo de fibrina. En corazón se presentó congestión vascular moderada en 97 % de los ratones (39 de ellos) y en 5 % (2 ratones) se encontró

Abstract

Introduction: Mexico is a country with large natural deposits of lead and it is estimated that the world generates around 12 to 130,000 tons/year and its main route of introduction into the environment is through the atmosphere. The purpose of this work is to identify if there are lesions in the heart, lungs and brain after skin exposure to lead in mice.

Material and Methods: 40 healthy mice were selected: 24 males and 16 females; lead oxide (GRETA) was applied and doses were 2,4,6,8 and 10 mg of lead oxide. It was applied daily from Monday to Saturday, establishing 5 batches of 8 mice in each group; plus a control group also of 8 mice. Each week one mouse from each group was randomly sacrificed and 5 mice died before the end of the experiment. For each organ, its coloration, size, external appearance, tissue fragility in general, time of exposure to lead and histopathological changes in the tissues were recorded.

Results: The 40 exposed mice presented moderate pulmonary congestion, in 33 of them (82%) non-cardiogenic pulmonary edema was found and in 1 there was a fibrin clot. In the heart, moderate vascular congestion was present in 97% of the mice (39 of them) and in 5% (2 mice) mild necrosis was found. In the brain, the alterations were edema in all the exposed mice, with neuronal necrosis

¹Instituto Estatal para el Desarrollo en la Seguridad en el Trabajo, México. ²Universidad Autónoma del Estado de México, México ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9013-515X>. Correo electrónico: hectorlocana@gmail.com. ³Universidad Autónoma del Estado de México, México. ⁴Universidad Autónoma del Estado de México, México. ⁵Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5263-748X>. ⁶Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca

necrosis leve. En el cerebro las alteraciones fueron edema en todos los ratones expuestos, con necrosis neuronal en 88 % (35 ratones) y gliosis neuronal reactiva en 10 % (4 ratones), con estas alteraciones los ratones perdieron coordinación en sus movimientos.

Discusión: El presente trabajo mostró que el plomo aplicado por vía cutánea es capaz de absorberse. La mayoría de los mecanismos de toxicidad del plomo han sido estudiados en procesos bioquímicos y afectan sobre todo enzimas en procesos celulares. La frecuencia y la severidad de los síntomas médicos se relaciona con la concentración de plomo en la sangre.

Conclusiones: 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. El plomo constituye una parte importante de la contaminación ambiental, el empleo de este metal en la industria, hacen necesario que se controle el impacto negativo de sus acciones tanto en la salud de los seres humanos como en el ambiente.

PALABRAS CLAVE

Greta, órganos de ratones, vía cutánea

in 88% (35 mice) and reactive neuronal gliosis in 10% (4 mice). With these alterations, the mice lost coordination in their movements.

Discussion: This study showed that lead applied through the skin is capable of being absorbed. Most of the mechanisms of lead toxicity have been studied in biochemical processes and mainly affect enzymes in cellular processes. The frequency and severity of medical symptoms is related to the concentration of lead in the blood.

KEY WORDS

Greta, mouse organs, cutaneous pathway.

Introducción

Los minerales que existen en el planeta se encuentran combinados con metales y en ocasiones existen en forma aislada, a través de depósitos superficiales o profundos en donde están concentrados o disueltos en el agua de los océanos y son responsables estos metales de la contaminación del aire, suelos, agua y alimentos. Los metales se consideran elementos tóxicos ya que no son creados ni destruidos por el ser humano. Algunos metales se llaman oligoelementos y forman parte del organismo como el Fe, Cu, Mn, Zn, Cr, Ni, Mg y forman parte de enzimas para intervenir en reacciones químicas y en procesos celulares necesarios para la vida.¹

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 y se consideran contaminantes antropogénicos o naturales. Existen compuestos orgánicos e inorgánicos del plomo, que son liberados al aire durante la combustión del carbono y aceite. Se considera un xenobiótico, que no es necesario para el ser humano, pero cuya presencia ocasiona toxicidad aún a bajos niveles de exposición. Si se encuentra en el organismo humano se debe a que ha ingresado desde el exterior.

