

REVISTA

Volumen 1(1)

Año 2026

Gazzeta
Médica
Villarrealina
REVISTA
CIENTÍFICA



IMAGEN PORTADA

Ciencia y caridad es una pintura al óleo realizada por Pablo Picasso en 1897 en Barcelona y que actualmente forma parte de la colección permanente del Museo Picasso de Barcelona. Se trata de una de las obras más representativas de la etapa de formación del artista. Se cree que se inspiró en la obra "La visita de la madre" de Enrique Paterina y en "Una sala del hospital" durante la visita del médico jefe, del sevillano Luis Jiménez Aranda. Picasso ya había pintado anteriormente algún cuadro de temática similar (La enferma, pintado en La Coruña en 1894).

Se trata de una obra vinculada al realismo social de la época mostrando a la figura del médico reflexivo examinando a una paciente doliente bajo el cuidado asistencial de una religiosa .

Revista Científica

“Gazzeta Médica Villarrealina”

CUERPO EDITORIAL

Presidente:

Dr. Julio César Polo Espinal

Director Ejecutivo - Editor:

Dr. Fernando Osos Plenge

Director Científico - Ético:

Dr. Armando Díaz Rodríguez

Director Científico - Ético:

Dr. Glenn Alberto Lozano Zanelly

Director Científico - Ético:

Dr. Jesús Eustorgio Alonso Ronquillo

Director Científico - Ético:

Dr. Marco Antonio César Polo Suárez

Secretaria:

Dra. Karin Ericka Vargas Bazán

Corrección Editorial:

Periodista: Jhony Ismael Valerio Roncagliolo

Editor Digital:

Dr. Jhonny Jesús Gallegos Balcázar

Diseño y diagramación:

Ing. Sistemas Samuel Moncada Vargas

CONSEJO CONSULTIVO

Dr. Félix Mauro Cordero Pinedo

Otorrinolaringólogo. Ex Decano de la Facultad de Medicina - UNFV

Dr. Juan Francisco Barreto Montalvo

Neurólogo. Ex Decano de la Facultad de Medicina - UNFV

Dra. Liliana del Carmen Cabani Ravello

Médico Internista. Ex Decana del CMP

Dr. Carlos Francisco Cabrera Carranza

Vicerrector Académico de Pregrado - UNMSM Ex Decano de la Facultad de Ingeniería Geológica, Minera, Metalúrgica y Geográfica de la UNMSM

Dr. Aníbal Velásquez Valdivia

El Inicio de un largo camino

The beginning of a long journey

Julio César Polo Espinal¹

1. Presidente de la Revista Científica “Gazzeta Médica Villarrealina”

Correspondencia: Julio Cesar Polo Espinal. cesarpolo17@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4404-4334>

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en cualquier producto o técnica descrita en este artículo.

Se presenta a la comunidad médica la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, órgano oficial de difusión académica orientado a promover la investigación, la reflexión bioética y el intercambio científico en las áreas de medicina humana, salud pública, salud ambiental y salud ocupacional. Su objetivo es fortalecer la cultura investigadora y fomentar la producción científica de calidad al servicio del bienestar humano y social^{1,2}.

La salud pública, como disciplina científica, tiene poco más de un siglo de desarrollo sistemático; sin embargo, el instinto de conservación y cuidado de la salud ha acompañado al ser humano desde los inicios de la civilización. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Constitución de 1946, definió la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia”³. Décadas después, la OMS amplió este concepto al definirla como “la capacidad de desarrollar el propio potencial y responder positivamente a los retos del entorno”⁴. Alcanzar ese estado óptimo de salud requiere construir redes sólidas de atención, investigación, formación, difusión y cooperación entre todos los actores sociales y académico⁵.

La salud ambiental constituye hoy una megadisciplina reconocida por la OMS y la comunidad científica internacional como pilar de la sosteni-

bilidad planetaria^{6,7}. Su carácter holístico abarca la salud pública, comunitaria, ocupacional y asistencial, integrando los factores biológicos, químicos y sociales que determinan el equilibrio entre el ser humano y su entorno. Este enfoque está consagrado en la Declaración Universal de los Derechos Humanos (art. 25), en la Constitución Política del Perú (art. 7 y 9), y en los programas del PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente)⁸⁻¹⁰. El éxito de las políticas de salud ambiental depende de la participación activa de los profesionales de la salud, la educación continua, la investigación interdisciplinaria y la conciencia colectiva de que la salud y el ambiente son una unidad indivisible¹¹.

En este contexto, la Gazzeta Médica Villarrealina presenta investigaciones originales que abordan diversas patologías clínicas y su relación con los determinantes ambientales. Entre ellas, destacan los estudios sobre schwannomas del nervio facial, tumores benignos que pueden manifestarse con hipoacusia, vértigo, tinnitus o parálisis facial, cuya sospecha diagnóstica debe considerarse ante lesiones que ocupan el conducto auditivo interno¹². Otro artículo aborda la coriorretinopatía central serosa asociada al uso de corticoides tópicos dérmicos, donde se enfatiza la importancia de una anamnesis exhaustiva y la vigilancia farmacológica en el diagnóstico diferencial oftalmológico¹³.

Las investigaciones recientes refuerzan la influencia del entorno sobre la salud humana. Por ejemplo, la exposición ocupacional o ambiental a vapores de plomo (Pb), que se oxidan en forma de óxidos inorgánicos en actividades mineras, metalúrgicas o de pintura, puede generar neurotoxicidad, anemia, nefropatías y alteraciones metabólicas¹⁴⁻¹⁶. Frente a ello, los sistemas de salud deben implementar unidades funcionales de monitoreo biológico, servicios especializados en toxicología y programas de prevención primaria para reducir la morbimortalidad y mejorar la productividad laboral y familiar¹⁷.

El presente número también aborda temas de derecho médico y ética profesional, pilares esenciales del ejercicio clínico contemporáneo. En el artículo “El acto médico”, se subraya que la praxis médica no debe interpretarse como elemento incriminatorio, sino como expresión del deber ético y jurídico de preservar la vida¹⁸. Asimismo, el trabajo “Ética y deontología médica” recuerda que la dignidad, integridad y bienestar del paciente constituyen la piedra angular de la profesión, y que la ética médica no es un adorno, sino la estructura moral que sostiene el juramento hipocrático y legitima la autoridad profesional^{19,20}. El análisis jurídico sobre la “Negligencia médica” distingue con precisión entre error, culpa y dolo, abordando los principios de la *lex artis ad hoc* y las consecuencias penales derivadas de la imprudencia o impericia profesional²¹.

Como corolario, la Revista Científica *Gazeta Médica Villarrealina* reafirma su compromiso de promover un espacio de pensamiento crítico, interdisciplinario y ético, donde la investigación científica se oriente hacia la comprensión integral de la relación entre salud, entorno y dignidad humana. Esta revista se erige como un instrumento de actualización médica y de responsabilidad social, al servicio de la verdad científica y del bienestar colectivo.

Referencias

1. Pan American Health Organization (PAHO). *The Essential Public Health Functions in the Americas*. Washington D.C.: PAHO; 2021.
2. Frenk J, Moon S. Governance challenges in global health. *N Engl J Med*. 2013;368(10):936–942.
3. World Health Organization. *Constitution of the World Health Organization*. New York: WHO; 1946.
4. World Health Organization. *Ottawa Charter for Health Promotion*. Geneva: WHO; 1986.
5. Kickbusch I, Gleicher D. *Governance for Health in the 21st Century*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.
6. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. *Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2016.
7. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391(10119):462–512.
8. United Nations. *Universal Declaration of Human Rights*. New York: UN; 1948.
9. República del Perú. *Constitución Política del Perú*. Lima: Congreso de la República; 1993 (actualizada 2024).
10. United Nations Environment Programme (UNEP). *Healthy Environment, Healthy People*. Nairobi: UNEP; 2016.
11. Galea S, Keyes KM. Population health science as the basic science of public health. *Am J Public Health*. 2019;109(5):654–655.
12. Welling DB, et al. Facial nerve schwannoma: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(6):1135–1145.
13. Bouzas EA, et al. Central serous chorioretinopathy and corticosteroids. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):635–644.
14. Tchounwou PB, et al. Heavy metal toxicity and the environment. *EXS*. 2012;101:133–164.
15. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Lead*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2020.
16. World Health Organization. *Lead poisoning and health: key facts*. Geneva: WHO; 2023.
17. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ*. 2000;78(9):1068–1077.
18. Sgreccia E. *Manual de Bioética: Fundamentos y ética biomédica*. Madrid: Biblioteca de Autores Cristianos; 2020.
19. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2019.
20. World Medical Association. *WMA Declaration*

tion of Geneva (Physician's Pledge). Geneva: WMA; 2017.

21. Peña Cabrera L. Derecho penal médico: responsabilidad profesional y lex artis. Lima: Gaceta Jurídica; 2021.

REPORTE DE CASOS

Schwannoma de nervio facial

Schwannoma of the facial nerve

Fernando L. Ku¹, Natalie G. Cam²

1. Médico cirujano, otorrinolaringólogo. Hospital Nacional Arzobispo Loayza , Lima Perú.
2. Médico cirujano, otorrinolaringólogo. Hospital III de Emergencias Grau EsSalud

Correspondencia: Fernando L. Ku. fleivak@hotmail.com

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en cualquier producto o técnica descrita en este artículo.

Agradecemos al Dr. Juan Jorge García Madrid, médico patólogo, por analizar y proporcionar las láminas de la pieza operatoria, que fueron fundamentales para el diagnóstico y desarrollo del presente caso clínico.

Resumen

Objetivo: Reportar un caso de Schwannoma de nervio facial en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Métodos: Reporte de caso observacional.

Resultados: Mujer de 36 años con parálisis facial izquierda de cuatro años de evolución, inicialmente diagnosticada como parálisis de Bell. Dos años más tarde, desarrolló pérdida auditiva ipsilateral y tinnitus. El examen reveló parálisis facial House-Brackmann III, la audiometría mostró hipoacusia conductiva leve izquierda, y las imágenes sugirieron una lesión tumoral en la porción mastoidea y petrosa del hueso temporal izquierdo. Intraoperatoriamente: Tumor adherido a la segunda porción del nervio facial. Se resecó parcialmente. La inmunohistoquímica confirmó la presencia de células de Schwann. La recuperación postoperatoria transcurrió sin incidentes y continúa en rehabilitación facial.

Conclusiones: El manejo para esta patología sigue siendo controvertido, especialmente para la parálisis House-Brackmann tipo III. La resección subtotal constituye una opción razonable.

Palabras clave: Schwannoma, Enfermedades del Nervio Facial. (DesC)

Abstract

Objective: To report a case of facial nerve schwannoma in the Otorhinolaryngology Department of Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Methods: Observational case report.

Results: A 36-year-old woman with four years of left facial paralysis, initially diagnosed as Bell's palsy. Two years later, she developed ipsilateral hearing loss and tinnitus. Examination revealed House-Brackmann type III facial paralysis, audiometry showed mild left conductive hearing loss, and imaging suggested a tumor-like lesion in the mastoid and petrous portions of the left temporal bone. Intraoperatively: Tumor adhered to the second portion of the facial nerve. It was partially resected. Immunohistochemistry confirmed the presence of Schwann cells. Postoperative recovery was uneventful, and she continues facial rehabilitation.

Conclusions: The management of this condition remains controversial, especially for House-Brackmann type III palsy. Subtotal resection is a reasonable option.

Key words: Schwannoma, Facial Nerve Diseases (MeSH)

Introducción

El séptimo par craneal, llamado nervio facial, tiene un recorrido periférico que abarca gran parte de la región de la cabeza y el cuello, lo que lo convierte en un nervio de gran interés para los otorrinolaringólogos. Debido a sus diversas funciones motoras, sensitivas y secretoras, se considera uno de los nervios craneales más importantes¹.

Los schwannomas del nervio facial, también llamados neurinomas o neurilemomas, son los tumores más frecuentes de este nervio. No por esto dejan de ser raros y su incidencia exacta en la población es difícil de determinar¹.

Se comunica el caso de una paciente mujer de 36 años, con hipoacusia, tinnitus y parálisis facial ipsilateral como manifestaciones clínicas de un tumor de oído medio, compatible con schwannoma del nervio facial, según diagnóstico anatomopatológico. Este manuscrito fue elaborado siguiendo la guía CARE para reporte de caso.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente mujer de 36 años de edad, procedente de Ica, quien acude al consultorio externo de Otorrinolaringología refiriendo que hace 4 años inició con parálisis facial periférica izquierda, de inicio súbito, por la cual recibió el diagnóstico de parálisis de Bell en centro médico de origen. Le fue indicada rehabilitación facial, presentando mejoría parcial. Dos años después, se agrega hipoacusia y tinnitus del mismo lado, motivo por el que es referida al servicio de Otorrinolaringología en Lima.

Como antecedentes de salud, tenía diagnóstico de HTA controlada, según MAPA. Al examen físico, la paciente presentaba una parálisis facial periférica izquierda House – Brackmann III. Además, se encontró hipoestesia de la región de V2 y V3 de la hemicara izquierda. A la otoscopia, ambos conductos auditivos eran permeables y la membrana timpánica izquierda mostraba leve opacidad.

Se le indicó audiometría tonal y timpanometría,

encontrándose, respectivamente, normoacusia derecha, hipoacusia conductiva leve izquierda (PTA: 35), timpanograma tipo A en el oído derecho y timpanograma tipo C en el oído izquierdo. Ver Figura 1.

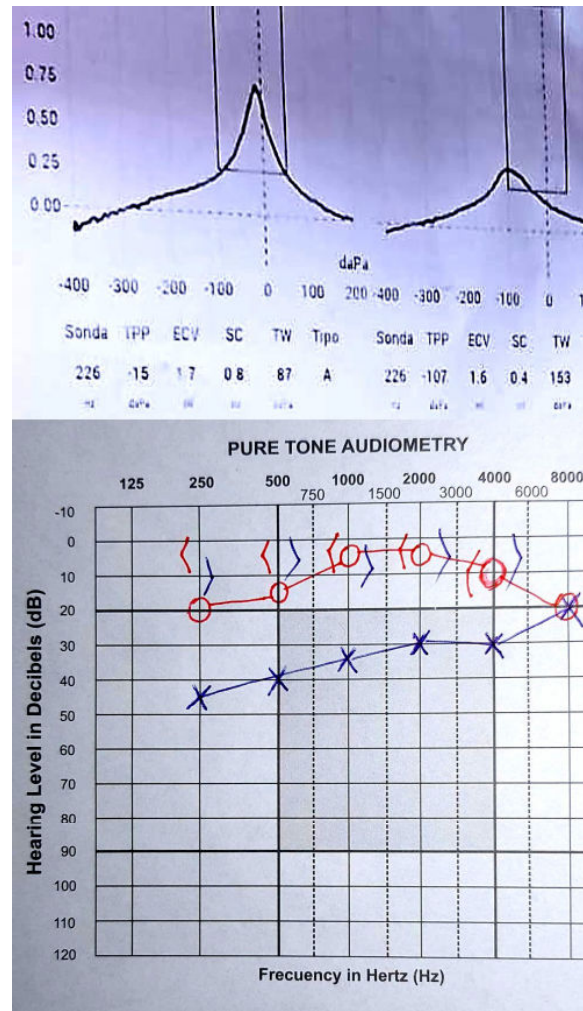


Figura 1: Audiometría y timpanometría. se observa hipoacusia conductiva Izquierda con curva timpanométrica tipo C,

Se le realizó una tomografía y resonancia magnética de oído, con y sin contraste. En la tomografía de oído, impresionaba una lesión de densidad de partes blandas, ocupando la caja media, porción mastoidea y porción petrosa del hueso temporal izquierdo, en proximidad a la carótida interna, distorsionando el trayecto del nervio facial, en sus segmentos timpánico y mastoideo. Ver Figura 2.

El informe radiológico de la resonancia magnética reportaba colecciones densas en las celdillas mastoideas izquierdas, compatibles con coles-teatoma, con captación homogénea de contras-⁷

te y restricción en difusión, con extensión hacia el conducto auditivo interno izquierdo, además de compromiso inflamatorio del sétimo y octavo par craneal, sin compromiso del parénquima cerebral. Ver Figura 3.

Con el diagnóstico presuntivo de colesteatoma congénito, se planificó realizar mastoidectomía radical izquierda más petrosectomía izquierda, cirugía conjunta a cargo de los servicios de Otorrinolaringología y Neurocirugía. En el intraoperatorio, se observó una tumoración rosada, de contornos lisos y de aspecto polipoideo, adherida a la segunda porción y genu posterior del nervio facial, consiguiéndose una exéresis subtotal de la lesión.

Se envió muestras para análisis por Patología, recibiendo el diagnóstico anatomopatológico de schwannoma. Dicho informe se amplió con los siguientes marcadores de inmunohistoquímica, compatibles con la presencia de células de Schwann. Ver Tabla 1.

Durante su hospitalización, la paciente cursó un postoperatorio sin intercurencias, refiriendo solamente cefalea que cedía con la analgesia indicada. Fue dada de alta para continuar manejo ambulatorio por Otorrinolaringología y Neurocirugía.

Al momento, la evolución de la paciente es favorable, siendo evaluada semanalmente durante

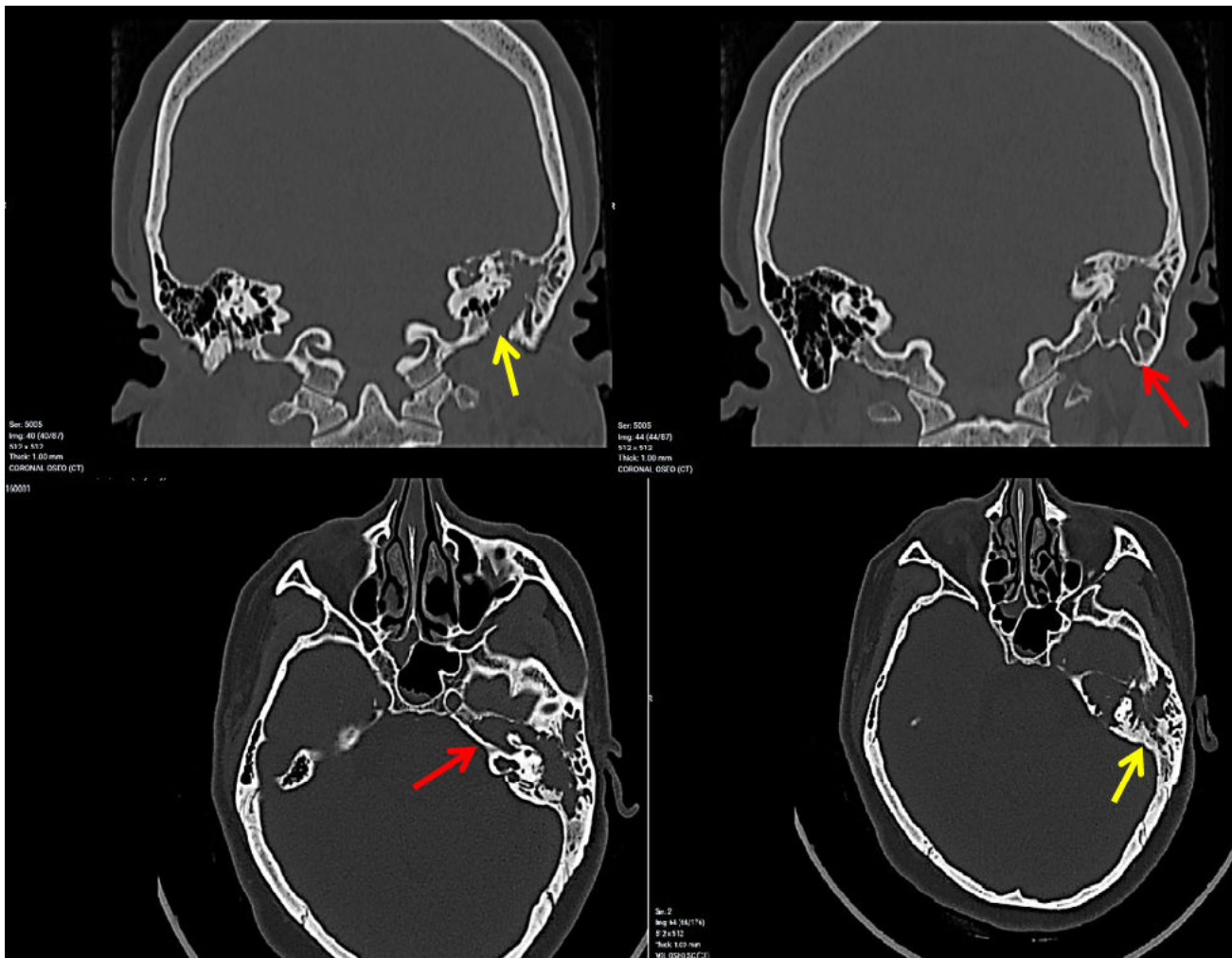


Figura 2. Tomografía espiral multicorte (TEM): Primera fila con imágenes de cortes coronales, donde se aprecia aumento de volumen del espacio descendente, del nervio facial a nivel del agujero estilomastoideo (flecha amarilla), además del aumento de volumen de la apófisis mastoidea izquierda (flecha roja). Segunda fila con imágenes de cortes axiales, donde se aprecia lesión expansiva a nivel del receso del facial (flecha amarilla), además de extensión hasta la región del peñasco (flecha roja).

Tabla 1: Pruebas de inmunohistoquímica

PRUEBA	RESULTADO
Mononuclear mouse anti human neuron specific enolase (NSE)	Positivo
Monoclonal mouse anti human CD 34 Class II	Positivo
Polyclonal rabbit anti S100	Positivo
Mononuclear anti human glial fibrillary protein (GFAP)	Positivo

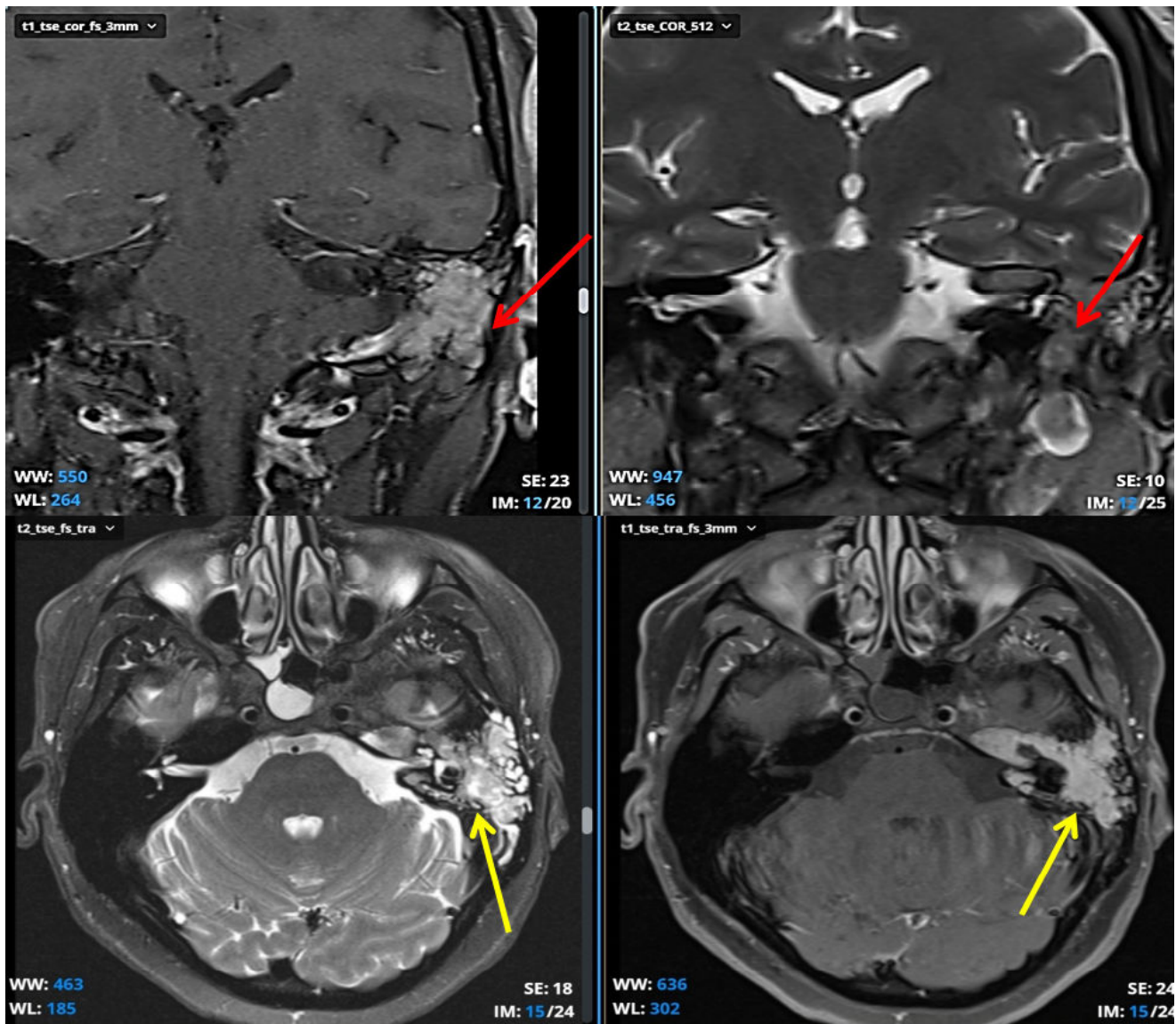


Figura 3. RMN (resonancia magnética nuclear). Primera fila: Corte coronal con imagen T1 post contraste fat-saturated, donde se aprecia incremento de señal a nivel del segmento descendente del nervio facial, además de imagen T2 non fat-saturated, donde se aprecia imagen nodular característica de la lesión del neurinoma-schwannoma (flecha roja). Segunda fila: Corte axial con imágenes T1 y T2 post contraste fat-saturated, donde se aprecia lesión expansiva a nivel del receso del facial o tercera porción mastoidea (flecha amarilla).

su primer mes de postoperatorio, con indicaciones de alta médica y reingreso a sus labores habituales en su localidad.

La meatoplastia amplia evoluciona hasta el momento con escaso tejido de granulación. Al mes y medio, presentó sangrado escaso de la cavidad mastoidea izquierda, apreciándose una costra hemática. Por lo demás, se aprecia adecuada reepitelización de la cavidad, permitiendo ser una cavidad autolimpiante y óptima para los controles endoscópicos.

Actualmente, presenta parálisis House – Brackmann III. Se indicó terapia de rehabilitación del nervio facial, siendo realizada en su ciudad de origen, tres veces por semana. Previamente a la rehabilitación, se realizó electromiografía.

Discusión

Los schwannomas son tumores benignos, de crecimiento lento, encapsulados, de color blanco, amarillo o rosado que se originan en las células de Schwann de las vainas de los nervios craneales o de los nervios periféricos mielinizados, cuya cápsula se continúa directamente con el epineuro².

Entre los tumores primarios de los nervios craneales, los schwannomas del nervio facial ocupan el tercer lugar en frecuencia, después de los schwannomas del octavo y quinto par³.

Los schwannomas del nervio facial son tumores infrecuentes, ya que representan menos del 1% de los schwannomas². Además, constituyen el 1,9% de todas las neoplasias intracraneales y el 0,9% de todos los tumores intrapetrosos⁴. Sin embargo, en el contexto de la neurofibromatosis tipo II, una condición caracterizada por el crecimiento de múltiples schwannomas en diferentes nervios⁵, su incidencia puede ascender a 58 %¹.

Los schwannomas del nervio facial pueden desarrollarse en cualquier segmento del recorrido del nervio, desde el ángulo pontocerebeloso hasta sus ramas terminales². El ganglio geniculado es el más comúnmente afectado. Otros sitios frecuentes incluyen el conducto auditivo

interno, el ángulo pontocerebeloso, la porción laberíntica y la porción timpánica⁶.

Las manifestaciones clínicas de un schwannoma del nervio facial dependerán de su tamaño y localización anatómica, siendo los tumores intratemporales generalmente más sintomáticos que los extratemporales. En el caso de los schwannomas faciales intratemporales, los síntomas más comunes incluyen hipoacusia (conductiva o neurosensorial), tinnitus, vértigo, debilidad facial, así como entumecimiento o dolor facial. Entre estos, los más frecuentes son la parálisis facial y la hipoacusia⁷.

Es importante señalar que los síntomas del schwannoma vestibular, que es más frecuente que el del facial, pueden ser muy similares. Sin embargo, la parálisis facial tiene una mayor incidencia en los schwannomas del nervio facial, respecto al schwannoma vestibular. Por ello, un tumor que ocupe el conducto auditivo interno y presente parálisis facial de inicio temprano o recurrente debe hacer sospechar un schwannoma del nervio facial como posible diagnóstico⁷.

La tomografía de oído de alta resolución es útil para detectar osteólisis de la cadena osicular o las estructuras del oído interno, expansión del canal del facial por el crecimiento tumoral o la presencia de calcificación intratumoral, la cual se ha reportado en aproximadamente un tercio de los casos⁶.

La resonancia magnética muestra que en T1, el schwannoma es iso o hipointenso, mientras que en T2 es hiperintenso, en comparación con el parénquima cerebral. Con aplicación de contraste de gadolinio, los schwannomas pequeños tienen un realce homogéneo, pero los más grandes pueden mostrar realce heterogéneo, debido a la alternancia de zonas de hiper celularidad e hipocelularidad (células de Antoni A hiperintensas y Antoni B hipointensas, respectivamente), además de degeneración quística. El schwannoma del nervio facial intratemporal suele presentarse como un realce nodular y la afectación del ganglio geniculado ayuda a diferenciarlo del schwannoma vestibular⁶.

El diagnóstico diferencial es importante considerando la proximidad anatómica del nervio facial y vestibular, sumado a la mayor prevalencia de schwannomas vestibulares, lo cual dificulta identificar el origen del tumor. La extensión al ganglio geniculado sugiere schwannoma del nervio facial, mientras que la extensión al segmento laberíntico favorece al schwannoma vestibular. Tumores como los meningiomas, metástasis durales, epidermoides y hemangiomas cavernosos también deben considerarse dentro de las potenciales lesiones de ganglio geniculado. Además, aunque la parálisis de Bell realza al contraste, se diferencia clínicamente del schwannoma facial por la aparición súbita de la parálisis y su potencial resolución espontánea. Por su parte, los colesteatomas congénitos también pueden comprometer al nervio facial intratemporal, pero a diferencia del schwannoma facial, no presentan realce con contraste en la resonancia magnética⁶.

En este caso, vemos signos muy sugestivos de schwannoma de la porción mastoidea del nervio facial, con un patrón heterogéneo, debido a la magnitud de la lesión; pero con indemnidad de la membrana timpánica, lo cual hace más difícil el diagnóstico de precisión.

El tratamiento representa un dilema debido a la rareza de la patología y a la alta morbilidad asociada a la resección tumoral completa. Se recomienda la observación cuando la función facial es buena (House Brackmann I o II), a menos que exista riesgo vital debido a la compresión del tronco encefálico. Cuando el tumor se encuentra en confines óseos, por ejemplo, en el segmento intracanalicular o mastoideo, una cirugía descompresiva puede ralentizar la progresión de la parálisis facial y la pérdida auditiva. Cuando el tumor se encuentra fuera de márgenes óseos, y la función facial es adecuada, la radiocirugía estereotáctica es una opción, especialmente en tumores del ángulo cerebelopontino⁸.

La resección subtotal se considera una alternativa en pacientes con buena función facial, independientemente de la localización anatómica del tumor. Sin embargo, con una parálisis House – Brackmann III, la decisión terapéutica no es clara, aunque impresiona que la resección sub-

total se asocia a mejores resultados postoperatorios que la resección total, cuando se trata de tumores intratemporales⁸. En el caso de nuestra paciente, la función facial se mantuvo estable, con tendencia a la mejoría, y el estado auditivo postoperatorio tampoco empeoró.

Para tumores intratemporales, se recomienda en contra de una resección tumoral total, hasta que la función facial alcance un House – Brackmann IV, en cuyo escenario puede considerarse la anastomosis directa del nervio o injertos nerviosos del auricular mayor, sural o hipogloso⁸, según la experiencia del medio y del especialista que intervendrá en la reconstrucción.

Todas las opciones terapéuticas conllevan el riesgo de deteriorar la función facial y auditiva, como se discutió en el preoperatorio de la paciente. Al momento, hemos planteado continuar con un manejo expectante debido a la preservación de la función motora facial, con un House – Brackmann III –II, que está en mejoría con la rehabilitación.

Conclusiones

La prevalencia de los schwannomas del facial es muy baja, aunque podría estar subestimada, ya que muchos de estos tumores son un hallazgo incidental en las imágenes. Se da a conocer el caso un neurinoma o schwannoma del VII par craneal en su porción mastoidea, el cual es infrecuente en nuestro nosocomio, al igual que a nivel nacional e internacional, siendo más frecuente encontrarlo a nivel del ganglio geniculado y la primera porción intrapetrosa. El tratamiento es controversial, especialmente para el estado funcional House – Brackmann III, donde la resección subtotal se presenta como una opción razonable

Referencias

- 1.Scherl C. Rare Diseases of the Salivary Glands and of Facial Nerve. *Laryngorhinootologie*. 2021 Apr;100(S 01):S1-S28.
- 2.Vrinceanu D, Dumitru M, Popa-Cherecheanu M, Marinescu AN, Patrascu OM, Bobirca F. Extracranial Facial Nerve Schwannoma-Histologi-

cal Surprise or Therapeutic Planning? *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 17;59(6):1167.

3.Saada AA, Limb CJ, Long DM, Niparko JK. Intracanalicular schwannoma of the facial nerve: a manifestation of neurofibromatosis type 2. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Apr;126(4):547-9.

4.Kumar A, Deopujari C, Shah A. Facial Schwannomas: Various Presentations and their Management with Literature Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec;65(Suppl 3):670-5.

5.Evans DG. NF2-Related Schwannomatosis. 1998 Oct 14 [updated 2023 Apr 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.

6.Libell JL, Balar AB, Libell DP, Joseph JT, Hogg JP, Lakhani DA, Khan M. Facial nerve schwannoma: Case report and brief review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2023 Jul 22;18(10):3442-3447.

7.Chung JW, Ahn JH, Kim JH, Nam SY, Kim CJ, Lee KS. Facial nerve schwannomas: different manifestations and outcomes. *Surg Neurol*. 2004 Sep;62(3):245-52; discussion 452.

8.Bartindale M, Heiferman J, Joyce C, Anderson D, Leonetti J. Facial Schwannoma Management Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Aug;163(2):293-301.

Recibido a revisión: 09/07/25

Revisión por pares: 09/08/25

REPORTE DE CASOS

Coriorretinopatía central serosa asociada con corticoides tópicos dérmicos

Central serous chorioretinopathy associated with topical dermal corticosteroids

Carlos F. Fernández¹, Joana P. Bernedo², J. Fernando Arévalo²

1. Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Oftalmológica Oftalmolaser, Lima Perú.
2. Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela

Correspondencia: Carlos Fernández, MD. cfernandez@oftalmolaser.com.pe.

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en cualquier producto o técnica descrita en este artículo.

Apoiado en parte por la Fundación Arévalo Coutinho para la Investigación en Oftalmología, Caracas, Venezuela.

Resumen

Objetivo: Reportar un caso de coriorretinopatía central serosa (CRCS) asociada con corticoides tópicos dérmicos.

Métodos: Reporte de caso observacional.

Resultados: Mujer de 43 años de edad, con historia de uso de corticoides dérmicos en crema para el tratamiento de liquen plano, que refiere disminución de área visual en el ojo derecho una semana antes de venir a la consulta. El diagnóstico fue confirmado con la clínica asociado a la prueba con fluoresceinografía.

Conclusiones: Nuestro reporte de caso sugiere que, en pacientes que son susceptibles, la absorción sistémica de los corticoides tópicos dérmicos puede ser suficiente para producir CRCS. Nuestra hipótesis soporta hipótesis previas respecto a la patogénesis de esta patología. Mayores estudios son necesarios para confirmar esta asociación.

Palabras clave: Coriorretinopatía Serosa Central, corticosteroide (DesC)

Abstract

Objective: To report central serous chorioretinopathy (CSCR) associated with topical dermal corticosteroids.

Methods: Observational case report.

Results: A 43 year old woman with a history of using topical dermal corticosteroid cream for the treatment of lichen planus reported decreased visual area in her right eye one week before coming to the clinic. The diagnosis was confirmed clinically and with fluoresceinography.

Conclusions: Our case suggests that, in susceptible patients, systemic absorption of topical dermal corticosteroids may be sufficient to produce CSCR. Our hypothesis supports previous hypotheses regarding the pathogenesis of this pathology. Further studies are needed to confirm this association.

Key words: Central Serous Chorioretinopathy, corticosteroids (MeSH)

Introducción

La coriorretinopatía central serosa (CRCS) es la formación de un desprendimiento de retina neurosensorial localizado causado por fuga de fluido a nivel del epitelio pigmentario de la retina. Aunque la resolución de la exudación serosa y la restauración de la visión central se produce frecuentemente, algunos pacientes tienden a recaer y desarrollar pérdida visual permanente. Esta condición afecta típicamente hombres adultos, pero también pueden afectarse las mujeres. La patogénesis permanece incompletamente entendida, aunque factores de riesgo han sido asociados incluyendo personalidad tipo A, stress psicológico, histeria, embarazo, hemodiálisis, síndrome de Cushing y uso de corticoides sistémicos, intranasales, epidurales, tópicos y periorcular¹⁻³

Este es un reporte que a nuestro entender puede ser inédito en cuanto a un caso de CRCS relacionado al uso de corticoides dérmicos en crema en el cual los hallazgos con angiografía fluoresceínica confirman el diagnóstico.

Reporte de caso

Se trata de una mujer de 43 años de edad que vino a la consulta por presentar disminución de la agudeza visual de 1 semana de duración luego del uso de furoato de mometasona en crema al 0,1% (Elocon, Shering Plough, Kenilworth, NJ) por 1 mes una vez al día para tratamiento de liquen plano en sus brazos (Figura 1). Su agudeza visual fue de 20/80 en el ojo derecho y de 20/20 en el ojo izquierdo. El examen de lámpara de hendidura fue normal. La presión intraocular fue normal. La angiografía fluoresceínica mostró un área focal de hiperfluorescencia a nivel del epitelio pigmentario de la retina a nivel del margen inferior del desprendimiento seroso retinal (localizado inferior a la fovea) en el ojo derecho.

En adición, un desprendimiento de epitelio pigmentario estuvo presente superotemporal a la fovea (figura 2). Nuestro paciente se negó

a discontinuar el tratamiento tópico para ayudar en la resolución de la CRCS. Tratamiento con láser focal fue realizado luego de 7 meses sin resolución completa de la CRCS, sin embargo, la agudeza visual mejoró a 20/40 luego del láser en el ojo derecho.



Figura 1: Lique plano en el brazo del paciente.

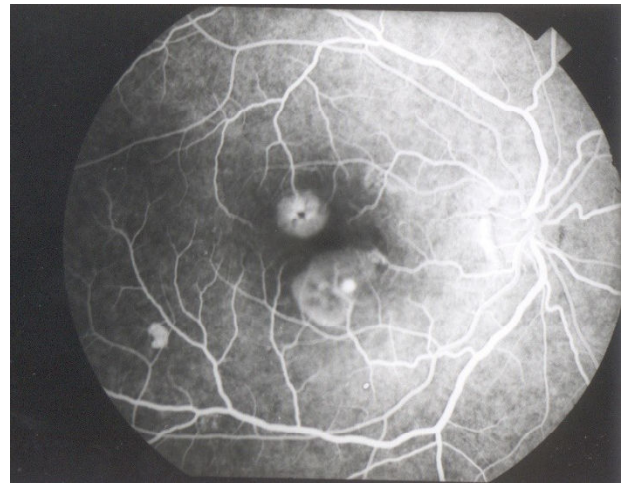


Figura 2. La angiografía fluoresceínica mostró un área focal de hiperfluorescencia a nivel del epitelio pigmentario retinal en el margen inferior del desprendimiento seroso retinal (localizado inferiormente a la fovea). Adicionalmente, un desprendimiento del epitelio pigmentario estaba presente superotemporal a la fovea.

Discusión

Nosotros creemos que los pacientes que usan corticoides en cremas pueden estar en riesgo de desarrollar CRCS. Esta clase de tratamientos es muy popular en dermatología. A nuestro entender, el uso de corticoides en cremas no ha sido asociado previamente con el desarrollo de CRCS. Para identificar casos adicionales, contactamos al National Registry of DrugInduced Ocular Side Effects de USA (Portland, OR), sin embargo, no había otros casos reportados.

Nuestro paciente tuvo una condición clínica indistinguible de CRCS idiopática, y ella había estado usando el corticoide tópico en crema por un mes. Furoato de Mometasona en crema al 0.1% es un corticoide dérmico en crema clase 4 (Potencia media). Muchos estudios revelaron que los corticoides exógenos y endógenos pueden contribuir a la patogénesis de algún caso de CRCS¹⁻⁵. Carvalho et al⁴ reportaron 26/50 pacientes con una historia de uso de esteroides exógenos, incluyendo la administración oral, intravenosa, intranasal e intraarticular. Dos pacientes adicionales tuvieron historia de hipercortisolismo endógeno (síndrome de Cushing). Su estudio identificó a los corticoides como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de manifestación macular exudativa, aguda y el hipercortisolismo implicado como un factor en la patogénesis de CRCS.

Jampol et al⁵ estableció que, a nivel molecular, los efectos de los glucocorticosteroides pueden ser mediados a través de la vía genómica y no genómica. Los efectos genómicos de los corticoides se piensa que es mediado a través de receptores intracelulares los cuales modulan la transcripción génica y la síntesis de proteína. Sus efectos positivos y negativos sobre los genes blanco están caracterizados por un inicio retrasado y pueden ser bloqueados por inhibidores de transcripción génica y de translación. Hay también evidencia que los corticoides al igual que las catecolaminas pueden contribuir al desarrollo de la CRCS.

Los efectos no genómicos de corticoides son mediados por receptores de membrana celular específicos y frecuentemente involucran cascadas de segundos mensajeros convencionales y por receptores iónicos de neurotransmisores. En contraste a el retraso de sus efectos genómicos, los efectos no genómicos tienen inicio rápido. Al respecto es interesante que los desprendimientos serosos de la retina ocurren dentro de uno o dos días luego del uso de corticoides sistémicos a altas dosis. Los efectos de los corticoides y de las catecolaminas pueden convergir a través de vías de segundos mensajeros y llevar a CRCS⁵.

Nosotros creemos que los oftalmólogos deben estar alertas de la naturaleza de los esteroides cutáneos, así como, de las diferentes formas de preparaciones de esteroides comunes, las cual son formuladas y divididas en una clasificación de siete grupos de acuerdo a su potencia⁶.

Los esteroides son absorbidos a diferentes tasas desde diferentes partes del cuerpo, los antebrazos absorben 1%, axilas 4%, cara 7%, párpados y genitales 30%, palma 0.1%, y planta 0.05%. Si suficiente esteroide es absorbido a través de la piel por un periodo largo de tiempo, se puede producir supresión de la glándula adrenal y/o síndrome de Cushing. El riesgo de estos efectos adversos depende de la potencia del esteroide, del tiempo de la aplicación, el sitio tratado, y la naturaleza del problema de la piel^{7,8}. Una serie de tres pacientes quienes usaban esteroides tópicos faciales desarrollaron glaucoma avanzado⁷.

Conclusión

Nosotros reportamos un caso de CRCS relacionado con el uso de corticoide en crema dérmica confirmado por angiografía fluoresceínica. Esta evidencia nos indica que los oftalmólogos debemos preguntar a nuestros pacientes con CRCS acerca del uso de corticoides tópicos, y ellos deben ser advertidos de la posible relación entre la

CRCS y las cremas dérmicas de corticoides.

Además debemos considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento tópico para ayudar en la resolución de la CRCS. Nuestros hallazgos soportan hipótesis previas respecto a la patogénesis de este desorden, mayores estudios son necesarios para confirmar esta asociación.

Referencias

1. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, Sjaarda RN, Elliott D. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1997;104:165360.
2. Lida T, Spaide RF, Negrao SG, Carvalho CA, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection. *Am J Ophthalmol* 2001;132:4235.
3. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, periocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:47883.
4. Carvalho Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrao S, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109:18347.
5. Jampol LM, Weinreb R, Yannuzzi L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies. *Ophthalmology* 2002;109:17656.
6. Baumann L, Kerdel F. Topical Glucocorticoids. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, et al., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. Vol. 2. New York: McGrawHill, 1999: 2714.
7. Aggarwal RK, Potamitis T, Chong NH,

Guarro M, Shah P, Kheterpal S. Extensive visual loss with topical facial steroids. *Eye* 1993;7:6646.

8. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:1417. Glucocorticoids In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, et al., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. Vol. 2. New York: McGrawHill, 1999: 2714.

Recibido a revisión: 09/07/25
Revisión por pares: 09/08/25

ESTUDIO ORIGINAL

Impacto del trauma abdominal pediátrico: Servicio de Emergencia del Hospital Sergio Bernales; Lima 2002 - 2004.

Impact of pediatric abdominal trauma: Emergency Service of the Sergio Bernales Hospital; Lima 2002 - 2004.

Karin E. Vargas Bazán¹, Jaime Arévalo Vásquez², César A. Barrera Cepeda², Cesar Baldazar Mateo², Juan Cusicanqui Arizmendi², Carlos Villanueva Luna², José Rios Hernandez², Karla Cabillas Vivanco³, Karina Moreano Nieto³.

1. Cirujano General. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima Perú.

2. Cirujano General. Hospital Sergio E. Bernales. Lima Perú.

3. Cirujano General. Hospital Sergio E. Bernales. Lima Perú.

Correspondencia: Vargas Bazán, Karin Ericka. keybmed81@gmail.com

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en cualquier producto o técnica descrita en este artículo.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de trauma abdominal pediátrico de 0 a 19 años en la emergencia del Hospital Sergio E. Bernales.