México es un país con grandes depósitos naturales de plomo y se estima que el mundo genera alrededor de 12 a 130,000 toneladas/año; su principal vía de introducción al ambiente es por la atmósfera. El sulfuro de plomo o galena es el mineral que más contiene plomo y del que se desprende la fuente principal de su producción comercial. Antes de la revolución industrial el plomo antropogénico era emitido de los subproductos de las minas y de la fundición del mismo plomo, del cobre y de la plata. Desde el siglo XVIII, la combustión de carbón del que se desprende plomo fue la principal fuente de las emisiones industriales. En 1920, el plomo en forma orgánica como tetraetilo y tetrametilo de plomo fueron usados como aditivos para automóviles y el estearato de plomo se usó en la fabricación de plásticos como sal estabilizante. Más de 95 % del plomo actual depositado en el ambiente, es de origen antropogénico.²

De acuerdo a la U.S. Geological Survey Minerals Yearbook para 2008, la producción minera mundial de plomo fue de 3,840,000 toneladas, de las que China

aportaba 30 % y Australia 22 %. La contaminación del plomo en casi su totalidad está bien controlada en la mayoría de las industrias, pero existen excepciones. En el caso de Latinoamérica 29 % es importado para su uso en máquinas procesadoras de datos y esto representa 15 % de la producción mundial.³

El plomo puede ingresar al organismo por tres vías:

- A. -Respiratoria
- B. -Digestiva
- C. -Dérmica o cutánea⁴

El plomo inorgánico solo puede acceder por las dos primeras vías y el plomo orgánico por cualquier vía. El plomo que se absorbe por vía respiratoria es cercano a 40 % depositado en los pulmones, se encuentra en sangre alrededor de 50 h y pasa un porcentaje a tejidos o es eliminado. Si las partículas son menores a 5 micras es más fácil que lleguen hasta alveolos y pasen a circulación pulmonar. La vida media del metal en sangre es de 35 días, en tejidos blandos de 40 días y en los huesos hasta 27 años. El plomo interfiere con el metabolismo del calcio y de la vitamina D y origina hipocalcemia y anemia. En general, los niños absorben dosis tres veces superiores a la de los adultos.

Cuando el plomo entra al organismo, las enzimas que metabolizan los aminoácidos lo transforman en sulfuro de plomo y en los huesos se deposita como fosfato de plomo sobre todo en huesos largos y origina en las Rx las líneas de plomo. Puede atravesar la barrera placentaria y acumularse en los huesos del feto y ocasiona abortos, partos prematuros o recién nacidos de bajo peso. Los riñones desechan 80 % del plomo absorbido y la vía fecal 85 % del plomo no absorbido. También se excreta por cabello, sudor, leche materna, dientes y descamación de la piel.^{5,6,7,8}

En forma normal existe plomo sin causar efectos adversos pero su incremento se asocia a muchas alteraciones que se denominan en su conjunto plumbismo.⁹ Este metal junto con el cobre, el oro y la plata fueron los primeros metales que utilizó el hombre a lo largo de su historia. Sus principales usos son: baterías, pigmentos, aleaciones, cerámica, plásticos, municiones, soldaduras, cubiertas de cables, plumas y armamento. Se usa también en la fabricación de ácido sulfúrico, en el refinamiento de petróleo, radiación atómica y vibraciones mecánicas, y se usa como protección de radiaciones por el uso de equipo de rayos X.¹⁰ El propósito del presente trabajo es identificar si existen lesiones en corazón, pulmones y cerebro después de una exposición cutánea al plomo en ratones.

Materiales y métodos

Se seleccionaron 40 ratones sanos: 24 machos y 16 hembras con un peso medio de 29.29 gramos; se les aplicó óxido de plomo (Greta) por vía cutánea en la región dorsal entre los omóplatos, las dosis fueron de 2,4, 6,8 y 10 mg de óxido de plomo en la misma forma que se trabaja en la alfarería en el municipio de Metepec. Se aplicó en forma diaria de lunes a sábado, estableciendo 5 lotes de 8 ratones en cada grupo. Se estableció un grupo control también de 8 ratones. Cada ratón se colocó en una jaula por separado para evitar que se quitaran la greta entre ellos. Se sacrificaron los ratones, 1 por semana al cumplir 7 días de la exposición y así sucesivamente. Por laparotomía se extrajeron las muestras de tejido. Los pulmones, el corazón y el cerebro se fijaron hasta endurecer las piezas. Se utilizaron cortes por parafina y fueron teñidas por hematoxilina de Mallory. Los cortes se fotografiaron con microscopio de luz ultraphot II. Cada semana se sacrificó un ratón al azar de cada grupo y 5 ratones fallecieron antes de concluir el experimento. De cada órgano se consignó su coloración, tamaño, aspecto externo, fragilidad del tejido en general, tiempo de exposición al plomo y cambios histopatológicos en los tejidos.