Material y método: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal del 2000 al 2004. Se evaluó la presentación por tiempo, edad, sexo, factores causales y tipo de trauma. Se aplicará la mediana y el rango para edades, distribuciones anuales y causas.

Resultados: De 16 casos el 75% fueron varones. De 11 a 19 años fue el rango etáreo más afectado. Del 2002 al 2003 se presentaron 88% de los casos. Los factores causales principales: 31% accidentes de tránsito; delincuencia 44%. El 60% presentó trauma abdominal abierto.

Conclusiones: Los varones fueron el 75% afectado. El rango de edad prevalente (43,7%) de 16 a 19 años. La mayoría de casos suscitaron del 2002 al 2004; la delincuencia fue la principal causa del trauma abdominal (44%).

Palabras clave: Traumatismos Abdominales, Medicina de Urgencia Pediátrica. (DeSC)

Abstract

Objective: To determine the prevalence of pediatric abdominal trauma in children aged 0 to 19 years in the emergency department of the Sergio E. Bernales Hospital.

Material and Method: A retrospective, descriptive, and cross-sectional study was conducted from 2000 to 2004. Presentation was evaluated by time, age, sex, causal factors, and type of trauma. Median and range were used for age, annual distribution, and causes.

Results: Of 16 cases, 75% were male. The age range most affected was 11 to 19 years. From 2002 to 2003, 88% of cases occurred. The main causal factors were traffic accidents in 31% of cases; crime in 44%. Open abdominal trauma occurred in 60%.

Conclusions: Males accounted for 75% of the cases. The prevalent age range (43.7%) was 16 to 19 years. The majority of cases occurred between 2002 and 2004; crime was the leading cause of abdominal trauma (44%).

Keywords: Abdominal Injuries, Pediatric Emergency Medicine. (MeSH)

Introducción

Luego del abdomen agudo, el trauma abdominal pediátrico es la patología abdominal más común en pediatría. El trauma abdominal tiene una frecuencia de 10% de todos los traumas en niños y la principal causa de los mismos es por accidentes automovilísticos, caídas, maltrato infantil, golpe de bicicleta y lesiones deportivas. En un estudio en Tabasco, el trauma abdominal pediátrico se presenta como causa importante de morbilidad, en la edad escolar con una media de 8.5 años, más en el sexo masculino, el 70,3 % fue trauma cerrado y el 29.7% el trauma penetrante¹.

El Traumatismo abdominal en pediatría es la principal causa de muerte en esta población (1 a 15 años)²⁻⁸, específicamente el trauma abdominal pediátrico producido por accidentes es la segunda causa de muerte después del TEC^{2,3}. En la Habana las causas más frecuentes de traumatismo abdominal son: en el niño mayor los accidentes de tránsito y en el niño menor las caídas de altura. Señala que en la anamnesis es importante la cinemática del trauma y la superficie de impacto³.

Los niños son víctimas de traumatismo con mucha frecuencia y por sus características son susceptibles a lesiones múltiples. Si su atención inicial se realiza en forma rápida, precisa y ordenada por personal capacitado, la identificación oportuna de los problemas permitirá una atención definitiva más oportuna y adecuada disminuyendo el riesgo de secuelas y mortalidad. Se ha reportado en un estudio de pacientes pediátricos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Chile que el 71% de las causas del trauma abdominal pediátrico corresponden a accidentes de tránsito, un 1.6% a hecho de violencia y otras causas como caída de altura, golpe de bicicleta, electrocución y juntas constituyen 27,3%³. En Curitiba se investigó que la región abdominal pediátrica es la 3ra región más afectada de los traumas en pediatría y más en la edad escolar y adolescencia⁴.

En Tiradentes, Minas Gerais un estudio revela que el trauma pediátrico es más frecuente en el género masculino (62,9%) del total, siendo el

grupo de edad más afectado el de 5 a 9 años, con (40,3%) de los casos); El 64,5% de los pacientes llegó al hospital por sus propios medios, siendo las caídas el principal mecanismo traumático, el 75,8% de los casos. Un estudio cubano reveló que los pacientes pediátricos con heridas de arma blanca, fueron en su mayoría adolescente del sexo masculino, con complicaciones de choque hipovolémico en tres de ellos, la región con más afectación de sistemas de órganos fue la abdominal⁵.

En África el traumatismo abdominal está presente en aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos con traumatismo mayor y es la causa más común de lesión mortal no reconocida en los niños. Las caídas fueron el mecanismo de traumatismo más frecuente (51,3%) en la unidad. La mayoría (84%) de los ingresos se debió a un traumatismo abdominal cerrado, y la mayoría (77%) se trató de forma no quirúrgica. Sólo el 16% tuvo traumatismo penetrante⁶.

En Cajamarca una investigación revela que el trauma abdominal abierto es más frecuente en varones y su principal mecanismo es por arma blanca (54%)⁷. Otro estudio en Ica reveló que los traumas abdominales cerrados son más frecuentes en varones (58,9%) desde edades tempranas 14 años: accidentes de tránsito (64,2%) seguidos de caídas (24,5%) y contusiones (11,3%)⁸.

Una segunda investigación en Ica reveló que los traumas abdominales pediátricos no eran muy frecuentes (2,5%) y de ellos estando presentes más en el sexo masculino (3,3%)⁹. En Huancayo una investigación concluyó que los accidentes de tránsito se presentan en niños en un porcentaje de 9,5%, más frecuentemente como pasajeros del sexo masculino(56,9%)¹⁰.

En Lima un estudio revela que el 9% de los traumas abdominales por proyectil de arma de fuego se presentan en menores de 20 años¹¹.

Material y método

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal del 2000 al 2004. Se evaluó la presentación por tiempo, edad, sexo, factores causales y tipo de

trauma. Se aplicará la mediana y el rango para edades, distribuciones anuales y causas .

Resultados

De los 16 casos de pacientes pediátricos el 75% fueron varones (12 pacientes) y el 25% mujeres (4 pacientes) con una razón de 3/1. El grupo etáreo principalmente afectado fue de 16 a 19 años con un 43%(7 pacientes) seguido de 11 a 15 años ,el 37% (6 pacientes) y de 6 a 10 años el 12% (2 pacientes) mientras que los pacientes menores de 5 años sólo el 6,2 % (1 paciente). El 81% de los pacientes pediátricos se encontró entre los 11 a 19 años.

En el año 2000 se registraron el 6% de los casos(1 paciente) ese mismo porcentaje se aprecian los primeros 4 meses del 2004 mientras que en el año 2002 se presentaron el 50% de los casos y en el año 2003 el 38% de los casos.

El 88% de los pacientes incluyen entre los años 2002 a 2004 (tabla 3). Entre los factores causales tenemos : con un 31% (5 pacientes) los accidentes de tránsito; la delincuencia el 44 % (7 pacientes) y otros 38 %(6 pacientes) .

El 60% de los pacientes pediátricos presento trauma abdominal abierto y el 40% fue el trauma abdominal cerrado.

Discusión

En el presente estudio los accidentes de tránsito constituyen el 31%(5 pacientes) a diferencia de lo reportado por las UCIS pediátricas chilenas que arrojan un 71% de frecuencia (3).En Tirantes el grupo mayor afectado fue el de niños menores (5)mientras que en este estudio el grupo más afectado es desde los 11 a 19 años(13 casos) igual a 81,2%.

El tipo de trauma abdominal prevalente en el estudio de África fue el contuso (1,6)mientras que en esta revisión el trauma abdominal abierto es el más frecuente. Respecto a las causas del trauma abdominal pediátrico corresponden a 1.6% a hecho de violencia (3) sin embargo en nuestro estudio corresponde a 44%(7 pacien-

tes)¹¹, mientras que otros estudios señalan como principal causa accidentes de tránsito en niños⁸ peatones del sexo masculino¹⁰.

El presente trabajo de prevalencia, factores causales y de todos los tipos del trauma abdominal pediátrico no tiene antecedentes de estudios previos realizados con el mismo diseño metodológico en nuestro medio por ello se considera novedoso.

Conclusiones

Se demostró que en la edad pediátrica el sexo masculino es el que con mayor frecuencia (75%) se está afectado de esta patología de trauma abdominal pediátrico . Se señalo la segunda década como la más afectada y con un mayor predominio (43,7%) desde los 16 a los 19 años .El otro periodo de tiempo de mayor prevalencia de esta enfermedad lo constituyen los últimos años del 2002 al 2004 asimismo presentándose los hechos de violencia humana como heridas por arma blanca, heridas por arma de fuego, contusiones de reyerta como la principal causa del trauma abdominal (44%).Este trabajo refleja la ola de violencia presente antes de pandemia y que continua en los últimos tiempos , fenómeno que afecta al sexo masculino adolescente en este estudio.

Referencias

1. Moscoso G.Perfil epidemiológico de los pacientes quirúrgicos pediátricos ingresados en el Hospital Vicente Corral Moscoso. [Tesis para optar por el grado de especialista en pediatría] Cuenca:Universidad de Cuenca. 2023.
- 2.Ferro M. Guia Práctica del traumatismo abdominal en la edad pediátrica. Rev Cubana Pediatr 2021; 93 (4)16-44.
3. Zavala, A.Trauma abdominal pediátrico hospitalario en la Unidad de Cuidados Intensivos 1997.Universidad Católica de Chile.
4. Nevez L.Dolor abdominal en niño:Diferentes causas en el contexto de la emergencia y la urgencia.Brazilian Journal of Health Review, Curitiba,4(5) 22531-22542; 2021.Disponible en: DOI:10.34119/bjhrv4n5-346
- 5.Santos A. Traumatismo pediátrico: resultados

de un estudio prospectivo en un hospital público de tercer nivel. .Research Society and Development. 19(6).2021.Disponible en: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15683>

6. 11.Nimanya S. Pediatric abdominal trauma in a National Referral Hospital. Journal African Health Sciences 22 (2);2022.Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36321119/>

7. Rojas C. Características clínico-epidemiológicas del trauma abdominal abierto en pacientes atendidos en el servicio de cirugía del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2019. [Tesis para optar por el título de médico cirujano]. Cajamarca: Universidad de Cajamarca.2021 Disponible en:

<http://hdl.handle.net/20.500.14074/4224>

8.Bautista F. Aspectos clínicos y quirúrgicos de los pacientes con trauma abdominal cerrado tratados en el hospital regional de Ica 2021 al 2023. [Tesis para optar por el título de médico cirujano] .Ica: Universidad nacional San Luis Gonzaga.2024

9. Salazar O. Características clínicas y epidemiológicas de niños politraumatizados atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Santa María del Socorro, Ica 2019-2020. [Tesis para optar por el título de médico cirujano]. Huancaayo: Universidad Continental.2022.

10. Carbajal P.Factores asociados a lesiones por accidentes de tránsito en niños, jóvenes y adultos de la provincia de Huancaayo. [Tesis para optar el título de licenciada en enfermería]. .Huancaayo: Universidad Nacional del Centro del Perú.

11.Galvez V. Características clínico-epidemiológicas en pacientes heridos por arma de fuego atendidos en emergencia del Hospital San Juan de Lurigancho. [Tesis para optar por el título de médico cirujano]. Huancaayo: Universidad Continental - Lima, 2021

12.Merizalde A. Perforación yeyunal por trauma en edad pediátrica. Presentación de caso clínico.Revista Ocronos;4 (10); 2023.Disponible en: <https://doi.org/10.58842/yhmw7268>

13.Fernandez L. Monitorización en pacientes pediátricos ingresados por heridas con arma blanca. Jornada Científica de residentes profesionales de la APS.Cuba 2023.

14.Dulor E.et-al.-Conducta expectante en pacientes con trauma abdominal contuso con lesiones en el hígado y en el bazo . Brazilian Journal of Development, Curitiba,7(3)32407-32425; 2021. Disponible en : DOI:10.34117/bjdv7n3-792

15. Ponce P.Revisión bibliográfica: manejo del abdomen agudo por trauma cerrado en pacientes pediátricos. Brazilian Journal of Health Review,Curitiba,6(1)1790-1805,2023.Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/56675/41575>

Recibido a revisión: 09/07/25
Revisión por pares: 09/08/25

ESTUDIO ORIGINAL

La calidad del aire ambiental y el plomo en sangre en los niños: Evaluación de la Ciudad de La Oroya, Perú.

Ambient air quality and blood lead in children: Evaluation of the City of La Oroya, Peru.

Aquiles Monroy ¹.

1. Médico internista. Médico Ocupacional y Ambiental. American College of Physicians member. Past ICOH NS Perú.

Correspondencia: Aquiles Monroy. aqmonroy@gmail.com

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en cualquier producto o técnica descrita en este artículo.

Resumen

Objetivo: Determinar si la calidad del aire para el Plomo en la ciudad de La Oroya, repercute en los niveles de plomo en sangre en los niños, para lo que se evalúa el Plomo en el aire de la población de La Oroya y los niveles de Plomo en sangre en los niños desde 1997 hasta el 2018.

Material y método: Se revisaron los resultados del Monitoreo de Plomo en el Aire de la ciudad de La Oroya desde 1997 hasta 2018. Así mismo los resultados del monitoreo biológico de Plomo en sangre de los niños de La Oroya desde 1999 hasta el 2018. Se tomaron en cuenta los promedios de Plomo en Sangre y las Categorías por niveles Plomo en Sangre. En base a la data recolectada durante más de 20 años se hicieron tablas y gráficos y la correlación entre la calidad del aire para Plomo y los niveles de Plomo en sangre de los niños para determinar su relación causal.

Resultados: 1.- Desde 1997 hasta 2006 se encuentran valores de emisión de Plomo por la Chimenea del Complejo Metalúrgico de La Oroya y los niveles de Plomo en el aire de La Oroya con resultados encima de los valores permisibles de acuerdo a las normas peruanas. Desde el 2007 hasta el 2018 los valores de plomo ambientales se encuentran debajo de los límites permisibles 2.- Los valores promedio de Plomo en sangre en los niños de La Oroya muestran 36.3 ug/dl (1999), 32.2 ug/dl (2004), 22.7 ug/dl (2007) y valores inferiores a 10 ug ug/dl (aceptables) desde el 2013 al 2018. Sin embargo, se encuentran

Objective: To determine whether air quality for lead in the city of La Oroya impacts blood lead levels in children. To this end, we evaluated air quality for lead in the population of La Oroya and blood lead levels in children from 1997 to 2018.

Materials and methods: We reviewed the results of air lead monitoring in the city of La Oroya from 1997 to 2018, as well as the results of biological blood lead monitoring in children in La Oroya from 1999 to 2018. Blood lead averages and categories for blood lead levels were considered. Based on data collected over more than 20 years, tables and graphs were created, and the correlation between air quality for lead and blood lead levels in children was determined to determine their causal relationship.

Results: 1.- From 1997 to 2006, lead emission values were found from the chimney of the La Oroya Metallurgical Complex and the levels of lead in the air of La Oroya with results above the permissible values according to Peruvian standards. From 2007 to 2018, environmental lead levels were below permissible limits. 2. Average blood lead levels in children in La Oroya were 36.3 ug/dl (1999), 32.2 ug/dl (2004), 22.7 ug/dl (2007), and values below 10 ug/dl (acceptable) from 2013 to 2018. However, children were still in categories I, II, and III until 2018. In 1999, only 1% of children were in Category I (considered

aún niños en categoría I, II y III hasta el 2018. En 1999 solamente el 1 % de los niños estaban en la Categoría I (considerada aceptable).

La reducción de las emisiones de Plomo por debajo de los Límites Máximo permisibles de Ley ha repercutido positivamente en los Estándares de Calidad del Aire de La Oroya para el Plomo llevándolos a valores normales y ha repercutido positivamente en los niveles de sangre de los niños, teniendo efectos benéficos en su salud. Además, el cierre de las operaciones de la Empresa emisora el 2009 ha contribuido sustancialmente en la mejora sostenida de la calidad del aire y en los valores de plomo en sangre de los niños. El polvo exterior a las viviendas acumulado por más de 9 décadas en La Oroya, así como en el suelo, plantas y techos son las fuentes contribuyentes para la exposición residual y absorción digestiva de Plomo en los niños y mantener aún valores de Plomo en Sangre a 10 ug/dl.

Palabras clave: Plomo, Intoxicación por Plomo . (DeSC)

acceptable).

The reduction of lead emissions below the legally mandated maximum permissible limits has positively impacted La Oroya's air quality standards for lead, bringing them within normal limits. It has also positively impacted children's blood levels, resulting in beneficial effects on their health. It has also positively impacted children's blood levels, resulting in beneficial effects on their health. Furthermore, the closure of the emitting company's operations in 2009 has substantially contributed to the sustained improvement in air quality and children's blood lead levels. Dust from outside homes accumulated for more than nine decades in La Oroya, as well as dust from soil, plants, and roofs, are contributing sources of residual lead exposure and digestive absorption in children, and they continue to maintain blood lead levels at 10 µg/dl.

Keywords: Lead, Lead Poisoning. (MeSH)

Copyright: © 2025 de los autores. Este artículo es de acceso abierto. permite su uso, intercambio, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al/a los autor(es) original(es) y a la fuente y se indique si se realizaron cambios. Bajo los términos y condiciones de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Introducción

La ciudad de La Oroya, departamento de Junín, se encuentra a 175 Km al este de Lima, en los Andes peruanos, tiene 50,000 habitantes y se encuentra a 3730 metros sobre el nivel del mar¹. En esta ciudad se ha construido el Complejo Metalúrgico de La Oroya (CMLO) en 1922 produciendo muchos metales y emitiendo al ambiente el Plomo, un metal pesado que puede ser dañino para la salud. Por ello es considerada como una ciudad emblemática en cuanto a la contaminación en el Perú.

El CMLO, situado en La Oroya, inició sus operaciones con la Empresa Cerro de Pasco Cooper Corporation y empezó con la Fundición de Cobre en 1922, la Fundición de Plomo en 1928 y la de Zinc en 1952. La empresa Centromin Perú operó el Complejo desde 1974 hasta 1997, en que fue comprada por la compañía americana

Doe Run Perú^{2,3}.

El CMLO procesaba concentrados, con tres circuitos integrados: Plomo, Cobre y Zinc, produciendo once metales, siendo los principales plomo, zinc, cobre, plata y oro, así como ocho subproductos. Tiene una chimenea de 167.5 metros de altura por donde emite material particulado y gases generados durante las operaciones metalúrgicas. Adicionalmente, partículas y gases fugitivos escapan al ambiente desde algunas instalaciones, conductos y maquinarias. Estas emisiones contienen polvos de metales pesados y gases principalmente plomo que migran al medio ambiente de la ciudad de La Oroya y comunidades aledañas en niveles capaces de causar potencialmente efectos adversos sobre la salud.

Se revisaron los resultados del Monitoreo de Plomo en el Aire de la ciudad de La Oroya, de

la Estación de Monitoreo denominada Sindicato ubicada en el centro de la ciudad, desde 1997 hasta 2018. Esta monitorización es una obligación legal que cumple la Empresa Doe Run Perú por exigencia del estado peruano. Así mismo se revisaron los resultados del monitoreo biológico de Plomo en sangre de los niños de La Oroya desde 1999 hasta el 2018, estos exámenes los realizó el Ministerio de Salud peruano. Se tomaron en cuenta los promedios de Plomo en Sangre y las Categorías por niveles Plomo en Sangre.

Material y método

Es una investigación de tipo cuantitativa, de alcance correlacional, no experimental, longitudinal y de diseño de tendencias.

Se revisaron los resultados del Monitoreo de Plomo en el Aire de la ciudad de La Oroya, de la Estación de Monitoreo denominada Sindicato ubicada en el centro de la ciudad, desde 1997 hasta 2018. Esta monitorización es una obligación legal que cumple la Empresa Doe Run Perú por exigencia del estado peruano. Así mismo se revisaron los resultados del monitoreo biológico de Plomo en sangre de los niños de La Oroya desde 1999 hasta el 2018, estos exámenes los realizó el Ministerio de Salud peruano. Se tomaron en cuenta los promedios de Plomo en Sangre y las Categorías por niveles Plomo en Sangre.

El autor, en base a la data recolectada durante más de 20 años, hizo tablas y gráficos y correlación entre la calidad del aire para Plomo y los niveles de Plomo en sangre de los niños para determinar su relación causal.

Resultados

En base a la data recolectada durante más de 20 años, se realizaron tablas, gráficos y correlaciones entre la calidad del aire para Plomo y los niveles de Plomo en sangre de los niños para determinar su relación causal.

1.- Valores de Referencia

Los Estándares de Calidad del Aire (ECA)^{6,7} de

acuerdo a la norma peruana para el plomo se han fijado en:

- **ECA para el Plomo promedio Mensual:**
- **ECA para el Plomo promedio Anual: 0.5 ug/m³**
- **Límite Máximo Permisible de Emisión de Plomo por chimenea: 25 ug/Nm³**
- **Plomo en sangre en niños menores de 6 años^{9,10}**
- **Plomo en sangre: dentro de lo aceptable o “normal” hasta 10 ug/dl**
- **5 Categorías por niveles de Plomo en sangre:**

Categoría I hasta 10 ug/dl
Categoría II de 10-19.9 ug/dl
Categoría III de 20-44.9 ug/dl
Categoría IV de 45-69.9 ug/dl
Categoría V más de 70 ug/dl

2.- Evaluaciones Iniciales del Plomo en sangre en la ciudad de La Oroya

En el Perú la preocupación por el medio ambiente y el impacto de las emisiones de la industria en las poblaciones se iniciaron en la década del 2000 con las leyes ambientales¹¹.

Así a pesar que la población de La Oroya fue impactada por el Plomo emitido por el CMLO por más de 70 años, exponiendo a la población y especialmente a los niños, esfuerzos aislados mostraron los primeros resultados de este impacto en 1999 través de organizaciones privadas y el Ministerio de Salud¹²⁻¹⁴.

Como se puede ver en las tablas, la evaluación de los niños de la Oroya entre los años 1999 al 2004 mostraban que los promedios de plomo en sangre estaban en promedios de 29 a 41.8 ug/dl. Es decir, cuatro veces el valor normal. Cuando se evaluaban a los niños por Categorías (severidad de los niveles de Plomo en sangre), solamente el 0.1 % se encon

traban en la Categoría I (normal) y el 99.9 % en Categorías II a la V. La mayoría se encontraba en la Categoría III (año 2004). Ver Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Niveles Promedio de Plomo en Sangre ug/dl¹²

Edad	ONG UNES	DIGESA/ MINSA	Doe Run
	n=30 1999	n=342 1999	n=625 2001
0-3	41.48		36.7
2-4		38.6	
4-6		34.1	32.9
6-8		36.3	
8-10		30.6	29
Gestantes	39.49		

El Convenio N.º 008-2003-MINSA (MINSA-DRP),

Tabla 2: Niveles de Plomo en Sangre en niños, La Oroya: Por categorías en %¹²

	Estudio	Estudio
	1999	2004
Categoría V	3	0.6
Categoría IV	15	8.4
Categoría III	75	82
Categoría II	6	8.9
Categoría I	1	0.1
Total	100	100

El Convenio N.º 008-2003-MINSA (MINSA-DRP)

Esta situación obligó al estado peruano a exigir una serie de obligaciones al ente emisor para que realice mejoras operativas y de control del plomo en sus operaciones, emisiones por la chimenea y control del plomo en la calidad del aire de La Oroya¹⁵⁻¹⁷.

Así mismo el estado peruano creó el Convenio de Cooperación Minsa-DRP, una alianza estratégica entre el estado y la empresa dueña del CMLO para realizar acciones intensas de dismi-

nución de la exposición de los niños y mujeres gestantes al plomo ambiental. Incorporó en este convenio al gobierno local y gobierno regional¹⁴. La Fundación de Plomo trabajó parcialmente solo dos años entre 2012-2014.

La calidad del aire para el Plomo en la Estación Sindicato de La Oroya¹⁸⁻²⁰ desde el 2007 se encuentra por debajo de los límites máximo permisibles de los Estándares de Calidad del Aire ECAs de la Ley Peruana y está en relación con la emisión de Plomo.

3.- Monitorización de la Calidad del Aire para el Plomo en la ciudad de La Oroya 1997-2018.

Por obligaciones contraídas con el estado peruano, la empresa dueña del CMLO instaló 6 estaciones de monitoreo ambiental del aire para diversos metales/ gases. La estación más importante para el presente trabajo es la “Estación Sindicato” ubicada en el centro de la ciudad de La Oroya y que permite medir la Calidad del Aire para el plomo y servir de referencia para correlacionar con el Plomo en sangre de los niños. Ver Figuras 1.

Para controlar la calidad del aire es importante controlar las emisiones de Plomo al ambiente por la fuente principal el CMLO. Como puede observarse las emisiones de Plomo al ambiente por la Chimenea del CMLO han disminuido por debajo de los Límites Máximos Permisibles según la Ley peruana, desde el 2007.

Aquí juegan un rol importante las mejoras operativas realizadas para el control de las emisiones y también la paralización del CMLO desde el 2009 hasta la actualidad. La Fundación de Plomo trabajó parcialmente solo dos años entre 2012-2014. Ver Figura 2.

La calidad del aire para el Plomo en la Estación Sindicato de La Oroya (19, 20) desde el 2007 se encuentra por debajo de los límites máximo permisibles de los Estándares de Calidad del Aire ECAs de la Ley Peruana y está en relación con la emisión de Plomo.

4.- Evolución del Plomo en Sangre en los niños de La Oroya 1999-2018^{14,21-23}

Los estudios de Plomo en sangre en los niños de La Oroya desde 1999 al 2018 muestran una reducción sostenida a los niveles normales (debajo de 10 ug/dl) desde el 2013 al 2018, lo que significa una mejoría sustancial del promedio de Plomo en sangre de los niños de La Oroya.

Los niveles de Plomo en sangre en los niños de La Oroya, por Categorías desde 1999 al 2018 muestran que en el año 1999 existían las 5 Categorías de I al V. La Categoría que predominaba era la III (de 20-45 ug/dl).

Estaban presentes las categorías IV (45 a 70 ug/dl) y V (mayor de 70 ug/dl) que son las de más severidad. Desde el año 2011, han desaparecido las Categorías IV y V, se van reduciendo los porcentajes de las Categorías II y III y en el año 2018 la predominancia es de la categoría I con 71.9 % lo que significa una mejoría significativa

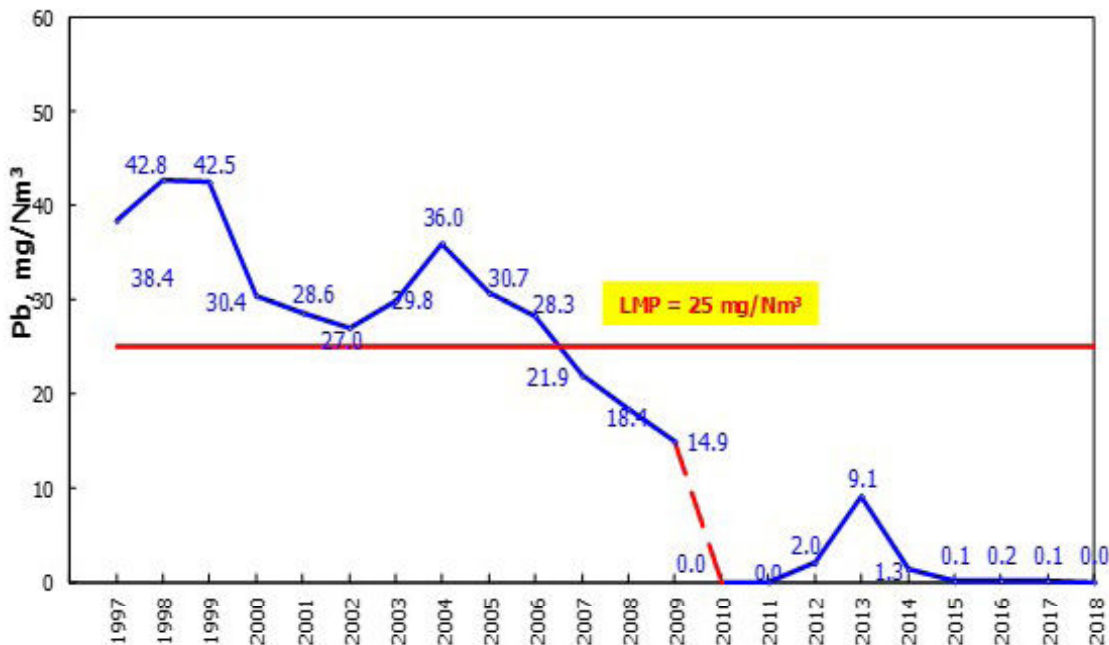
a de la severidad del plomo alto en sangre en los niños de La Oroya. Ver Figuras 4 y 5.

5.- Correlación entre Calidad de Aire y Plomo en sangre de los niños de La Oroya:

El gráfico muestra una relación directa entre mejora de la Calidad del Aire para Plomo en La Oroya y reducción del promedio de Plomo en Sangre en los niños. En el examen del 2018 el promedio de Plomo en Sangre en los niños de La Oroya fue de 8.7 ug/dl, en comparación con 36.3 ug/dl de 1999.

El cumplimiento de los objetivos ambientales para Plomo y de las normas peruanas tanto en emisión y calidad del aire por parte de Doe Run Perú, así como las medidas preventivas ejecutadas por el Ministerio de salud peruano han determinado una reducción sustancial de los niveles de Plomo en sangre en los niños y consecuentemente los riesgos para la salud por el Plomo. Ver Figuras 5 y 6.

Figura 1: Emisión de plomo por chimenea/CMLO 1997-2018 (estación Sindicato)¹⁸



Fuente: Emisiones de Plomo por la Chimenea-DRP

Figura 2: Plomo en el aire de La Oroya 1997-2018 (Estación Sindicato)¹⁸

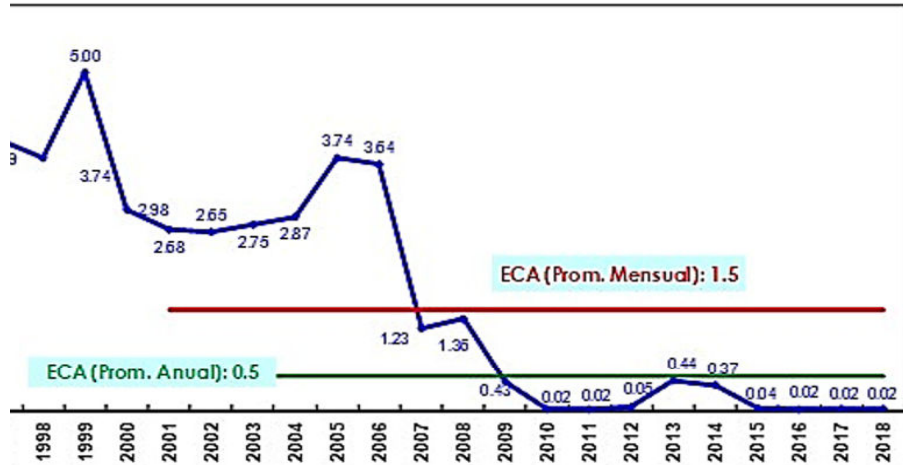


Figura 3: Plomo en sangre en ug/dl Niños de La Oroya 1999-2018

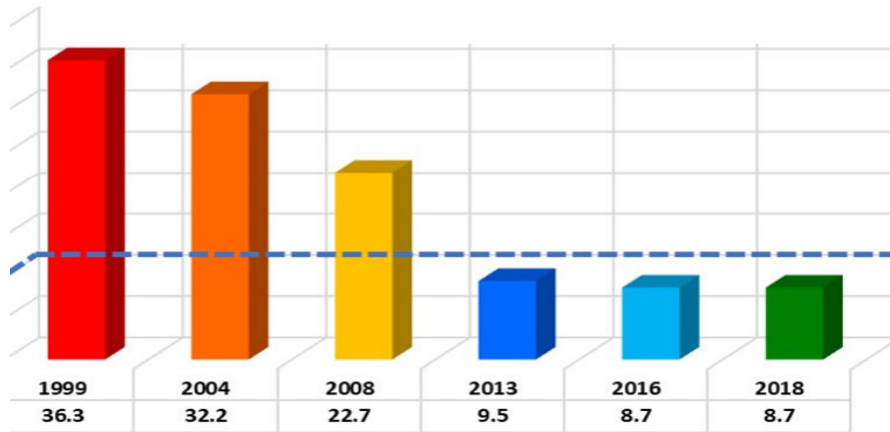
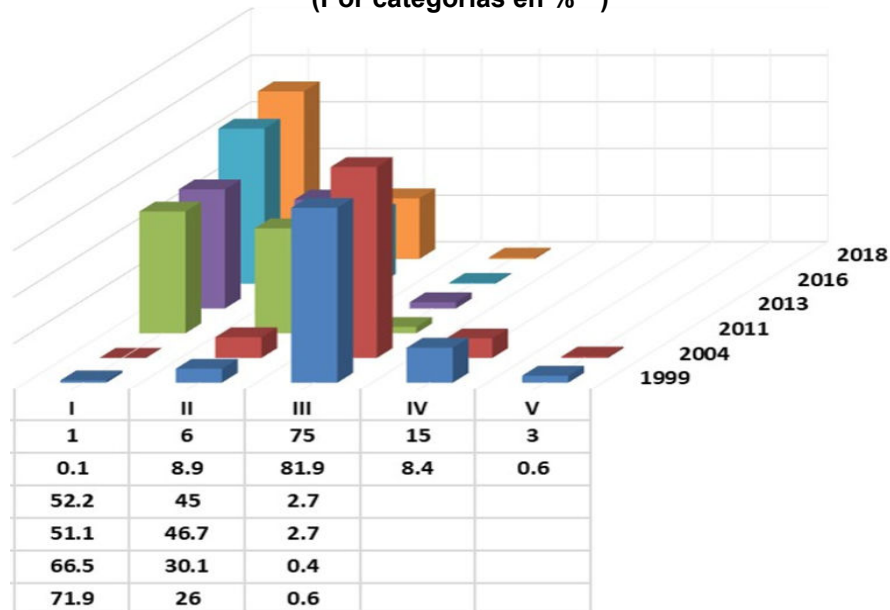
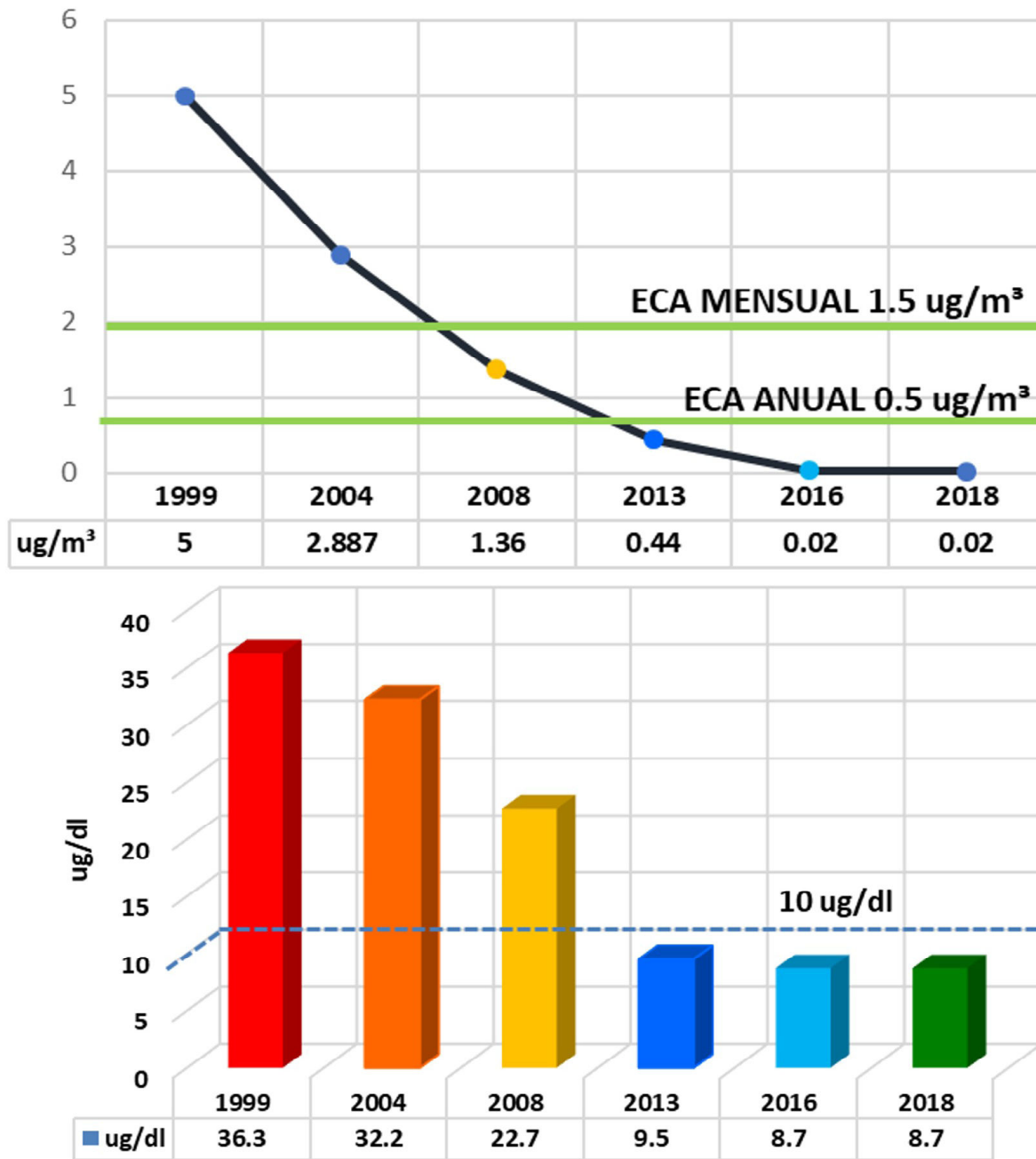


Figura 4: Niveles de Plomo Sangre en niños: La Oroya 1999 - 2018 (Por categorías en %¹²)



Fuente de las Figuras 2, 3 y 4: Elaboración por el Autor con fuentes anuales del Ministerio de Salud Perú

Figura 5: Calidad del aire y plomo en los niños¹⁸



Fuente: Elaboración por el Autor con fuentes anuales del Ministerio de Salud Perú

Discusión

El Plomo Pb, es un metal pesado, tóxico, se encuentra en todo el planeta, tiene un punto de fusión de 327 o C y cuando se calienta a más de 550 o C sus vapores muy tóxicos se transforman en óxido de plomo en la industria minera, metalúrgica, metalmecánica, de pinturas, baterías, pero especialmente en las fundiciones de concentrados. La absorción en las

personas es por vía respiratoria y digestiva, mayor en trabajadores expuestos y en las poblaciones aledañas, principalmente los niños^{9,10,24}.

La exposición al Plomo es aguda y crónica. La aguda es severa, rara y aislada y a concentraciones de exposición muy altas. La crónica es frecuente por exposición a largo plazo y generalmente insensible. Además de la sospecha epidemiológica y clínica, el diagnóstico y se-

guimiento es a través del dosaje de plomo en sangre. En la forma crónica pueden ser asintomáticos o producir efectos en el sistema nervioso central, hematológico, metabólicos, renales, gastrointestinales, óseos y otros siendo los niños menores de 6 años los más sensibles por sus efectos en el desarrollo psicomotor.

Para el control y el manejo de la exposición de los niños de las poblaciones expuestas son importantes: la monitorización de los valores del plomo en el aire que respiran pues es la vía respiratoria es la principal fuente de absorción y los valores de plomo en sangre y así tomar las medidas correctivas para la protección de la salud^{25,26}.

Los riesgos para la salud asociados con la exposición al Plomo en una población de estudio se determinan mediante la comparación de las concentraciones observadas o pronosticadas para el plomo en sangre en dicha población y su correlato con las fuentes de emisión y deterioro o mejoría del medio ambiente. Considerando que en la ciudad de La Oroya Perú, existe una fuente de emisión importante de Plomo desde 1922 con exposición importante en la población, con el desarrollo de las leyes ambientales desde los 2000, el año 2001 se establecieron normas⁷ que aprueban el Reglamento de Estándares Nacionales de Calidad Ambiental del Aire, donde se considera a La Oroya como una de las trece Zonas de Atención Prioritaria en el Perú, establecidas en función de la densidad poblacional y/o poblaciones con presencia de actividades socioeconómicas con influencia significativa sobre la calidad del aire, se crearon las GESTA Zonales de Aire²⁷ encargadas de formular y elaborar Planes de Acción para el Mejoramiento de la Calidad del Aire de la cuenca atmosférica de la zona y se establecieron Planes de Acción con la finalidad contribuir a mejorar el estado de la calidad del aire en la zona de atención prioritaria de la cuenca atmosférica, en este caso de La Oroya, mediante la implementación de medidas y acciones necesarias a fin de alcanzar los estándares nacionales de calidad ambiental para aire, con la finalidad de salvaguardar la salud y el bienestar humano y el ambiente.

Así se obligó a la Empresa Doe Run Perú, pro-

pietaria del Complejo Metalúrgico de La Oroya CMLO a realizar la monitorización de la Calidad del Aire de la ciudad con 6 estaciones de monitoreo para diferentes elementos entre ellos el Plomo en el aire de la ciudad. Para efectos del presente estudio se tomaron los datos de la Estación Sindicato localizada en el centro de la ciudad y muy cerca al CMLO. Estos datos hemos revisado desde 1997 hasta el 2018.

La revisión de esta data histórica evidenció que la reducción de las emisiones de Plomo por debajo de los Límites Máximo permisibles de Ley⁸, ha repercutido positivamente en los ECAS para Plomo.

Como puede verse en el gráfico Emisión de Plomo por la Chimenea, desde el año 2006 ya se alcanzó la disminución de la emisión de Plomo por debajo del 25 mg/m³. Esto repercutió en la calidad del aire y desde el 2007 Doe Run Perú ha mantenido en forma sostenida, hasta el 2018, valores del Plomo dentro de los valores exigidos por la norma peruana respecto a la calidad del aire de La Oroya. Los valores de Plomo en el aire en la Estación de Monitoreo Sindicato, que es la estación más cercana a la fuente de emisión del CMLO y que se encuentra en el centro de la ciudad es la demostración de lo mencionado con valores inferiores a los límites establecidos por la ley peruana: Promedio mensual menos de 1.5 ug/m³ y promedio anual menor de 0.5 ug/m³⁷.

Así mismo, el Ministerio de Salud peruano y la Empresa Doe Run Perú propietaria del CMLO desde 1997, mostraron su preocupación por los efectos del Plomo en la salud de los niños de La Oroya y después de haberse creado un área especializada denominada Higiene y Salud Ambiental (HYSA) el año 2001, encargada del Programas Preventivos para reducir la exposición de los niños de La Oroya al Plomo, promovió el año 2003 la firma de un Convenio de Cooperación con la propietaria del CMLO con la incorporación del Gobierno Regional de Junín, Perú¹⁴.

El Convenio dedicado exclusivamente a la vigilancia, seguimiento, control y tratamiento de los niños con niveles elevados de Plomo en Sangre de La Oroya, tenía como objetivo principal el reducir paulatinamente los niveles de Plomo

en sangre de los niños menores de 6 años, establecer una cultura de la salud a través de acciones de promoción y prevención de enfermedades, reducción de emisiones y remediación del ambiente y se basó inicialmente en las recomendaciones internacionales de Centro de Control de Enfermedades CDC de los Estados Unidos¹⁶, recomendaciones que finalmente fueron plasmadas en la norma peruana del 2007⁹.

El trabajo con los niños tomó como base las recomendaciones de clasificación en las 5 Categorías de los niños con plomo en Sangre.

Así cada Categoría tiene recomendaciones de vigilancia, manejo y control y tratamiento. Las categorías que involucran a los niños con mayores niveles de Plomo en sangre son las que tienen las mayores recomendaciones y acciones a tomar en las que el Convenio ha trabajado con mucho soporte hasta el 2009 y con menor intensidad posteriormente.

Los primeros monitoreos biológicos realizados en La Oroya por el Ministerio de Salud los años 1999 y 2004 de acuerdo a las Categorías, mostraron que más del 99 % de los niños estaban las categorías II al V y menos del 1 % en la Categoría I (normales) por lo que la ONG Black Smith la consideró una de las ciudades más contaminadas del mundo²⁸. Entonces efectivamente por esos años, el promedio de plomo en sangre en los niños de La Oroya, estaban muy elevados. Sin embargo, evaluaciones más exhaustivas realizadas en los niños de las categorías IV y V por diferentes especialistas en Hospitales de Lima¹⁴ para demostrar algún efecto en órganos blanco: cerebro, pulmón, riñón, hígado, etc. descartaron esta posibilidad. Así mismo se evaluaron a las gestantes, el 2004 el promedio de Plomo en sangre fue de 10.8 ug/dl y el 2011 de 7.4 ug/dl. El año 2011 el 93.5 % de gestantes de La Oroya estaban en la Categoría I y el 6.5 %, en la Categoría II, no encontrándose gestantes en las otras Categorías. Por razones conocidas de la pandemia desde el 2020 no se ha hecho seguimiento a los valores presentados.

Se puede concluir que la reducción de las emisiones de Plomo por debajo de los Límites Máxi-

mo permisibles de Ley ha repercutido positivamente en los Estándares de Calidad del Aire de La Oroya para el Plomo llevándolos a valores normales. Y La mejoría sustancial del Plomo en la calidad del aire de La Oroya ha repercutido positivamente en los niveles de sangre de los niños, teniendo efectos benéficos en su salud. También se puede afirmar que el cierre de las operaciones el 2009 de la Empresa emisora han contribuido sustancialmente en la mejora sostenida de la calidad del aire y en los valores bajos de plomo de los niños de La Oroya.