Resultados

En los 40 ratones expuestos se presentó congestión pulmonar en grado moderado, en 33 de ellos (82 %) se encontró edema pulmonar de tipo no cardiogénico y en 1 solo caso se encontraron coágulos de fibrina. El edema y la congestión pulmonar se presentaron desde la primera semana y en la 6ª semana se encontró el coágulo de fibrina.

Cinco ratones fallecieron antes del término del experimento, 3 con dosis de 4 microgramos y 2 con dosis de 6 microgramos. El primer ratón que falleció fue por necrosis hepática aguda y necrosis renal y congestión pulmonar moderada. El resto de los ratones fallecidos que ocurrió posterior a la 3ª semana presentaban daño hepático y renal muy severos. El último ratón que falleció en la 4ª semana presentó además del daño hepático y renal, edema cerebral severo.

En relación al corazón se presentó congestión vascular moderada en 97 % de los ratones (39 de ellos) y sólo en 5 % (2 ratones) se encontró necrosis leve, de cualquier manera son datos significativos por la vía de exposición. En el cerebro las alteraciones se traducen en edema del mismo en todos los ratones expuestos; la necrosis neuronal se presentó en 88 % (35 ratones) y gliosis neuronal reactiva en 10 % (4 ratones), con estas alteraciones los ratones perdieron coordinación en sus movimientos y se puede adelantar que se afectarían aprendizaje y memoria a corto y largo plazo. Tabla No.1

Tabla 1

Alteraciones histológicas en corazón, pulmones y cerebro en los ratones incluidos en el estudio

Alteraciones histopatológicas	Número de ratones con cambios	Porcentaje de ratones afectados
Corazón: congestión vascular	39	97
Corazón: necrosis cardíaca	2	5
Pulmón: congestión pulmonar	40	100
Pulmón: edema pulmonar	33	83
Pulmón: trombos de fibrina	1	2
Cerebro: congestión cerebral	11	27
Cerebro: Edema cerebral	40	100
Cerebro: Gliosis neuronal	4	10
Cerebro: necrosis neuronal	35	87

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los resultados de este experimento demuestran que el agente químico denominado “greta” es un contaminante que modifica el medio ambiente laboral y que puede alterar la salud de los alfareros que la utilizan, personas que tienen empleos informales o negocios familiares y desconocen los riesgos a los que se enfrentan.

El Reglamento Federal de Seguridad, Higiene y Medio Ambiente de Trabajo, indica que uno de los objetivos es “establecer las medidas necesarias de prevención de accidentes y enfermedades tendientes a lograr que el trabajo se desarrolle en condiciones de seguridad e higiene”.¹¹ El presente trabajo muestra que el plomo aplicado aún por vía cutánea es capaz de absorberse y afectar varios órganos en este caso de los ratones como son: corazón, pulmones y cerebro.

El plomo con símbolo Pb, es un elemento que se considera un metal pesado y se ubica en la tabla periódica en el período 6 y grupo IV A, con el número atómico 82, de peso atómico 207,2, con punto de ebullición de 1 725 °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.^{12,13,14}

Dentro de sus características físicas se puede citar que es de color gris plateado, no tiene capacidad elástica, tiene maleabilidad resistente a la corrosión, forma con facilidad aleaciones, es dúctil, de baja conductividad y bajo punto de fusión, lo que ha favorecido su uso desde épocas muy antiguas en múltiples aplicaciones de la actividad del hombre.¹⁵ El proceso de penetración al organismo humano, de un xenobiótico se puede dividir en tres fases:

-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)

-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 de los tóxicos y/o metabolitos.

-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.^{16,17,18}

Para el plomo se han descrito 3 formas de exposición:

D. Exposición ocupacional: El plomo se utiliza en muchos procesos de producción 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 de metal, manufactura de plásticos, fabricación y reciclados de baterías y durante muchos años como antidetonante para aumentar el octanaje de la gasolina.^{19,20}

E. Exposición ambiental: El plomo está presente en el suelo, en el agua y en la atmósfera. En el agua de mar se han encontrado concentraciones de plomo entre 0,003 y 0,20 mg/L y algunos peces incorporan el metal y lo introducen en la cadena trófica. En el suelo se encuentra el plomo de manera natural, en áreas de cultivo y regiones cercanas a industrias, presentan niveles más elevados que terrenos baldíos. Y si se incorpora al organismo de plantas y animales se conduce a su acumulación y distribución en diferentes ecosistemas.^{21,22} La exposición ambiental al plomo se relaciona con las fuentes de emisión y se asocia al transporte por carretera, la producción de energía, la combustión de residuos, 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. Los niveles permisibles de plomo en el aire, según la Agencia de Protección Ambiental de USA (EPA) es de 0,15 g/m³. Y existen reportes de muchos países en objetos y paredes presentes en las viviendas en áreas urbanas.^{23,24,25}