Finalmente, un Estudio de Riesgo para la Salud realizado por Integral Consulting el 2009, definió las contribuciones relativas de fuentes diferentes a la emisión de de plomo en La Oroya²⁹. Consideró que el polvo exterior a las viviendas acumulado por más de 9 décadas en la Oroya, que puede ingresar al interior, así como el suelo, son las fuentes contribuyentes más importantes para la absorción digestiva en los niños. Estos contribuyentes, depositados en el ambiente como techos, paredes, árboles, arbustos, suelos, como polvo, producto de las operaciones desde 1922 podrían ser la causa de una exposición residual de plomo a través de la ingesta por los niños de La Oroya y mantener aún valores de plomo en Sangre en algunos casos superiores a 10 ug/dl. La solución definitiva es la remediación de suelos contaminados con plomo, que es un compromiso del estado³⁰.

Bibliografía

1. [es.wikipedia.org/wiki/Provincia de Yauli](http://es.wikipedia.org/wiki/Provincia_de_Yauli)
2. www.eumed.net/libros-gratis/2008b/403/La%20Oroya%20actual.htm
3. <http://www.doerun.com.pe/content/pagina.php?pid=94>
4. Empresa Minera del Centro del Perú. Programa de Adecuación y Manejo Ambiental (PAMA). Complejo Metalúrgico de La Oroya. Aprobado por RD 017-97-EM-DGM.
5. Doe Run Perú. Gerencia de Proyectos. Proyectos PAMA 2009-2014.
6. Situación Epidemiológica frente a la Calidad de aire en La Oroya. Oficina de Epidemiología DIRESA Junín, 2014.
7. D.S. 074-2001-PCM. Aprueban el Reglamento

de Estándares Nacionales de calidad Ambiental del Aire.
8.R.M. 315-96-EM/VMM. Aprueban Niveles Máximos Permisibles de elementos y compuestos presentes en emisiones gaseosas provenientes de las unidades minero metalúrgicas.
9.R. M. 511-2007-MINSA. Guía práctica clínica para el manejo de pacientes con intoxicación por Plomo.
10.CDC Preventing Lead poisoning in Young children. Centers for diseases Control US Department of Health and Human Services. Atlanta Georgia, 1991.
11.Ley 28611, Ley General del Ambiente. Publicada el 15 de octubre de 2005.
12.Estudio de Niveles de Plomo en Sangre en la Población de La Oroya 2000-2001. Editor: Lima: Doe Run Perú, jul., 2001.
13.Información de la Micro red de Salud Yauli La Oroya.
14.Diaz Matos Abel. 2005. Convenio de Cooperación MINSA/DIGESA-Doe Run Perú. Presentación II Aniversario.
15.Amado Castañeda Germán. 2010. Intervención para la Reducción de los Niveles de Exposición a Plomo en población Vulnerable de La Oroya. Dirección Regional de Salud de Junín, Red de Salud de Jauja.
16.Agencia para el desarrollo internacional del gobierno de los Estados Unidos, Misión Perú. CDC. Agosto 2005. Desarrollo de un Plan de Intervención Integral para reducir la Exposición al Plomo y otros contaminantes en el Centro Minero de La Oroya Perú.
17.R.M. 425-2008-MINSA: Se establece la Estrategia Sanitaria Nacional de Atención a personas afectadas por contaminación con metales pesados y otras sustancias químicas.
18.Doe Run Perú. Información de Emisiones por la Chimenea del CMLO 1997-2018. Diversos informes
19.Doe Run Perú. Información del Monitoreo de Calidad de Aire para Dióxido de Azufre en sus estaciones de Monitoreo 2013-2018. Diversos informes.
20. Monroy Aquiles. XIII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Salud Ocupacional. Bs.As. 2013. Evolución de la Calidad del Aire y Plomo en Sangre en los niños de La Oroya 1999-2013. El Control del Plomo en Trabajado-

res expuestos y la Comunidad.

21. Escobar Elver. 3 de diciembre 2014. Dosis de Plomo en Sangre, Provincia de Yauli La Oroya. Estrategia Sanitaria de Vigilancia y Control de Riesgo por Contaminación con Metales Pesados y otras sustancias químicas en el Centro de Salud de La Oroya. Comunicación. Varios informes
22.Estrategia Sanitaria para el Manejo de metales Pesados. La Oroya. Diversos informes 2015-2018.
23.Monroy Aquiles. 2017. Evolución del Plomo en sangre en los niños de La Oroya. Presentación en la Gesta Zonal de La Oroya. Ministerio del Ambiente.
24.Casarett and Doull's. Toxicology. The Basic Science of Poisons. Fifth Edition. McGraw-Hill.
25. Air Quality in Latin America: A Panoramic View. Página Web. Accesada el 22-11-25 en: <https://www.ccacoalition.org/resources/air-quality-latin-america-panoramic-view>.
26.Review of the Nacional Ambient Air Quality Standards for Sulfur Oxides: Assessment of Scientific and Technical Information. Supplement to the 1986 OAQPS Staff Paper Addendum. EPA. September 1994.
27.R, M. 255-2013-MINAM. Conformen el Grupo Técnico denominado Grupo de Estudio Técnico Ambiental de la Calidad de Aire.
28.Instituto Blacksmith: <http://www.blacksmithinstitute.org/>
29.Integral Consulting. 2005. Informe del Estudio de Riesgo para la Salud Humana, CMLO. Y estudios complementarios.
30.Proyecto N° 4 del PAMA de CMP para La Oroya, proyecto denominado "Área Afectada por los Humos".

Recibido a revisión: 09/07/25
Revisión por pares: 09/08/25

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Plomo una mirada en la salud de la población humana no expuesta ocupacionalmente

Lead: A look at the health of the non-occupationally exposed human population

Fernando Osoros Plenge¹

1. Médico Cirujano. Toxicólogo Clínico. Enfermedades infecciosa y Tropicales Mg. Toxicología Clínica. Lima, Perú.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3938-9474>

Correspondencia: Fernando O. Plenge. fosoros@gmail.com

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en cualquier producto o técnica descrita en este artículo.

Agradecimiento a la Dra. Rosa Laura Vicente Vicente. Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. España.

Resumen

Objetivo: Evidenciar que el plomo es un metal pesado que aun en nuestros días sigue representando una importante carga de morbi-mortalidad sobre la salud de las poblaciones de forma aguda y crónica sin que exista un nivel seguro de Pb en el cuerpo humano en poblaciones no ocupacionalmente expuestas

Material y método: Revisión descriptiva sistemática en las diversas bases de datos y repositorios científicos, utilizando operadores lógicos booleanos.

Resultados: El plomo afecta en forma general a varios aparatos sistemas corporales como el hematopoyético, inmunológico, nervioso central y periférico, etc. La exposición e intoxicación aguda y en especial la crónica en poblaciones no ocupacional expuestas por Pb es reconocida como un grave problema de salud pública mundial y de seguridad alimentaria.

Conclusiones: El plomo tanto en sus formas inorgánicas como orgánicas es altamente toxico para el ser humano. No existe un nivel seguro o umbral de Pb en sangre u otras muestras biológicas obtenidas del cuerpo humano.

Palabras clave: Plomo, xenobióticos, medio ambiente y salud pública, riesgo a la salud. (DeSC)

Abstract

Objective: To demonstrate that lead is a heavy metal that even today continues to represent a significant burden of morbidity and mortality on the health of populations in an acute and chronic manner, without there being a safe level of Pb in the human body in non-occupationally exposed populations.

Material and Method: Systematic descriptive review of various scientific databases and repositories, using Boolean logic operators.

Results: Lead generally affects various body systems such as the hematopoietic, immune, central and peripheral nervous systems, etc. Acute and especially chronic exposure and poisoning in non-occupational populations exposed to lead is recognized as a serious global public health and food safety problem.

Conclusions: Lead, both in its inorganic and organic forms, is highly toxic to humans. There is no safe level or threshold for lead in blood or other biological samples obtained from the human body.

Keywords: Lead, xenobiotics, environment and public health, health risks. (MeSH)

Introducción

El plomo y su historia

El plomo cuya abreviatura química moderna es Pb, deriva su nombre del latín 'Plumbum' que significa 'plata líquida'. De color grisáceo azulado, es un metal ubicuo, maleable, inelástico y que se funde con facilidad a 327.4 °C^{1,2}. Liberado al ambiente tanto natural como antropogénicamente este elemento se vuelve persistente y móvil en el ambiente^{1,2}.

La fundición y uso del Pb, aunque a pequeña escala, se remonta en el pasado aproximadamente nueve mil años a.C.^{3,4}. Sin embargo, fueron los romanos quienes iniciaron su uso a una escala preindustrial en cañerías, acueductos, cisternas y revestimientos para teteras, ollas y vajillas^{14,15}.

Los revestimientos con peltre una aleación de estaño con otros metales rica en Pb usada en el Imperio Romano le daban un sabor agradable y dulce a la comida, así como, al vino y otras bebidas. Esta costumbre de usar utensilios con peltre se heredó de la tradición romana por siglos en la producción de vinos y otras bebidas. Desde la época de la Roma imperial, el Pb se utilizó como un edulcorante y conservante que los romanos obtenían de hervir en calderos de peltre el jugo de la uva. Cuando el jugo hirviente generaba un jarabe a la mitad de su volumen original, lo llamaba "defrutum" y cuando era un tercio del volumen se denominaban "sapa"⁵. De hecho, el Pb reaccionaba con el contenido de los recipientes y generaba acetato de Pb ($[Pb(C_2H_3O_2)_2]$) conocido también como el azúcar del Pb o sal de Saturno⁶⁻⁸.

El "defrutum" y la "sapa" podían contener entre 250 a 1000 mg Pb/L. Dos cucharaditas de sapa a un litro de vino podían producir aproximadamente de 20-30 mg Pb/L^{9,10}. Definitivamente era una forma dulce de envenenarse.

La paternidad del descubrimiento de la toxicidad del Pb atribuida a Hipócrates es

controversial y aparentemente errónea¹¹⁻¹³. Aunque Hipócrates pudo haber sido el primero en describir el cólico por Pb, no lo relaciono con este, si bien si relacionó la enfermedad gotosa con la comida y el vino. A pesar de estas observaciones, la asociación entre la enfermedad gotosa y el envenenamiento por Pb no se reconoció durante este período (450-380 a. C)¹⁴⁻¹⁶.

El primer relato de los efectos tóxicos asociados al Pb a modo de un episodio con malestar abdominal agudo, vómitos, músculos dolorosos con parálisis progresiva, movimientos oculares involuntarios, alteración del equilibrio, alucinaciones y muerte, parece provenir del poeta griego Nicandro de Colofón en el siglo II a.C.^{17,18}. Posteriormente, en el siglo I a.C., Dioscórides de Anazarbo médico griego, notó que la exposición a la cerusa o Pb blanco (carbonato de Pb) al ser ingerido era potencialmente fatal y que ciertos vinos dulces con "defrutum" o "sapa" también conocida como "mellacium"¹⁹ afectaban negativamente el aparato digestivo y el sistema nervioso lo que se asociaba a parálisis y delirio además de problemas intestinales e hinchazón^{20,21}.

Vitruvius arquitecto e ingeniero romano durante el siglo I a. C. describió el peligro de beber agua en contacto con Pb y en coincidencia cronológica con Plinio, "el viejo", indicó que los vapores emanados durante la extracción de Pb eran venenosos^{14,16,22}.

En el apogeo del poder del Imperio Romano, la producción de Pb era de unas 60 000 a 80 000 toneladas métricas por año²³. En base esta cifra, se estima que el Imperio Romano produjo entre 24 a 32 millones de toneladas métricas durante 400 años.

El fin del imperio romano no marcó el fin del uso del Pb como materia prima, de hecho este se siguió utilizando de forma creciente para tuberías de agua y alcantarillado, como pigmento para pinturas y cosméticos, en imprenta, en utensilios para comer y cocinar, en recipientes de agua y en equipos de

destilación de alcohol, etc., hasta tiempos modernos²⁴.

Otra práctica que tampoco desapareció, sino que se generalizó, fue la de adulterar el vino con "sapa y defructum". Esto generó afectación a la salud humana por exposición al Pb por largo tiempo. En el siglo XV se legislo contra la adulteración del vino con "sapa y defructum" como un serio delito^{21,25-27}. Sin embargo, hay evidencia de que endulzar el vino con Pb se practicó en Europa hasta el siglo XIX²⁸.

Pero no solo el vino fortificado provocó envenenamiento por Pb, la sidra fortificada o dura, obtenida de dejar reposar en vasijas de barro vidriado este licor de manzana, generaba la impregnación rápida con Pb²⁹.

El ron contaminado con Pb tampoco fue la excepción, conocido como "Ron del Diablo" generaba secuelas entéricas y neuropáticas, descritas con claridad en el "Essay on West India Dry Gripes" del médico Thomas Cadwalader en 1745³⁰.

El envenenamiento por Pb, en algunos casos de forma aguda y por lo general debidos a la exposición crónica, duró por siglos y han sido descritos a través de eventos epidémicos conocidos como el cólico de Pitou^{31,32}, cólico de Devonshire³³, el cólico de los pintores o de Bellain³⁴ y la gripe seca de las Indias Occidentales o dolor de vientre seco^{35,36}.

Pero el uso del Pb no se limitó a la preparación de bebidas alcohólicas. Uno de los usos más difundidos del Pb fue su uso en las tuberías para el suministro de agua hasta el punto de que en pleno siglo XXI sigue habiendo problemas de toxicidad por tuberías de Pb en las redes de abastecimiento de agua potable³⁷⁻³⁹. Pero su elevado consumo para fines de plomería inicio desde mediados del siglo XIX convirtiéndose en otra fuente de exposición e intoxicación crónica a Pb⁴⁰. Un ejemplo de ello es que para 1900, de las 50 ciudades más grandes de los Es-

tados Unidos, todas menos siete tenían instaladas tuberías de Pb. Para fines de 1980 expertos en calidad de agua no solo observaron que las juntas de soldadura de Pb y las tuberías de Pb eran las únicas fuentes importantes de contaminación por Pb del agua del grifo en los hogares. Prácticamente todas las piezas de plomería de latón estaban y en muchos casos pueden seguirlo estando, compuestas de aleaciones que contenían entre un 5 % y un 7 % de Pb, descargando concentraciones sustanciales de Pb en el agua potable⁴¹.

El Pb es suficientemente soluble en agua para representar una verdadera amenaza para la salud y, por esta razón, su uso en contacto con agua, sobre todo si es para consumo humano debe estar prohibido^{40,42}.

El Pb fue usado en tratamientos médicos hasta el siglo XIX^{31,43-45} en los cosméticos y en las pinturas también ha contribuido a la exposición y toxicidad por Pb en la humanidad⁴⁶⁻⁴⁸.

A partir del siglo XIX el mayor potencial de exposición al Pb en la población general no ocupacional y ocupacional expuesta proviene de diversos usos hoy proscritos. Uno de ellos fue el uso del Pb como aditivo en la gasolina de los vehículos terrestres principalmente en forma de tetraetilo de Pb (lo que resultó en su dispersión generalizada en el medio ambiente y un daño generalizado para la salud)⁴⁹⁻⁵¹.

El Pb también fue de usado intensivamente en el uso de pigmentos para cosméticos, esmaltes decorativos, juguetes para niños, pinturas de interiores y exteriores⁵².

Igualmente, poblaciones no ocupacional expuestas se han visto afectadas por vivir en zonas cercanas en donde no se cumplen o no existen la presencia del Estado y por ende las medidas de fiscalización ambientales y en salud humana debido esencialmente por la actividad extractivista **"informal e ilegal"** de la actualidad^{53,54}, así como, a las antiguas conduc-

tas en los procesos extractivistas, transformadores y procesadores de las industrias de materias primas formales en todos los sectores - **"y que actualmente están en desuso y proscritas"**-, y que hasta finales del siglo XX e inicios del XXI se encontraban nula o débilmente reguladas y vigiladas a través de medidas de gestión y mitigación de riesgos a la salud y el ambiente y responsabilidad social⁵⁵⁻⁷⁶. Ha esto hay que sumar la instalaciones antiguas de agua potable con tuberías y soldaduras de Pb⁷⁷⁻⁸⁸, el uso de pinturas y pigmentos con Pb⁸⁹⁻⁹⁴, plantas de fabricación de baterías de plomo, reciclaje electrónico⁹⁵⁻¹⁰², medicinas de ámbito tradicional¹⁰³⁻¹⁰⁶, consumo de opio (el Pb eleva el peso del opio sin que cambie el color ni el olor de la sustancia)^{107,108}, uso de insecticidas vetados entre ellos el popular arseniato de plomo ¹⁰⁹⁻¹¹³, alimentos enlatados con soldadura contaminada con Pb, etc¹¹⁴⁻¹²¹.

El Pb se está eliminando gradualmente de muchos de sus usos históricos y se han fortalecido las prohibiciones para su utilización en, fontanería, pinturas, colorantes, aditivos para la gasolina de los vehículos aéreos, municiones para la caza y aleaciones para soldar¹²². Sin embargo, pese a la abundante y contundente evidencia de que no existe un nivel seguro de Pb en sangre humana¹²³⁻¹²⁶ y la conocida toxicidad del Pb en el ambiente y el ser humano, todas las regulaciones y prohibiciones legales solo se han ido generando e implementando a lo largo de la segunda mitad del siglo XX^{81,127-129}.

Plomo como materia prima en el siglo XXI

El modelo de crecimiento global de las sociedades del siglo XXI con un planeta densamente poblado¹³⁰ requiere para su sostenimiento de materiales y productos estratégicos y esenciales. La expansión de las actividades agrícolas a nivel mundial incrementan el uso de fertilizantes y biocidas, al igual que el uso de una serie de metales esenciales necesarios para descarbonizar la electricidad y la movilidad y que son suministrados por industrias de fundición, refinación y extracción minera¹³¹. Toda esta

actividad mal ejecutada por décadas, principalmente durante el siglo XX, sin estrategias de desarrollo sostenible han generado y generan una grave contaminación ambiental, alteración de las cadenas tróficas y la seguridad alimentaria, así como, afectación a la salud humana¹³²

Hay dos rutas principales de producción de Pb, la primaria a partir del mineral de Pb extraído en las operaciones mineras y la secundaria, donde el Pb se recupera a partir del reciclaje de productos con Pb, en especial baterías, siendo esta fuente sumamente importante. Así, más del 80 % y 60% del Pb en los EUA y la Unión Europea proviene de la producción secundaria¹³³.

El Pb, aun en nuestros días se encuentran entre los metales primarios que poseen una utilización extendida en nuestra sociedad en determinados sectores. Esto es así, debido a la particular densidad molecular de este elemento que es requerida en la industria del blindaje contra la radiación, y otras propiedades fisicoquímicas que hacen que el mismo sea usado en sistemas de energía de acceso remoto y sistemas de nivelación de carga, así como en compuestos en las industrias del vidrio y del plástico, la industria de la locomoción, tanto a base de combustibles fósiles como híbridos y la necesidad de almacenamiento de la energía verde producida, indicaría que las baterías de Pb ácido continuarían teniendo demanda¹³⁴⁻¹³⁸.

Actualmente, las baterías de Pb ácido representan alrededor del 80 por ciento del uso de Pb¹³⁹. El Pb es el metal básico reciclado más eficientemente¹⁴⁰. Los minerales de Pb se extraen a un ritmo aproximado de cuatro millones de toneladas al año con un valor de mercado de entre 6 000 a 9 000 millones de dólares estadounidenses al 2025¹⁴¹. El comercio mundial de Pb refinado asciende a unos 15 000 millones de dólares estadounidenses¹⁴².

Solo en el periodo 2011 al 2020 la producción minera de Pb a nivel mundial fue de más

de 45 millones de toneladas métricas^{143,144}. Cifra que en solo una década supera los 400 años de producción del imperio romano.

Los principales países consumidores de Pb refinado por toneladas métricas (tM) al 2020 fueron China (6 475 570 tM), Estados Unidos (1 520 000 tM), India (837 280 000 tM), Corea del Sur (691 660 000 tM) y Alemania (372 200 000 tM)¹⁴⁵.

Los principales países exportadores de minerales de Pb y sus concentrados en 2020 cuantificados en millones de dólares americanos (M/US\$) fueron: México (1 753 M/US\$), Perú (857 M/US\$) y Estados Unidos (746 M/US\$). En el mismo año, los principales países importadores de Minerales de Pb y sus concentrados por M/US\$ fueron: China (2 241 M/US\$), Corea del Sur (1 859 M/US\$) y Alemania (568 M/US\$)¹⁴⁶.

Es claro que el Pb seguirá teniendo un lugar en la economía global y continuará usándose ya sea por reciclaje y/o extracción, en el mejor de los casos, por lo menos hasta el fin de la primera mitad del siglo XXI, mientras que los avances de la ciencia y la tecnología e innovación de materiales permiten, de ser posible, su sustitución como materia prima en ciertos campos esenciales. También es claro que la exposición al Pb ha provocado y seguirá provocando epidemias de intoxicación crónica en el mundo¹⁴⁷⁻¹⁵¹.

Objetivos

1. Objetivar a través de una búsqueda científica adecuada que el Pb es un metal pesado que aun en nuestros días sigue representando una importante carga de morbimortalidad sobre la salud de las poblaciones no ocupacionalmente expuestas de forma crónica.

2. Objetivar a través de una búsqueda científica adecuada que no existe un nivel seguro de Pb en el cuerpo humano en poblaciones no ocupacionalmente expuestas.

3. Objetivar a través de una búsqueda científica

adecuada que el Pb afecta de manera crítica a diversos órganos y sistemas del cuerpo humano.

Material y método

El presente trabajo constituye una revisión descriptiva de la documentación de bases de datos como Scielo, Latindex, Pumed, Scopus, en las que se utilizó una estrategia de búsqueda en bases de datos y repositorios, utilizando operadores lógicos booleanos "AND" y "OR" en combinación con descriptores de búsqueda tanto español como en inglés. Los términos comprendían "Lead" OR "Pb" AND "Human Health", "Lead" OR "Pb" AND "Human levels", "Lead" OR "Pb" AND "human cognitive functioning" "Lead" OR "Pb" AND meta-analysis", Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function, lead OR pb OR "bone lead" OR "tibia lead" OR "patella lead" OR "blood lead" AND Cardiovascular Diseases AND mortality OR cardiovascular disease mortality OR CVD mortality OR cardiovascular mortality, lead OR Pb OR "liver lead", lead OR Pb OR "Kidney lead", lead and Pb and "Human spleen lead", lead and Pb and "Human kidney lead", Lead and Pb and "Human liver lead", "lead" OR "pb" OR lead OR "plumbum" AND neurodevelopment.

El término "lead" presentó dificultades por sus diversas acepciones no solo referidas al metal pesado "Pb", sino aquellas en las que actúa como verbo, adjetivo principal y sustantivo en referencia a otros temas. Por ello se tuvo que identificar y seleccionar solo aquellas publicaciones que cumplieran con el criterio de inclusión que era buscar la mayoría de los estudios que comprendían la exposición en seres humanos, en modelos animales y in vitro a Pb en relación con poblaciones no ocupacionalmente expuestas.

Resultados y Discusión

Pb: Implicancias clave en la salud humana

Los efectos del Pb en la salud humana están

basados en la evidencia científica obtenida sobre modelos in vitro, en animales y en humanos, asociados a la aplicación de factores de seguridad o incertidumbre a fin de lograr valores de referencia toxicológicos seguros. No existe un valor seguro de Pb en sangre¹⁵². La abundante y contundente evidencia señala que no existe un umbral o nivel seguro de Pb en sangre u otras matrices biológicas humanas en las que se mida¹⁵³⁻¹⁵⁶. De acuerdo con la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR), el Pb es la segunda sustancia priorizada en función de su frecuencia, toxicidad y potencial de exposición humana, la primera y la tercera son el arsénico y mercurio respectivamente¹⁵⁷.

La exposición e intoxicación aguda y en especial la crónica en poblaciones no ocupacional y ocupacionalmente expuestas por Pb es reconocida como un grave problema de salud pública mundial y de seguridad alimentaria¹⁵⁸⁻¹⁶⁷. Además, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica a los compuestos inorgánicos de Pb como probablemente cancerígenos para los seres humanos (Grupo 2A)¹⁶⁸, así mismo, considera que, si bien los compuestos orgánicos del Pb no son clasificables como cancerígenos probables y posibles, “estos se metabolizan, al menos en parte, a Pb iónico tanto en humanos como en animales. En la medida en que el Pb iónico, generado a partir de Pb orgánico, esté presente en el cuerpo, se esperará que ejerza las toxicidades asociadas con el Pb inorgánico”¹⁶⁹.

Tipos de intoxicación y tiempo de exposición al Pb

El uso intensivo de Pb sin una adecuada regulación en sus usos, transporte y almacenamiento ha generado contaminación ambiental en fuentes el aire, agua, suelo, sedimentos, cadena alimentaria¹⁷⁰⁻¹⁸¹ y se ha convertido en un riesgo extremadamente alto de exposición humana a través de múltiples vías¹⁸²⁻¹⁸⁶. La exposición en personas no ocupacionalmente expuestas ocurre comúnmente por la ingestión de polvo, agua o

alimentos contaminados con Pb¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Intoxicación aguda

La intoxicación aguda por Pb es de aparición rápida entre 1 a 5 días después de la exposición y generalmente es de tipo ocupacional¹⁹⁰. El envenenamiento agudo por Pb también puede ocurrir después de la ingestión accidental o intencional (homicida/suicida) de una cantidad tóxica de sales de Pb^{191,192} y tiene una distribución limitada al depósito de tejido mineral del cuerpo¹⁹³. La manifestación clínica más frecuente por una exposición aguda por Pb es el cólico gastrointestinal¹⁹⁰ caracterizado por sensación de sabor astringente o metálico en la boca, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas y/o estreñimiento^{194,195}. Aunque, los datos de los informes de casos por intoxicación aguda no son suficientes para establecer una relación dosis-respuesta en relación con el Pb en la sangre, es claro que a mayor concentración de dosis efectiva absorbida se incrementa el riesgo de que se presenten alteraciones renales, hepáticas, cardiovasculares, neurológicas, motoras, etc., El dolor abdominal puede ser intenso, lo que puede confundirse con apendicitis, cólico biliar, cólico renal o úlcera gastroduodenal. En el hemograma se encuentra típicamente anemia normocítica, normocrómica o hipocrómica con reticulocitosis y punteado basófilo^{196,197}.

De acuerdo con la ATSDR con concentraciones de Pb en sangre $\leq 30 \mu\text{g/dl}$, no suelen observarse síntomas de toxicidad aguda que hagan que la persona busque atención médica, a pesar de que si puede estarse produciendo efectos adversos. A medida que las concentraciones de Pb en sangre aumentan a $> 30 \mu\text{g/dl}$, se observan signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal y neurológica, cuya gravedad aumenta con la concentración de Pb en la sangre. La encefalopatía inducida por Pb se ha informado con Pb en sangre de 70 a $<100 \mu\text{g/dl}$, pero se asocia más comúnmente con Pb en sangre $\geq 100 \mu\text{g/dL}$ ¹⁹⁰. Los niños pueden presentar dolor abdominal,

anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento con niveles de sangre tan bajos como 20 µg/dL¹⁹³ y alteraciones del SNC como hiperactividad, trastornos del comportamiento, deterioro cognitivo, pérdida de la audición, de la agudeza visual, el olfato, etc., en asociación con niveles de Pb en la sangre inferiores a 7,5-5 µg/dL^{193,198}.

Los niños son más susceptibles que los adultos a la intoxicación aguda por Pb, porque la absorción fraccional del Pb ingerido es mayor que en los adultos y el sistema nervioso central en desarrollo es más vulnerable a la toxicidad en comparación con un sistema nervioso completamente desarrollado del adulto^{190,199}.

Los signos y síntomas observados son producto de la alteración del metabolismo y señalización celular, incluido la inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial y el deterioro del transporte de membrana como consecuencia de las alteraciones de las ATPasas de sodio, potasio y calcio^{193,200,201}.

El selenio (Se) es un oligoelemento que antagoniza la toxicidad de los metales pesados²⁰².

Intoxicación crónica

La intoxicación crónica por Pb es aquella que se produce por exposición reiterada en el tiempo a concentraciones variables caracterizada por un tiempo de latencia desde el inicio de la exposición hasta la aparición de un efecto clínico observable.

En muchos casos el ribete o línea de Burton en las encías y una línea azul alrededor del ano han sido descritas en el envenenamiento por Pb, pero no son patognomónicas. Ver Figura 1.

Como toda patología compleja, la exposición crónica al Pb provoca una amplia gama de síntomas y signos²⁰³⁻²¹² que pueden ser confundidos con otras enfermedades y además la mayoría de las enfermedades tiene un origen multifactorial.

En los EUA el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) ha determinado que es razonable anticipar que el Pb y los compuestos de Pb sean cancerígenos (que causan o pueden causar cáncer) en los seres humanos²¹³.



Figura 1. Efecto iceberg en la toxicidad crónica por Pb

La exposición crónica al Pb en el mundo es una realidad inocultable²¹⁴⁻²¹⁶ y el Perú no es la excepción²¹⁷⁻²³³. Los países que forman parte de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), a la que el Perú aspira su ingreso, se han tomado esta problemática con intensa preocupación²³³⁻²³⁶. Esta exposición crónica se ha asociado consistentemente a un incremento de la mortalidad y años de vida perdidos por discapacidad debido a los efectos deletéreos del Pb a nivel multisistémico²³⁷⁻²⁵⁶.

Más allá de toda duda razonable, la evidencia científica nos demuestra que no existe un nivel seguro de Pb en sangre para los seres humanos y que este tiene un efecto tóxico acumulativo^{257,258}. No solo los niveles de concentración de Pb elevados en sangre afectan la salud humana. Hoy se sabe que niveles bajos de Pb en la sangre –antes presumiblemente seguros– también lo hacen, alterando no solamente la salud de la población adulta sino, en especial, la de los no natos que aun se encuentran en el vientre materno, los recién nacidos y población pediátrica en general, tanto en su crecimiento y desarrollo²⁵⁹⁻²⁶².

Las métricas recientes nos indican que el Pb representa una importante carga de morbimortalidad humana¹⁶⁰ con 21.7 millones de años de vidas perdidas por discapacidad debido a efectos a largo plazo en la salud, por enfermedades cardiovasculares, renales, déficits neurológicos e intelectuales, etc¹⁵⁹. Por ello, en la actualidad existen servicios de intervención temprana que buscan proteger a la población infantil expuesta al Pb desde etapas tempranas de la vida en su salud mental, biológica y sociolaboral futura²⁶³⁻²⁶⁶. Sin embargo, los que fueron niños en el pasado reciente ahora son víctimas adultas de la morbilidad por exposiciones al Pb heredadas²⁶⁷⁻²⁷².

La inobjetable importancia de la prevención primaria ante la exposición se refleja en que la exposición inicial a valores bajos de Pb

en sangre puede causar más daño en la población pediátrica que una exposición posterior de igual o mayor intensidad cuando el daño primario ya se ha producido²⁷³. Una idea de la magnitud de esto es que la disminución del CI asociada con un aumento de Pb en sangre de 2,4 a 10 µg/dl fue de 3,9 puntos. En comparación, los aumentos de Pb en sangre de 10 a 20 µg/dL y de 20 a 30 µg/dL se asociaron con disminuciones del CI de solo 1,9 y 1,1 puntos, respectivamente²⁷⁴. La exposición al Pb durante los dos primeros años de vida ha sido predictiva del desempeño de la función cognitiva durante la adolescencia temprana²⁷⁵⁻²⁷⁷

Pb: Rutas de exposición y bioabsorción

El Pb generalmente ingresa al cuerpo de varias maneras: a través de la ingestión (sistema digestivo)²⁷⁸, a través de la respiración (vías respiratorias)^{278,279} y en pequeñas cantidades a través de la piel en su forma inorgánica siendo mayor en los compuestos orgánicos del Pb como tetraetilo de Pb (vía dérmica)²⁷⁸. La calidad del aire afectada por la polución con material particulado que contiene Pb, los suelos, alimentos y el agua contaminados constituyen en la actualidad las fuentes a través de las cuales los seres humanos nos exponemos al Pb²⁸⁰⁻³¹⁵.

La absorción pulmonar del Pb es eficiente, particularmente si los diámetros de las partículas de Pb son $\leq 1 \mu\text{m}$, siendo absorbidos completamente por los alvéolos²⁸⁷.

Si se recibe por vía digestiva, la eficacia de la absorción del Pb depende de la ingesta de alimentos del individuo antes de la exposición, tanto cuantitativa como cualitativamente. Así, un adecuado estado de ingesta nutricional asociada a dietas ricas que contenga fósforo, hierro, zinc, riboflavina, vitamina C y E, disminuyen la absorción de Pb, mientras que el ayuno prolongado lo incrementa. Las deficiencias de oligoelementos minerales esenciales como el hierro, zinc y/o calcio se consideran una predisposición a

una mayor absorción de Pb^{288,289}. Esto se explica, por el hecho de que tanto el Pb como otros elementos, presentan mimetismo iónico, con especial énfasis en la competencia del Pb²⁺ con el Ca²⁺ y en menor medida con el Zn²⁺ y el Fe²⁺ por sus sitios de inserción (receptores y canales) y funciones esenciales²⁹⁰⁻²⁹³. Se ha descrito una interacción sinérgica entre el envenenamiento por Pb y la deficiencia de hierro lo que contribuye a la aparición de anemia, en especial en la población pediátrica y gestante²⁹⁰⁻²⁹³. También se ha observado que el zinc podría ser un oligoelemento importante en la modulación de la absorción intestinal de hierro y su movilización a los tejidos. Estudios en modelos de cultivo de células intestinales demuestran que el zinc induce la absorción de hierro y el transporte transcelular a través de la inducción de la expresión del transportador de hierro divalente (DMT1) y la expresión de ferroportina (FPN1), respectivamente^{294,295}.

Los adultos suelen absorber hasta el 20 % del Pb inorgánico ingerido después de una comida y hasta el 60-80 % con el estómago vacío, mientras que, los niños absorben alrededor del 50 % del Pb ingerido después de una comida y hasta el 100 % con el estómago vacío^{190,290}. Mientras tanto, la ingesta de agua es una fuente creciente de exposición infantil al Pb. Se estima que el consumo de agua contribuye, en promedio, entre el 10 % y el 20 % de la ingesta total de Pb de un niño, y para los bebés alimentados con fórmula, entre el 40 % y el 60 % de su exposición al Pb^{190,290}.

La absorción gastrointestinal de Pb se relaciona con la edad y es sustancialmente mayor en niños que en adultos²⁹⁶⁻²⁹⁸. Ocurre principalmente en el duodeno^{299,300}, aunque se ha sugerido una vía independiente a receptor DMT1 para mediar la absorción de Pb a lo largo de todo el intestino delgado. La absorción ileal de Pb parece sustancial, debido a la residencia mucho más prolongada de la ingesta en el intestino delgado distal³⁰¹. En infantes de 0 a 2 años la principal ruta de

exposición al Pb son la ingesta de polvo a través de la pica y el consumo de agua contaminada. Conforme los niños van creciendo la ingesta de polvo y otros materiales de naturaleza no alimentaria con contenido de Pb va reduciéndose progresivamente³⁰².

Se ha demostrado que el consumo de frutas, hortalizas y otros vegetales es el primer paso de la exposición del hombre a los metales pesados, entre ellos el Pb³⁰³. En huertos urbanos y áreas de suelos contaminados, el consumo de estos³⁰⁴⁻³⁰⁷ cultivados en áreas contaminadas produce una carga corporal diaria sobre todo en infantes y gestantes significativa³⁰⁸ superando el aporte de Pb por agua potable³⁰⁹. Los cereales y sus productos también juegan un rol de importancia en la exposición al Pb a través de la dieta, mientras que el polvo y la tierra son fuentes no dietéticas importantes en los infantes de 0 a 2 años^{310,311}. El consumo de pescado y mariscos también se ha descrito como un posible factor de riesgo de ingesta de Pb bioacumulado³¹²⁻³¹⁵.

Los niveles actuales de ingesta semanal tolerable provisional de Pb de 25 µg/kg de peso corporal por semana han quedado fuera de vigencia, esto en virtud a que no hay evidencia de un umbral de seguridad para los efectos críticos inducidos por el Pb especialmente los neurocognitivos³¹⁶. Sin embargo, aunque ninguna cantidad de exposición al Pb en la actualidad no se considera "segura" no es posible eliminar o evitar por completo la exposición al Pb por su presencia ubicua en la naturaleza que compromete las cadenas tróficas en los suministros de alimentos, por lo que siempre se necesita un punto de referencia para identificar cuándo la exposición al Pb de los alimentos contribuye significativamente a las concentraciones en la sangre^{317,318}.

A principios de la década de 1990, la ingesta diaria total tolerable provisional de Pb de la FDA – calculada utilizando el valor supeuestamente seguro de > 10 µg/dL de Pb en

sangre eran de 6 µg/día para niños pequeños y de 25 µg/día para mujeres embarazadas o lactantes³¹⁹. Hoy en día, con la evolución en el tiempo del principio de protección y el "In du bio pro salute"^{320,321} referidos a los efectos del Pb sobre la salud humana, la FDA ha actualizado sus niveles de referencia provisional para el Pb en los alimentos a 2.2 µg/día para niños y 8.8 µg/día para mujeres en edad fértil³²², lo que corresponden a un nivel de Pb en sangre de 0.35 µg/dL y a una reducción de menos de un punto del CI^{324,325}.

Pb: Toxicocinética y mecanismos de acción

El Pb biodisponible o bioaccesible^{296,297} que ingresa como una dosis absorbida efectiva al cuerpo se distribuye temporalmente en los glóbulos rojos en un 95-99% -con una vida media de 28 a 36 días-, el 5 a 1 % restante circula unido a proteínas en el suero como la albúmina sérica u otras proteínas (transferrina, Y-globulinas, metaloproteínas) o como complejos con ligandos de bajo peso molecular, como aminoácidos y ácidos carboxílicos, y como Pb²⁺ iónico libre¹⁹⁰. Cuanto mayor es la dosis absorbida efectiva de Pb, mayor será el porcentaje liberado en el plasma³²⁷⁻³²⁹. Se ha informado que la vida media del Pb en la sangre de los niños podría ser mucho más prolongada que la de los adultos, alrededor de 10 meses³³⁰.

El Pb en sangre permite medir la exposición a corto plazo a fuentes exógenas actuales y también refleja el equilibrio dinámico entre el compartimiento sanguíneo y la liberación de Pb endógeno de los huesos (compartimiento óseo/tejidos mineralizados) y otros tejidos blandos (compartimiento de tejidos blandos)^{317,331-333}. El Pb en la sangre representa solo el 2% de la carga corporal total, a menos que haya una exposición aguda, pero es un componente rápidamente intercambiable³³⁴.

El tejido óseo -incluido los dientes- actúa como el principal depósito del Pb efectivamente absorbido con un aproximado de entre 90 a 95 % de la carga total de Pb

del cuerpo en el adulto²⁹⁸. En los infantes esta proporción es del 70 - 73 %^{196,327,335}. La remodelación ósea, en especial durante el crecimiento continuo de los infantes pequeños y durante el embarazo aumenta el paso de Pb a la sangre. Esto contribuye a un estado en el que el Pb almacenado en los huesos se libera continuamente al compartimiento sanguíneo, un proceso que se ha descrito como "fuente de contaminación endógena"³³⁶⁻³⁴⁰. Esta puede ser responsable de que se produzca toxicidad aun en ausencia de una exposición actual significativa de Pb²⁹⁸. De hecho, se postula que, entre los adultos mayores, la exposición al Pb a partir de la liberación de reservas óseas endógenas puede continuar durante décadas después de que se hayan mitigado las fuentes de exposición exógena³⁴¹⁻³⁴⁴.

La vida media del Pb en el compartimiento de tejidos blandos es de aproximadamente de 40 días³³² mientras que en el compartimiento mineralizado constituido por los huesos trabeculares y corticales es de aproximadamente 5 años y 2 a 3 décadas (20 a 30 años) respectivamente³⁴⁵⁻³⁴⁷. La transferencia de Pb del hueso cortical a la sangre es habitualmente estable y bastante lenta en condiciones fisiológicas no estresantes³⁴⁸. Los tejidos mineralizados son de hecho una fuente persistente de liberación de Pb a la sangre^{349,350} existiendo un equilibrio entre el Pb óseo y el sanguíneo. Hasta el 70 % del Pb en la sangre puede derivar de los huesos. La liberación del Pb en el hueso no solo se incrementa durante el embarazo y la lactancia, sino también durante el estrés fisiológico, la tercera edad/envejecimiento, menopausia, procesos de osteoporosis y reparación ósea por traumatismos, enfermedad renal, carencia de calcio, la inmovilización y el hipertiroidismo^{327,351-363}.

El riñón es la vía principal de eliminación de Pb a través de la orina (65 a 75 %) seguida por la vía biliar-fecal (25 a 30 %)^{298,335}. Las rutas menores de excreción incluyen el sudor, la saliva, el cabello, las uñas, la leche materna y el líquido seminal²⁹⁸. El Pb no excretado se deposita en los huesos o en su defecto

en los tejidos blandos, distribuyéndose en el hígado, seguido de los pulmones, riñones y cerebro^{335,361-369}.

Los compuestos orgánicos de Pb, estos se metabolizan activamente en el hígado mediante la desalquilación oxidativa de las enzimas P-450³²⁷ pasando a formas inorgánicas. Las formas inorgánicas de Pb actúa en el cuerpo como un elemento redox no activo³⁷⁰ causando estrés oxidativo liberado especies reactivas del oxígeno³⁷¹⁻³⁷⁴, esto es muy importante puesto que, a diferencia de otros elementos como el hierro y el cobre, el Pb no puede variar su valencia Pb²⁺ intracorporalmente por lo que no genera ROS de forma directa, sino por mecanismos indirectos, como la inducción hacia un desequilibrio del estado prooxidante / antioxidante, alteración de la permeabilidad de la membrana mitocondrial³⁷⁵⁻³⁷⁸, inhibición de la capacidad de las enzimas antioxidantes, inducción de la apertura patológica del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial provocando a la apoptosis³⁷⁹⁻³⁸³. El Pb, genera daño de la membrana celular por peroxidación lipídica^{384,385}, lo que conduce a la formación de muchos metabolitos tóxicos, incluido el malondialdehído (MDA)³⁸⁶ y agotamiento del glutatión³⁸⁷, reducción de la fosfatidilcolina, aumento del ácido araquidónico, inducción en la generación de superóxido al unirse a la oxihemoglobina, incremento del ácido δ-aminolevulínico (ALA) en sangre lo que desencadena autooxidación, así como, inhibición de la superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) por afinidad del Pb a los grupos sulfidrilos o selenocisteína de estas enzimas^{370,388-390}. El Pb, actúa aun a concentraciones bajas sobre diversas enzimas antioxidantes y que contienen tioles y O₂, permitiendo su sustitución por diversos cationes divalentes esenciales como Ca²⁺ y Zn²⁺^{391,392}, así como, aquellas que sintetizan el grupo hemo³⁹³.

En el tejido nervioso el Pb²⁺ se une a los mismos sitios de unión del Ca²⁺ y entra en la célula a través de los canales de Ca²⁺ para imitar, sustituir o competir con Ca²⁺ por: a)

interferencia directa con los sistemas de transporte o sitios de almacenamiento de Ca²⁺; b) alteración indirecta de la homeostasis del Ca²⁺ en la funcionalidad de las células, incluida la elevación del Ca²⁺ libre citosólico intracelular/vía de señalización de Ca²⁺/calmodulina, c) competencia por los sitios de unión de Ca²⁺ y los mecanismos efectores de Ca²⁺ d) activación de la calcineurina/vía de señalización de Ca²⁺/calmodulina, la Calmodulina es fosforilada por la creatininfosfoquinasa (CPK) estimulada por Pb²⁺ a bajas concentraciones reduciendo la reserva de calmodulina activa en el citosol y su interacción con otras proteínas como la neurogranina y la neuromodulina, modificación epigenética, inhibición del receptor de ácido N-metil-Daspártico y aumento de la producción de ácido quinolínico³⁹⁴⁻⁴⁰³.

El Pb afecta la hemoproteína citocromo P450 densamente situadas en el tejido hepático. El potencial del Pb para modular la actividad de los citocromos P450 ya ha sido descrito⁴⁰⁴⁻⁴¹¹. En el ovario se describe alteración de la función del citocromo P450 aromatasa y del receptor estrogénico β las cuales juegan un rol relevante en la producción de estradiol y los efectos autocrinos en el ovario⁴⁰⁸. la P450 aromatasa es importante para la maduración folicular, la ovogénesis, la ovulación y las funciones lúteas normales en las mujeres⁴⁰⁸. El Pb también podría modificar transcripcional y trasduccionalmente la expresión del citocromo P450 1A1⁴¹²⁻⁴¹⁶. Se ha observado que el Pb inhibe la endocitosis de transferrina y el transporte de hierro a través de la membrana celular y una posible interferencia en el metabolismo del hierro⁴¹⁷.

Se ha propuesto que el Pb actúa como un promotor de la carcinogénesis, inhibiendo la síntesis y reparación del ADN, los mecanismos compensatorios al daño oxidativo y la interacción con proteínas de unión al ADN y proteínas supresoras de tumores, modificaciones epigenéticas de metilación y acetilación⁴¹⁸⁻⁴²⁰. El Pb, también altera la

regulación epigenética en la metilación de la cromatina celular y produce aberraciones en la cromatina⁴²¹⁻⁴²⁶. Existe una duda razonable de que la exposición prenatal y post natal en los primeros años de la vida inducen marcas epigenéticas duraderas que alterarían el curso de vida futuro de la población por afectación potencialmente a la salud futura. Madres con niveles elevados de Pb en la sangre tenían hijos y nietos con patrones de metilación epigenéticos en el ADN específicos de la exposición al Pb⁴²⁵⁻⁴²⁸. El Pb también puede inducir a aplasia medular por un efecto hemo y mielotóxico⁴²⁹⁻⁴³¹. El Instituto Nacional del Cáncer (NIH) señala que estar expuesto a metales pesados, como el Pb incrementa el riesgo de neoplasias mieloproliferativas⁴³².