F. Exposición doméstica: Se consideran fuentes de contaminación la pintura de paredes con compuestos de plomo, la pintura de juguetes y el uso de vasijas, utensilios de cocina, de cerámica vidriada, hasta el agua de consumo humano y en los alimentos e incluso se ha encontrado en la leche materna.^{26,27}

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. El plomo que se absorbe por vía respiratoria es cercano a 40 % depositado en los pulmones, se encuentra en sangre circulándose alrededor de 50 h, y algún porcentaje pasa a los tejidos o es eliminado, el sitio de mayor absorción son las vías aéreas inferiores a nivel del alveolo, a través de la circulación pulmonar.²⁸

La mayoría de los mecanismos de toxicidad del plomo han sido estudiados en procesos bioquímicos y afectan sobre todo enzimas en procesos celulares. La frecuencia y la severidad de los síntomas médicos se incrementa con la concentración de plomo en la sangre. En casos de envenenamiento agudo se presentan: pérdida de apetito, náuseas, vómito, calambres en estómago, estreñimiento, dificultad para dormir, mal humor, dolor de cabeza, dolores articulares o musculares, anemia y disminución del deseo sexual. A largo plazo el daño se centra en varios sistemas como el nervioso, hematopoyético, renal y reproductor. El mecanismo de acción es complejo: el plomo interfiere con el metabolismo del calcio y se puede comportar como un segundo mensajero intracelular y se altera la distribución del calcio en el retículo sarcoplásmico intracelular. Además se activa la proteína C quinasa, enzima que es importante para el crecimiento y diferenciación celular, la conservación de la barrera hematoencefálica y afecta la memoria y múltiples procesos intracelulares. También se une a la calmodulina en vez del calcio y altera la neurotransmisión y el tono vascular y produce hipertensión arterial y neurotoxicidad.²⁹

En el riñón interfiere con la conversión de la vitamina D a su forma activa 1,25 dihidrocolecalciferol. Se presenta citomegalia en las células del epitelio del túbulo proximal y el paciente presenta aminoaciduria, hipofosfatemia y glucosuria. A concentraciones más altas como 40 microgramos/dL hay formación de cuerpos de inclusión nuclear, cambios mitocondriales y disfunción de los túbulos proximales y nefritis intersticial.³⁰

El incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial depende de la exposición en muchas ocasiones ocupacional al

plomo y está relacionada con la sensibilidad de cada individuo y se relaciona con el polimorfismo genético, lo cual puede causar deficiencias en la síntesis de ADN y en la reparación del mismo, y se ha encontrado que los iones de plomo sustituyen a los iones zinc en ciertas proteínas y se altera la transcripción celular.³¹

Conclusiones

El presente trabajo muestra que el plomo aplicado aún por vía cutánea es capaz de absorberse y afectar varios órganos en este caso de los ratones como son: corazón, pulmones y cerebro. 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.

Se puede concluir que el plomo sin lugar a dudas constituye una parte importante de la contaminación ambiental, el empleo de este metal en la industria y de sus derivados, hacen necesaria que se controle el impacto negativo de sus acciones tanto en la salud de los seres humanos como en el ambiente.

Financiación

No existió financiamiento para la realización del proyecto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Referencias

- Rodríguez-Rey A, Cuéllar-Luna L, Maldonado-Castillo G y cols. Efectos nocivos del plomo para la salud del hombre. *Rev Cub Invest Biomed.* 2016; 35 (3): 25-42.
- García LJ, Méndez J, Pásaro E, Laffon B. Genotoxic effects of lead: an updated review. *Environ Int.* PubMed. 2010 Aug; 36 (6): 623-636.
- World Health Organization. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution [internet]. Copenhagen, Denmark. Consultado el 18 de mayo 2022. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E91044.pdf>.
- Valdivia M. Intoxicación por plomo. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* [internet]. 2005. Consultado el 9 septiembre 2022. Disponible en: [http://medicinainterna.org.pe/revista/revista 18 1 2005/Intoxicacion.pdf](http://medicinainterna.org.pe/revista/revista%2018%202005/Intoxicacion.pdf).
- 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): 5478-5488.
- Casarett LJ, Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology: the Basic Science of poisons [internet]. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical. 2008. Consultado el 16 de marzo 2022. Disponible en: <https://ilmufarmasis.files.wordpress.com/2011/07>.
- Wang Q, Zhao H, Chen J, Hao Q, Gu K, Zhu Y. 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): 52-58.
- Osorio LS, Tovar A. Plomo. Facultad de Bionálisis. Universidad Autónoma Veracruzana, Xalapa, Veracruz. Laboratorio de química. México: UNAM; 2007. Disponible en: <http://www.cepis.org.pe/bvtox/fulltext/toxico/toxico-03a11.pdf>
- Pasha A, Jamila K. Individual susceptibility and genotoxicity in workers exposed to hazardous material like lead. *Journal of Hazardous Materials.* 2009 Sept 15; 168 (2-3): 918-924.
- Evans M, Nise G, Bellico 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.
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Ocupacionales Guía para su Diagnóstico. Publicación Científica No. 480 OPS 1986
- 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): 207-211.
- García LJ, Méndez J, Pásaro E, Laffon B. Genotoxic effects of lead: an updated review. *Environ Int.* PubMed. 2010. Aug; 36 (6): 623-636.

14. Spivey A. The weight of lead: Effects and up in adults. Environmental Health Perspectives. PubMed Central PMCID. 2007 Jan; 115 (1): A30-36.
15. Roberts H. Changing patterns in global lead supply and demand. Journal of Power Sources. 2003 July; 116 (1-2): 23-31.
16. Pérez LR, Nieto JM, López MJ, Díaz MJ, Sarmiento AM. 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): 405-411.
17. Téllez J, Bautista FM. Exposición ocupacional a plomo: aspectos toxicológicos. Avances de enfermería. Enero-Junio 2005. Consultado el 9 de marzo 2022. Disponible en: <http://www.enfermeria.unal.edu.co/revista/articulos/xxiii13.pdf>.
18. Roberts H. Changing patterns in global lead supply and demand. Journal of Power Sources. 2003 July; 116 (1-2): 23-31
19. Poreba R, Gac P, Poreba M. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. Environmental toxicology and pharmacology. 2011 March; 31 (2): 267-277.
20. Ramírez A. El cuadro clínico de la intoxicación ocupacional por plomo. Anales de la Facultad de Medicina [internet]. 2005. Consultado el 10 de marzo 2022. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v6n1/pdf/a09.pdf>.
21. Rubio C, Gutiérrez AJ, Martín RE, Revert C, Lozano G, Hardisson A. El plomo como contaminante alimentario. Revista de toxicología. Julio 2004; 21 (2-3): 255-274.
22. Pizzol M, Thomsen M, Andersen MS. Long term human exposure to lead from different media and in take pathways. Sci Total Environ. 210 Oct 15; 408 (22): 5478-5488.
23. Occupational Lead Poisoning Prevention Program. Medical Guidelines for the Lead- Exposed Worker [internet]. California: OLPPP, California Department of Public Health. 2010 April. Consultado el 20 de febrero 2022. Disponible en: <http://www.cdph.ca.gov/programs/olppp>.
24. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. Saturnismo Infantil: Información para promover los intereses de la infancia y adoptar medidas. Kenya: PNUMA/UNICEF. 2000. Consultado el 18 de enero 2022. Disponible en: https://www.chem.unep.ch/irptc/publications/leadpoison/lead_spn.pdf.
25. Taylor M, Camenzulli D, Kristensen K, Forbes M, Zahran S. Environmental lead exposure risks associated with children's outdoor playgrounds. Environmental Pollution. 2013 Jul; 178: 447-455.
26. 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.
27. Julia G, Josefina M, Eduardo P, Blanca L. Genotoxicity effects of lead: An updated review. Environment International. 2010; 36 (1): 623-636.
28. Sildeberg EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanism of action. American journal of industrial medicine. 2010; 38 (3): 316-323.
29. Nordberg M, Cherian MG. Biological Response of Elements. In: Selinus O, Alloway B, Centeno JA editors. Impacts of the Natural Environment on Public Health. Elsevier Academic Press; 2005:179-200.
30. 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.
31. Valverde M, Rojas E. Environmental and occupational biomonitoring using the Comet assay. Mutation Research. 2010 Jan-Feb; 681 (1): 93-109.