Existen estudios que indican que la exposición ocupacional paterna y materna a metales entre ellos el Pb está asociada con la leucemia mieloide aguda infantil⁴³²⁻⁴³⁶ y que la residencia materna cerca

de una fundición de metales durante el embarazo está asociada con cáncer infantil en su descendencia^{437,438}. También se asociado al Pb de forma no concluyente con cáncer al cerebro, riñón, pulmón y estómago⁴³⁹⁻⁴⁶⁶. Ver Figura 2

Pb: Efectos en los sistemas corporales

Binomio madre - niño

La carga materna de Pb es un problema de salud grave para la madre, el feto y el recién nacido⁴⁶⁷⁻⁴⁷¹. De acuerdo con lo informado por la UNICEF “alrededor de 1 de cada 3 niños y hasta aproximadamente 800 millones en todo el mundo tienen niveles de Pb en la sangre iguales o superiores a 5 microgramos por decilitro ($\mu\text{g}/\text{dL}$)”⁴⁷².

El Pb atraviesa la placenta, probablemente a través de difusión pasiva y transporte activo, acumulándose en el feto^{473,474}. Niveles extremadamente bajos de Pb en sangre afectan el CI,

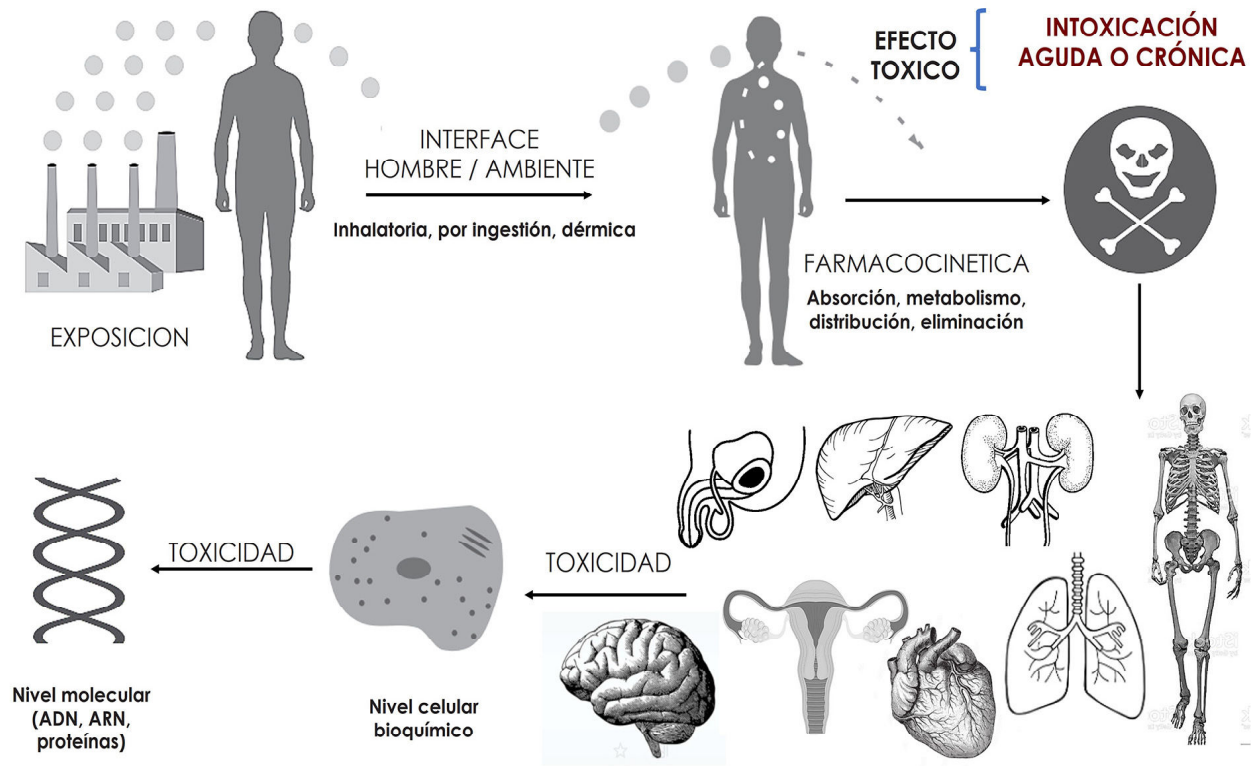


Figura 2. Efecto en la toxicidad crónica por Pb.

la capacidad de prestar atención, la deserción escolar, el rendimiento académico, las habilidades de socialización etc⁴⁷⁵⁻⁴⁸¹. La prevención de la exposición fetal y posnatal al Pb requiere que el sistema de salud exija la identificación y el control de las fuentes de exposición ambiental y ocupacional al Pb para las mujeres embarazadas, lactantes y población pediátrica^{482,483}.

El Pb puede generar estrés oxidativo e hipertensión arterial durante el embarazo, esto puede llevar a la preeclampsia⁴⁸⁴ en la gestación, abortos espontáneos, prematuridad⁴⁸⁵ bajo peso al nacer⁴⁸⁶, alteración en el desarrollo pulmonar, etc⁴⁸⁷⁻⁴⁹². Durante el embarazo y la lactancia se moviliza más Pb de las reservas óseas^{493,494}.

El Pb, aunque presente en la leche materna no se concentra en ella, porque este elemento no se une ni se disuelve en la grasa; por lo tanto, los niveles de Pb son generalmente más altos en la sangre de la madre que en la leche⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷.

Teniendo en cuenta que la sangre fetal contiene aproximadamente el 80 % de la concentración de Pb en la sangre de la madre y esto se asocia a un elevado riesgo de aborto espontáneo, se recomienda que el BLL de la madre debería mantenerse por debajo de 5 µg/dL (0,24 µmol/L) desde el momento de la concepción a través del embarazo⁴⁹⁸. La suplementación con calcio durante el embarazo puede ser muy importante a fin de minimizar la liberación de Pb de los depósitos óseos y la subsiguiente exposición fetal al Pb⁴⁹⁸.

La concentración de Pb en sangre del cordón umbilical y el Pb óseo trabecular materno medidos luego del parto son señalados como factores de riesgo independientes para el desarrollo mental deficiente de los bebés evaluados a los 24 meses de edad⁴⁹⁹. Se han reportado alteraciones en la respuesta auditiva a los cinco años⁵⁰⁰⁻⁵⁰² y en la respuesta retiniana a los 10 años, así como, en la mielinización del sistema sensorial en una etapa temprana de la vida a concentraciones ba-

jas de Pb durante el final del embarazo⁵⁰³⁻⁵⁰⁵. La exposición fetal al Pb durante la gestación es crítica para el desarrollo intelectual posterior del niño, con efectos duraderos y posiblemente permanentes. Los efectos más intensos del Pb sobre el coeficiente intelectual ocurren con la detección de los primeros microgramos de Pb en sangre⁵⁰⁶. La exposición infantil al Pb causa problemas psicológicos de por vida estando asociados con alteraciones de la conducta incluso de naturaleza delictiva⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹. Se supone que la susceptibilidad a la toxicidad por Pb es mayor durante los dos primeros años de vida⁵¹⁰, pero estudios recientes sugieren que las BLL tomadas entre los 5 y los 7 años de edad están más fuertemente asociadas con el coeficiente intelectual⁵¹¹⁻⁵¹⁶.

La reabsorción ósea de Pb aumenta durante el embarazo, con la consiguiente liberación significativa de Pb de los huesos, lo que constituye una fuente endógena de exposición prenatal⁵¹⁷. Debido a sus propiedades fisicoquímicas similares, el Pb compite con el calcio por el depósito en el hueso, lo que aumenta el riesgo de un crecimiento fetal deficiente⁵¹⁸. Aun con un BLL materno por debajo de 1,0 µg/dL, la exposición prenatal al Pb se asoció con una disminución del peso al nacer, pequeños para la edad gestacional^{519,520} y parto prematuro^{521,522}.

Los niños menores de 6 años son los que tienen el mayor riesgo con respecto a otras poblaciones de sufrir los efectos adversos del Pb debido a su acelerada tasa de desarrollo⁵²³. Además, en los recién nacidos hasta los 2 años el riñón y el hígado siguen un proceso crítico de maduración y tienen una función de filtración glomerular altamente sensible al daño por Pb como otros tóxicos. Lo mismo ocurre con el hígado en sus capacidades metabólicas⁵²⁴.

Sistema nervioso

El Pb es un neurotóxico potente sin umbral de seguridad, observándose que la relación concentración-respuesta entre el Pb en san-

gre y la función cognitiva en niños pequeños no es lineal, lo que significa que la disminución del CI es significativamente mayor a niveles de Pb en sangre más bajos frente a los más altos⁵²⁵

El Pb es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y depositarse en el tejido cerebral^{525,526} induciendo estrés oxidativo y peroxidación lipídica⁵²⁷. El Pb afecta los sistemas colinérgicos, dopaminérgico y glutaminérgico, interviniendo así en el normal funcionamiento de la neurotransmisión⁵²⁸. La neurotoxicidad mediada por Pb obedece a diversos mecanismos de alteración homeostática entre ellos alteración de la barrera hematoencefálica asociado a daño vascular⁵²⁹, alteraciones en la transmisión sináptica – sinaptogénesis⁵³⁰⁻⁵³⁴, metabolismo energético cerebral con disfunción mitocondrial, disfunción de vías de señalización intracelular asociadas al calcio como la calmodulina⁵³⁵⁻⁵³⁹, alteración en las vías de neurotransmisión⁵⁴⁰⁻⁵⁴⁸, estrés oxidativo⁵⁴⁵ y apoptosis con excitotoxicidad⁵⁴⁸.

La capacidad del Pb para sustituir el calcio en la activación de la PCK puede provocar el deterioro de la formación y función microvascular del cerebro, mientras que los altos niveles de exposición al Pb pueden alterar el flujo sanguíneo y la barrera cerebral. La barrera hematoencefálica no está completamente desarrollada durante los primeros 36 meses de vida, lo que hace que los niños pequeños sean más susceptibles a los neurotóxicos como el Pb a dosis reducidas⁵⁴⁶. La exposición prenatal e infantil al Pb tiene un impacto significativo y persistente en la plasticidad y velocidad de procesamiento neuronal, el desarrollo y la reorganización cerebral asociada al detrimento de diversas funciones cognitivas, conductuales y motoras entre ellas la del lenguaje, la lectura, la atención, razonamiento no verbal, aritmética, aprendizaje espacial, seguimiento de instrucciones, memoria, integración sensorial etc⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹. Se ha observado que el Pb afecta la actividad de diversos circuitos-sinápticos en la corteza cerebral, como los

descritos en la en la corteza frontal izquierda, adyacente al área de Broca, y la circunvolución temporal media izquierda, incluida el área de Wernicke, corteza parietal incluido el precúneo y el cíngulo posterior, el hipocampo, haciéndose evidentes desde la infancia⁵⁵⁰⁻⁵⁵².

Déficits neurológicos asociados a disfunción motora fina y gruesa en los niños, incluida la marcha, el equilibrio postural, el control de los brazos y la locomoción, se han relacionado con la exposición al Pb no ocupacional o ambiental. Estos se extienden a la adolescencia y la edad adulta⁵⁵³. Una característica sorprendente en infantes con niveles de Pb en sangre < 10 µg/dL es la pendiente de la curva de Pb/CI en sangre. Candfiel et al indicaron que “las concentraciones de Pb en la sangre, incluso aquellas por debajo de 10 µg por decilitro, están inversamente asociadas con los puntajes de CI de los niños a los tres y cinco años, y las disminuciones asociadas en el CI son mayores en estas concentraciones que en concentraciones más altas”⁵⁵¹. En el Pb la curva de dosis-respuesta se observa como lineal desde una dosis cercana al cero hasta un determinado intervalo de dosis. Esto significa que no hay un umbral seguro y que hasta las dosis pequeñas representan un riesgo. Por encima de ese intervalo de dosis, el riesgo puede incrementarse a una tasa superior a la lineal^{554,555}.

La relación dosis-efecto de la toxicidad del Pb en el cerebro humano parece estar asociada con una exposición de bajo nivel en un patrón bifásico. En concentraciones bajas de Pb en sangre, parece que hay una supresión del sistema glutamatérgico que no se observa en concentraciones altas pero que reaparece en concentraciones muy altas siguiendo un patrón de U invertida⁵²⁸. Una concentración media más alta de Pb en sangre infantil está relacionada con reducciones específicas en el volumen de materia gris adulta, especialmente en la corteza cingulada anterior, lo que puede afectar la regulación del estado de ánimo⁵⁵⁶.

El Pb produce una activación excesiva de la proteinquinasa C (PKC) la cual puede interrumpir la regulación cortical prefrontal del comportamiento y el pensamiento, lo que posiblemente contribuya a los signos de disfunción cortical prefrontal, como la distracción, el deterioro del juicio y el trastorno del pensamiento⁵⁵⁷.

El Pb afecta los niveles y el metabolismo de la serotonina y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPS), lo que puede conducir a una disfunción permanente del eje HPS⁵⁵⁸. La exposición pre y post natal al Pb, aun por niveles inferiores a 10 µg/dL por periodos prolongados se ha correlacionado a futuro con comportamiento antisocial, esquizofrenia, depresión, trastorno de ansiedad, pánico y otros trastornos del comportamiento⁵⁵⁹⁻⁵⁶⁴. En personas expuestas crónicamente desde la infancia a valores por debajo de 10 µg/dL se ha observado mayor prevalencia de estados depresivos y demencia al llegar a la vida adulta al igual que en adultos expuestos laboralmente a dosis mayores⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁸. Así, la exposición al Pb en la infancia tiene efectos negativos duraderos en la salud mental y la personalidad en la edad adulta.

La exposición a Pb puede provocar microgliosis y astrogliosis al desencadenar una cascada de señalización y la producción de citoquinas proinflamatorias. Se ha descrito evidencia sugestiva de una asociación entre la exposición al Pb y tumores cerebrales^{569,570}. También se asociado con alteraciones neuroconductuales en adultos⁵⁷¹ y enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica, similares al Alzheimer y enfermedad de Parkinson⁵⁷²⁻⁵⁹⁰.

El síntoma más común en adultos es la neuropatía periférica con pie caído. La neuropatía periférica por envenenamiento agudo a altas concentraciones de Pb afecta típicamente la función motora expresada como debilidad de las extremidades superiores como extensores de la muñeca y los dedos para luego expandirse a otros músculos, en estos casos la afectación de la función sensorial

no suele observarse^{591,592}. En los casos de intoxicación crónica la neuropatía es frecuentemente sensorial y motora distal con desarrollo después de años de exposición. La intoxicación por Pb en humanos causa degeneración axonal, pero también puede causar neuropatía desmielinizante^{593,594}. La encefalopatía aguda, la expresión más grave del envenenamiento por Pb, ocurre en concentraciones sanguíneas superiores a 100 µg/dl en adultos y de 80 a 100 µg/dl en niños. Los primeros síntomas de la neurotoxicidad por Pb incluyen irritabilidad, dolores de cabeza y dificultades de concentración tanto en niños como en adultos.

Sistema cardiovascular

El Pb tiene un efecto hipertensinogénico⁵⁹⁵⁻⁶⁰⁰ y aterogénico⁶⁰¹. Existe una relación causal entre la exposición al Pb y la hipertensión arterial⁶⁰². Además, la exposición a concentraciones bajas de Pb aumenta la presión arterial y puede incrementar el riesgo de hipertensión tanto sistólica como diastólica^{603,604}.

El Pb también se asocia a enfermedad vascular general, coronaria y calcificación aortica^{605,606}. Se ha reportado que niveles de Pb en sangre por debajo de 5 µg/dL se asocia con hipertensión en la población general⁶⁰⁷. Se ha observado que la exposición acumulada crónica a concentraciones bajas de Pb se asocia con alteraciones de la conducción cardiaca futura en el miocardio ventricular, reflejado en la prolongación del intervalo QT^{608,609}. Los hombres con niveles elevados de Pb en la sangre y en los huesos tienen un mayor riesgo de padecer cardiopatía isquémica en el futuro⁶¹⁰.

Se ha descrito que el Pb a umbral de 5 µg por decilitro afecta los marcadores relacionados con el sistema cardiovascular en adultos estadounidenses jóvenes y de mediana edad⁶¹¹. La exposición acumulada al Pb, incluso a niveles bajos sostenidos por la población general, puede aumentar el riesgo de hipertensión⁶¹².

El endotelio es particularmente afectado por el Pb en su función vasoactiva por alteración de la señalización del óxido nítrico, estrés oxidativo, factores inflamatorios e incremento de la actividad simpática central por el Pb⁶¹³.

Sistema hematopoyético e inmunológico

Tanto la deficiencia de hierro como el envenenamiento por Pb son los principales factores causales responsables de la prevalencia de la anemia en la población vulnerable, especialmente en los niños⁶¹⁴⁻⁶¹⁶. Existe un fuerte efecto sinérgico del envenenamiento por Pb y la deficiencia de hierro que contribuyen a la aparición de anemia⁶¹⁷⁻⁶²¹.

Se ha reportado que proporcionar hierro en alimentos fortificados a niños expuestos al Pb puede reducir la intoxicación crónica por Pb⁶²²⁻⁶²⁴.

La descripción de anemia con punteado basófilo⁶²⁵ asociada a la exposición por Pb se conoce desde hace mucho tiempo. El Pb inhibe la biosíntesis del grupo prostético hemo y causa anemia⁶²⁶. Tres enzimas en la vía de biosíntesis del grupo hemo: las enzimas que catalizan el segundo, sexto y último paso, respectivamente, en la biosíntesis del hemo, es decir la deshidratasa del ácido aminolevulínico δ (ALAD), coporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa son afectadas⁶²⁷⁻⁶³¹ pero sus efectos sobre ALAD son los más profundos^{632,633}.

Cuando los niveles de Pb en sangre total superan los 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, la actividad de ALAD se inhibe en un 50 %. La inhibición de la actividad de ALAD produce un aumento de la excreción urinaria de ALA. La coproporfirina urinaria, la protoporfirina de zinc (ZPP) de los eritrocitos y la pirimidina 5'-nucleotidasa también se incrementan⁶³⁴. El Pb es hematotóxico y genera una inhibición en la síntesis de eritropoyetina⁶³⁵ con reducción de la eritropoyesis⁶³⁶, del tamaño globular generando anemia microcítica y reduce su longevidad con eriptosis por estrés oxidativo⁶³⁷.

El sistema inmunológico es otro de los objetivos más sensibles del Pb, afectando negativamente la regulación y función de las células inmunitarias^{638,639}. A bajas dosis el Pb afecta negativa y sutilmente la regulación y función de las células inmunitarias⁶⁴⁰. La exposición crónica por Pb puede generar condiciones proinflamatorias que se ha propuesto que están asociadas con lesiones celulares y estrés oxidativo⁶⁴¹.

La exposición al Pb provoca defectos en la función de los glóbulos blancos en general, alteraciones mitocondriales y lisosomales, así como, cambios en la proporción de la subpoblación de linfocitos y producción de interleucinas⁶⁴²⁻⁶⁴⁴. En población ocupacionalmente expuesta La exposición al Pb altera los marcadores inmunológicos como las citocinas circulantes y el recuento de leucocitos⁶⁴⁵.

Concentraciones sanguíneas de Pb bajas y ambientalmente relevantes dan como resultado un aumento de la fagocitosis de los eritrocitos y una disminución de la expresión de GTPasas inducibles por interferón-gamma, p65-GBP y p47-IRG, que son necesarias para el patógeno intracelular⁶⁴⁶. El Pb es un metal prooxidante y se sabe que causa inflamación y aumenta o disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e interferón- γ ^{647,648}. El Pb está implicado también en la regulación de la respuesta de IL-8⁶⁴⁹⁻⁶⁵², IL-1b y IL-6^{653,654}. El Pb también ejerce influencia sobre ciertas enzimas proinflamatorias como las ciclo y lipooxigenasas, las enzimas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) la haptoglobina, la ceruloplasmina, así como células linfocitarias T, B, NK, macrófagos, dendríticas y leucocitarias (neutrófilos, eosinófilos y basófilos). El Pb puede reducir los niveles de Ig A, IgM e Ig G, aumentando las concentraciones de IgE, histamina y endotelinas^{639,655}.

La exposición a Pb se asocia a enfermedades atópicas o trastornos inmunológicos

trastornos alérgicos⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁸.

En modelos animales se ha descrito que la exposición a Pb aumenta su acumulación en el bazo y causa necroptosis al aumentar la expresión de las moléculas proteicas ligadas a la inflamación conocidas como receptores de interacción proteica serina/treonina quinasa RIP1, RIP3 y la quinasa de linaje mixto MLKL, y disminuir la expresión de Caspasa²⁰².

Sistema genitourinario y reproductivo

Para el riñón en desarrollo, el período prenatal puede representar una ventana crítica de vulnerabilidad a las agresiones ambientales como la exposición al Pb que resultan en la pérdida permanente de nefronas⁶⁵⁹. El estrés oxidativo guarda una relación causa y efecto en la toxicidad renal inducida por Pb y otros metales pesados⁶⁶⁰⁻⁶⁶¹. Aminoaciduria, glucosuria⁶⁶², uricemia y fosfaturia en la toxicidad por Pb como marcador de disfunción del túbulo proximal ha sido descrita⁶⁶³. En modelos animales el Pb activa la vía de señalización de MAPK mediante la regulación positiva de la expresión de los genes de la vía MAPK para inducir la expresión de genes proapoptóticos y genes relacionados con la necroptosis⁶⁶⁴.

El Pb es un nefrotóxico tubular y glomerular establecido⁶⁶⁶⁻⁶⁷¹. La exposición al Pb fetal afecta la nefrogénesis la cual se completa en gran medida a las 36 semanas de gestación⁶⁷². La afección renal tanto en adultos como en infantes se asocia con la génesis temprana del envenenamiento por Pb^{673,674}. Las células, los túbulos proximales son más susceptibles al daño celular inducido por Pb seguido de apoptosis y alteraciones en las uniones estrechas intercelulares^{675,676}.

Se ha sugerido que el Pb²⁺ genera un incremento en la concentración de calcio mitocondrial y citosólico, a expensas del agotamiento de las reservas del del retículo endoplásmico actuando sobre el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato⁶⁷⁵.

Uno de los signos tempranos de disfunción renal en adultos y niños por la exposición persistente a niveles ambientales bajos del Pb consiste en una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG)^{678,679}. La hiperfiltración renal ya se había descrito en trabajadores de fundiciones de Pb con niveles de Pb en sangre mucho más altos^{679,680}. El mecanismo inicial bien puede depender de la producción inducida por Pb de especies reactivas de oxígeno que incrementan la expresión de ciclooxigenasa y tromboxano en la pared del músculo liso vascular, así como reducción de las prostaglandinas^{681,682}. La hiperfiltración también puede ser regulada por polimorfismos genéticos en la deshidratasa del ácido δ-aminolevulínico (alelo ALAD 2 o genotipo ALAD 1-2) y genes de óxido nítrico sintasa (alelo variante eNOS). Es muy probable que estos efectos renales sean aun adaptativos y reversibles^{683,684}.

La exposición al Pb a corto plazo, pero en concentraciones elevadas puede causar disfunción tubular proximal, incluida la disminución de la secreción de urato e hiperuricemia (gota saturnina), aminoaciduria y glucosuria renal⁶⁸⁵. Las dosis agudas como crónicas en población ocupacional se asocian con cambios en las medidas de función renal⁶⁸⁶ y es muy probable que esto sea igual en población no ocupacionalmente expuesta⁶⁸⁷⁻⁶⁸⁹.

La exposición al Pb ambiental de bajo nivel puede acelerar la insuficiencia renal progresiva en pacientes sin diabetes que tienen enfermedad renal crónica⁶⁷⁰. El deterioro renal hacia la insuficiencia renal crónica se ve influenciado incluso a niveles bajos de exposición al Pb. La exposición crónica al Pb a concentraciones variables por años puede provocar atrofia tubular progresiva y fibrosis intersticial, con insuficiencia renal, hipertensión y gota. La exposición crónica a niveles bajos puede causar insuficiencia renal e hipertensión independientemente de la enfermedad tubulointersticial. Los niños expuestos pueden desarrollar ne-

fropatía durante la edad adulta joven⁶⁷¹. Varios estudios epidemiológicos en población no expuesta ocupacionalmente mostraron una fuerte relación entre el nivel de Pb sanguíneo, daño renal temprano progresivo y una disminución de la función renal asociada con la edad⁶⁷²⁻⁶⁹².

En población ocupacionalmente expuesta la nefropatía porPb ha sido bien documentada como: daño tubular proximal, esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, y entre los síntomas: proteinuria, alteración del transporte de glucosa y aniones orgánicos, y disminución de la TFG. La nefropatía crónica, posterior al envenenamiento infantil porPb, ha sido reportada en Queensland, Australia⁶⁹³.

El Pb sufre filtración glomerular y reabsorción tubular neta en el túbulo contorneado proximal ingresando al medio interno celular con la toxicidad que ello conlleva⁶⁹⁴. La exposición a Pb también se asocia a un mayor riesgo de infertilidad femenina y masculina⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁷. La exposición al Pb en los lugares de trabajo es perjudicial para la función reproductiva masculina, con un recuento de espermatozoides más bajo y niveles más altos de prolactina⁶⁹⁸.

La exposición crónica al Pb se ha relacionado con alteración del estroma ovárico y testicular, túbulos seminíferos, y disminución del recuento, motilidad y viabilidad de los espermatozoides, y morfología aberrante de los espermatozoides^{699,700}

Sistema endocrino

El Pb es un disruptor endocrino^{701,702} y afecta a la mayoría de las glándulas endocrinas⁷⁰³. El Pb afecta los niveles de TSH y levotiroxina⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁶. También, puede provocar una disminución de la secreción de gonadotropinas en los adolescentes y un retraso del desarrollo puberal⁷⁰⁷⁻⁷¹⁰. Así mismo, se ha descrito reducción del cortisol sérico en los infantes asociados con la modulación inmunitaria e inflamación y alteración del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPS)⁷¹¹.

La vitamina D aumenta la absorción gastrointestinal de Pb, esta asociación puede ser una relación causal. Por lo tanto, la síntesis de vitamina D inducida por la luz solar puede ser una de las causas del aumento del Pb en la sangre durante el verano⁷¹². La deficiencia de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario y alto recambio óseo y resulta en pérdida ósea⁷¹³.

El Pb es capaz de reducir la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D⁷¹⁴⁻⁷¹⁹. La reducción de vitamina D (1,25(OH)2D) parece ser un efecto dependiente de la dosis del Pb en la sangre⁷¹⁶. La concentración de Pben sangre se correlaciona positivamente con la inducción de la proteína fijadora de vitamina D y negativamente con la 25(OH)D total y libre⁷²⁰⁻⁷²². El Pb también produce alteraciones del metabolismo del fosforo⁷²³⁻⁷²⁴.

Se ha observado que el Pb es hiperglucemiantes y diabetogénico incluso a concentraciones bajas⁷²⁵, con una mayor expresión de los genes gluconeogénicos PEPCK y glucosa-6-fosfatasa. También se ha observado que el Pb reduce la secreción de insulina estimulada por la glucosa, por la baja en el nivel de AMPc intracelular a través de la hiperactivación de Ca²⁺/calmodulina dependiente de 3',5'-nucleótido cíclico fosfodiesterasa 1C y disminuye la masa de células β pancreáticas funcionales regulando negativamente su proliferación a través de la proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina pAMPK-pRaptor.

El Pb²⁺ inhibe la producción de trifosfato de adenosina mitocondrial. El Pb²⁺ mimetiza el papel fisiológico de los iones de calcio, dentro de la célula β pancreática y, por lo tanto, se presenta como un xenobiótico diabetogénico.

En el contexto de la obesidad, la exposición al Pb es prodiabética, provocando hiperglucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa en ratas. Un factor que contribuye a los efectos metabólicos del Pb puede ser la estimulación directa de la expresión del gen gluconeogénico hepático⁷²⁶.

Sistema gastrointestinal - hepático

La exposición crónica a Pb está asociada con daños en el ADN⁷²⁷. Alteraciones en el metabolismo xenobiótico hepático, el metabolismo del colesterol, la proliferación de células hepáticas y la síntesis de ADN indicativas de hiperplasia hepática inducida por Pb han sido descritas. El Pb induce una reducción del sistema citocromo P450 a nivel hepático con incremento de las enzimas hepáticas de fase II⁷²⁸⁻⁷³². Alteraciones en el metabolismo de los lípidos y dislipidemia, entre ellos el colesterol, con un incremento de este, también han sido descritas. En el caso del colesterol se ha reportado un incremento inducido de la lanosterol 14 α -desmetilasa (CYP51)⁷³³⁻⁷³⁵.

El Pb induce a una mala regulación de la formación y depósito de grasa en el hígado y pueden ser una causa de enfermedad del hígado graso no alcohólico. La exposición a Pb²⁺ regula la lipogénesis hepática dependiente de la proteína de unión al elemento sensible a los carbohidratos (ChREBP). La presencia de iones Pb²⁺ dentro de los hepatocitos reduce los niveles de transcripción de la proteína sensora de calcio conocida como sorcina, un adaptador citosólico asociado de ChREBP⁷³⁶.

También se ha observado que una correlación entre los niveles de Pb en sangre y la alanina aminotransferasa sérica elevada (ALT)⁷³⁷. El hígado graso tiene una correlación positiva con los niveles séricos de Pb. Se ha observado que el Pb ejerce un efecto nocivo en la función endocrina de los islotes de Langerhans y son consistentes con la posibilidad de que la exposición al Pb degrade la función endocrina del páncreas⁷³⁸⁻⁷⁴¹. La exposición crónica puede provocar cambios funcionales y morfológicos irreversibles en el hígado y páncreas^{742,743}.

Aparato respiratorio

La exposición al Pb se asocia con una disminución de la función pulmonar, aumento de

la hiperreactividad bronquial, mayor riesgo de asma y enfermedad pulmonar obstructiva tanto en niños como en adultos⁷⁴⁴⁻⁷⁶⁴. Se ha reportado que el aumento de los niveles de Pb en sangre se asocia con menor volumen espiratorio forzado (FVE), capacidad vital reducida (VC) y la capacidad vital forzada (FVC)⁷⁶⁴. El Pb puede interrumpir el eje HPA en el embarazo contribuyendo a la predisposición de enfermedades respiratorias a través del paso transplacentario directo de hormonas maternas como el cortisol y/o al afectar indirectamente la función inmunitaria maternofetal^{765,766}. Los metales tóxicos, en particular la exposición al Pb, se han asociado con déficits de la función pulmonar en niños.

Sistema osteomuscular

Muchos elementos sean oligoelementos o xenobioticos tienen un impacto en la salud ósea a través de la incorporación a la matriz ósea, así como la regulación de los procesos formativos y de reabsorción celular, incluida la interacción con enzimas clave⁷⁶⁷. El sitio de mayor acumulación por Pb es tejido óseo. Más del 90 % de la carga de Pb corporal se almacena en los huesos como un depósito de dinámica lenta⁷⁶⁸ por lo que el Pb en los huesos tiene una vida media de unos 20 años⁷⁶⁹. Se conoce que en la fisiología y fisiopatología ósea existen elementos clasificados como buscadores de superficie ósea también llamados elementos Pu que por lo general, se concentran más en las superficies óseas en reabsorción y en reposo si mostrar una distribución difusa inicial en el volumen óseo⁷⁷⁰ y los buscadores de volumen óseo que se difunden en el volumen óseo y se colocan en todos los tipos de superficies óseas, con preferencia por las superficies en crecimiento. En este grupo se encuentra ubicado el calcio, el Pb y el estroncio y el magnesio^{770,771}. Su mecanismo de absorción debidos a sus características físicas y químicas similares puede verse como un intercambio iónico a nivel mineral. El intercambio de iones, en su mayoría cationes divalentes, incluidos Ca²⁺, Mg²⁺, Pb²⁺,

se produce dentro de la capa de hidratación, que rodea los cristales minerales óseos⁷⁷². El Ca^{2+} y el Pb^{2+} óseos están regulados por el equilibrio dinámico entre la formación ósea (osteoblastos) y la reabsorción ósea (osteoclastos). Esto está regulado por una interacción compleja entre hormonas caltrópicas como la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D y otros factores^{773,774}. En la medida en que el Pb puede alterar diversas vías metabólicas de naturaleza hormonal se considera que este elemento contribuye a la osteoporosis, especialmente en mujeres perimenopáusicas^{773,774}.

Los huesos pueden secuestrar y almacenar Pb, que posteriormente puede removilizarse durante la infancia o el embarazo, con propiedades neurotóxicas o teratogénicas, respectivamente⁷⁷⁵⁻⁷⁷⁶. El Pb es altamente citotóxico y afecta tanto a osteoblastos como osteoclastos⁷⁷². El efecto del Pb sobre las células óseas puede ser tanto indirecto como directo.

El Pb afecta indirectamente la hidroxilación de 1,25(OH)₂ D₃ en los riñones. Muestra una alta afinidad por los grupos tiol en los sitios activos de algunas enzimas. La intoxicación con Pb influye en el metabolismo mineral de Ca y P al inhibir la enzima renal 1- α -hidroxilasa, necesaria para la síntesis de 1,25(OH)₂ D₃. Esto da como resultado niveles bajos de Ca y P debido a la disminución de la absorción intestinal de estos minerales⁷⁷⁷. Los estudios en animales muestran que el Pb reduce directamente la densidad mineral ósea (DMO) y el ancho del hueso cortical, aumenta la susceptibilidad a las fracturas y perjudica la unión del hueso fracturado⁷⁷⁸. Además, el Pb provoca un desequilibrio en la remodelación ósea con un aumento de los procesos de formación y mineralización ósea se aceleran, lo que da como resultado la formación de huesos de mala calidad⁷⁷⁸. La exposición in vitro al Pb en osteoblastos daña la bioenergía celular, genera estrés redox caracterizados por sistemas celulares de defensa redox agotados a través de la reducción de la actividad de superóxido dismutasa y catalasa y niveles de glutatión

celular induciendo a estas células a la apoptosis⁷⁷⁹ a través de la activación de las reservas de Ca intracelular al reducir el nivel de proteína y la actividad enzimática de la fosfolipasa C específica de fosfatidilcolina (PC-PLC), que puede aumentar los niveles de Ca^{2+} y, por lo tanto, se puede inducir la vía de la señal apoptótica⁷⁸⁰. El Pb también restringe la actividad secretora de los osteoblastos al inhibir la señalización de Wnt/ β -catenina, una vía anabólica crítica para la formación de hueso osteoblástico⁷⁸¹. El Pb inhibe la síntesis de osteocalcina, que promueve la mineralización y la densidad ósea, y desempeña un papel como hormona derivada de los huesos que influye en el metabolismo energético. Además, se ha descubierto que influye en el nivel de fosfatasa alcalina (ALP), que es uno de los componentes de la matriz ósea orgánica⁷⁸². El Pb muestra una mayor afinidad por la osteocalcina que el calcio. La sustitución de Ca por Pb, ya sea en el complejo con osteocalcina o en hidroxiapatita, mejora la tasa de unión de la proteína al cristal⁷⁸³. El Pb causa retraso en el crecimiento del esqueleto en los niños, retraso en la curación de las fracturas y contribuye a la osteoporosis, así mismo se correlacionaron negativamente con la altura, peso, perímetro cefálico y torácico, así como, positivamente con los biomarcadores de resorción ósea⁷⁸⁴. La concentración de Pb en los tejidos cambia durante la vida. Los niveles de Pb óseo en adultos aumentan con la edad hasta diez veces, especialmente en las tibias⁷⁸⁵. En los adultos, el 90-95% del Pb se almacena en los huesos esponjosos y corticales, con un nivel más alto en el hueso cortical mientras que en los niños se sugiere que la mayor parte del Pb (70-95%) se acumula en el hueso trabecular debido a su alta tasa de recambio⁷⁸⁶. Se encuentran niveles más altos de Pb en los huesos en pacientes fumadores que en no fumadores^{787,788}. El consumo de pescados y mariscos parece ser un factor que incrementa los niveles de Pb en el hueso esponjoso de la cabeza femoral⁷⁸⁹⁻⁷⁹¹. Los niveles de Pb en hueso también se asocian con una mayor acumulación en el tiempo

de ácido úrico en hombres de mediana edad y ancianos lo que puede aumentar la prevalencia de crisis gotosas e hiperuricemia^{792,793}.

Biomonitoreo y biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad

El Pb es un veneno acumulativo y enzimático, perturba múltiples funciones corporales esenciales, produciendo una amplia gama de síntomas y signos en el cerebro, riñones, huesos, etc⁷⁹⁴.

El biomonitoreo suele ser considerado para detectar y dar seguimiento a la exposición o al efecto producido. Para ello se utilizan bioindicadores/biomarcadores que describen la interacción de la exposición entre el ambiente externo con el ser humano y su medio interno, dosis interna por compartimientos en sistemas homeostáticos corporales diana, en especial vías enzimáticas y de señalización celular objetivo o diana que son susceptibles de medirse en su grado de afectación (efecto) y susceptibilidad (individual y poblacional)^{795,796}. En la medida que permite seguir un continuo de eventos a través de la historia clínica realizada durante el acto médico, que van desde la exposición sin enfermedad hasta el desarrollo de esta, en medicina el biomonitoreo se refieren a las medidas utilizadas como estándares de oro para el diagnóstico y/o evaluación de riesgos en el campo de la salud humana ambiental y/o ocupacional⁷⁹⁷.

Los biomarcadores de dosis objetivo (p. ej., ADN y aductos de proteínas) se justifican a criterio del médico tratante, pero estos biomarcadores, deben ser interpretados en el marco de una historia clínica toxicológica completa realizada por un experto para extrapolar su valor desde una herramienta principalmente de investigación a una de utilidad en la atención clínica rutinaria de personas expuestas y afectadas⁷⁹⁷.

El vínculo entre la exposición al Pb y los efectos sobre la salud generalmente se estudia

en términos de una medida de la carga de Pb en el cuerpo, como la concentración de Pb en la sangre.

Ningún biomarcador usado para medir exposición, efecto o susceptibilidad es 100% infalible y su interpretación clínica -reitero, siempre a través del acto médico-, siempre está sujeta a factores confusores cuyo valor solo puede ser ponderado a través de una correcta confección de una historia clínica toxicológica reflejo de la relación médico - paciente. La intensidad de los biomarcadores guarda relación con las dosis de exposición (concentración del Pb en una matriz ambiental), la dosis absorbida (cantidad presente de Pb en el cuerpo en un determinado momento durante la exposición o después de ella) y la dosis diana (cantidad de Pb afectado a una o más moléculas críticas), que a su vez dependen de factores propios de la exposición como son su concentración, duración la vía de ingreso, así como, de factores propios del huésped expuesto al Pb elemental, inorgánico u orgánico. Dependiendo de ello se pueden producir diversos efectos en órganos, aparatos y sistemas del cuerpo humano. La determinación de los niveles de Pb en sangre completa anticoagulada sigue siendo la regla de oro y método más usado, así como, adecuado para detectar y monitorear la exposición, dosis absorbida circulante en el compartimiento vascular y toxicidad asintomática o sintomática reciente por Pb, sin embargo, no refleja la carga corporal total a lo largo del tiempo⁷⁹⁸⁻⁸⁰⁰.

La ferroquelatasa cataliza la inserción ferrosa en la protoporfirina IX para formar el grupo prostético heme. El Pb altera esta función incrementando los niveles de protoporfirina y de protoporfirina de zinc. Para que esto ocurra los niveles de Pb en la sangre deben alcanzar 30 µg/dL o más en adultos y 15 µg/dL en niños. La molécula de zinc protoporfirina es útil para la detección temprana de la toxicidad por Pb a valores por encima de estos niveles. Mientras que la deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico - una enzima octámera que contiene zinc-, sir-

ve como un biomarcador de estrés oxidativo por exposición al Pb a nivel hematopoyético⁸⁰¹. El Pb desplaza al zinc del sitio activo de la ALAD, la cual cataliza la condensación de dos moléculas de ácido 5-aminolevulínico (ALA) en una molécula de mono porfobilinógeno (PBG). Un aumento en la excreción urinaria de ALA, el sustrato que se acumula como resultado de la disminución de la ALAD, se ha utilizado como biomarcador de toxicidad por Pb⁸⁰². Sin embargo, solo se detecta cuando los niveles de Pb en la sangre superan los 35 µg/dl en adultos y los 25 a 75 µg/dl en niños⁸⁰³⁻⁸⁰⁵. La acumulación de ALA por la inactivación de la ALAD tiene un efecto neuropatogénico poco entendido, aunque se ha propuesto su acción agonista del receptor del ácido γ-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso⁸⁰⁶⁻⁸⁰⁷. La coproporfirinuria, se encuentra descrita en las intoxicaciones por Pb debido a la presencia de porfirinas, metabolitos intermedios de la formación del hemo. El Pb también afecta la dinámica de la enzima pirimidina 5'-nucleotidasa, alterando la hematopoyesis con maduración anómala de los glóbulos rojos asociada a anemia, punteado basófilo y la hemólisis de los glóbulos rojos inmaduros. Sin embargo, la anemia microcítica o normocítica-hipocrómica acompañada de punteado basófilo solo ocurre en los casos en que los niveles de Pb en la sangre son de 50 µg/dL en adultos y 25– 40 µg/dL o más en niños⁸⁰⁸. Los C y N-telopéptidos reticulados en orina de colágeno tipo I, derivados de la degradación del colágeno óseo, se consideran un marcador sensible y específico de la resorción ósea asociada al Pb⁸⁰⁹. También se han reportado la fosfatasa alcalina específica del hueso, péptido C de procolágeno tipo 1, osteocalcina, y calcio urinario⁷⁹⁷. El Pb a través de fluorescencia de rayos X-k se ha utilizado ampliamente en estudios epidemiológicos como una técnica mínimamente invasiva para la medición sustituta de Pb en sangre por exposición crónica al Pb⁸¹⁰. El Pb óseo aumenta con la edad⁸¹¹ y ello se asocia con efectos adversos para la salud en la función cognitiva y cardiovascular del adulto⁸¹²⁻⁸¹⁵. Se repor-

ta una asociación significativa entre el Pb en sangre y el Pb en los huesos⁸¹⁶⁻⁸²¹. Si bien existe una liberación endógena significativa de Pb de los huesos a la sangre en la población de edad avanzada, las asociaciones entre las concentraciones de Pb en la tibia y la rótula y el Pb en la sangre no son lineales⁸⁰⁹. La utilización de la fluorescencia de rayos X-k para medir el Pb óseo con fines clínicos es aún limitada en la actualidad en relación con la evidencia que proporciona la medición de Pb en sangre. Las radiografías de huesos largos pueden mostrar "líneas de Pb de mayor densidad" en la placa de crecimiento de la metáfisis del hueso, no es un procedimiento de rutina para identificar el envenenamiento por Pb, sino un hallazgo radiológico de exposición crónica⁸²². Las poblaciones con contenidos elevados de Pb en hueso pueden llegar a presentar niveles de Pb en sangre engañosamente bajos. En cuanto al Pb urinario, Markowitz et al., indican que en las personas expuestas sometidas a una prueba de excreción estimulada o reto por quelación que están o ha estado expuestas, los niveles elevados de Pb en orina, resultantes de esas pruebas de reto presentan una correlación mayor con los niveles sanguíneos y del tejido óseo hueso, reflejado la carga corporal total por exposiciones con dosis absorbidas a largo plazo^{823,824}.

La exposición crónica a Pb es nefrotóxica. Los puntos finales que demuestran daño renal incluyen varias medidas de disfunción glomerular y tubular. Alteración de la tasa de filtración glomerular / aclaramiento de creatinina, alteración de la cistatina sérica^{825,826}, la microalbuminuria, presencia de α y β microglobulinas, proteínas fijadoras del retinol.

La enzimuria tubular renal inducida por Pb se evalúa más comúnmente a partir de mediciones de N-acetil-D-glucosaminidasa (NAG) en orina. Eliminación alterada para aniones orgánicos (p. ej., p-aminohipurato, urato) así como para la glucosa se pueden detectar. El patrón general de dosis-efecto sugiere una gravedad creciente de la nefrotoxicidad asociada con el aumento del

Pb en sangre, con efectos sobre la filtración glomerular evidentes en PbBs $<10 \mu\text{g}/\text{dL}$, enzimuria y proteinuria que se vuelven evidentes $>10 \mu\text{g}/\text{dL}$, y déficits severos en la función y cambios patológicos que ocurren a niveles de Pb en sangre de $>50 \mu\text{g}/\text{dL}$ ⁸²⁷⁻⁸³⁷.

El uso de cabello y uñas en el caso de intoxicación crónica por Pb tiene limitaciones en tanto que los valores estandarizados para diversas poblaciones no existen o no se han validado por lo que deben usarse con precaución⁸³⁸. Se ha descrito que las uñas del pie adulto en promedio (uña entera) puede reflejar hasta 10 meses de exposición a algunos elementos traza como el Pb⁸³⁹. En el caso del Pb estas matrices (pelo y uñas) pueden mostrar sesgos de espectro por excesiva variabilidad y su investigación como biomarcadores para poblaciones ocupacional y ocupacionalmente expuestas aún no ha demostrado que superen la medición de Pb en sangre como biomarcadores de exposición confiables para el Pb⁸⁴⁰⁻⁸⁵³. Resaltar que Tuthill et al⁸⁵⁴ encontró que los niveles de Pb en el cabello se correlacionaron positivamente con el comportamiento de déficit de atención de los niños en la escuela y Gerhardsson et al⁸⁵⁴, relacionó las concentraciones de Pb halladas en cabello con el Pb hepático y renal en trabajadores de fundición fallecidos. Existen vías moleculares y redes génicas afectadas por Pb. Se han evidenciado genes de susceptibilidad que inducen la susceptibilidad a la toxicidad mediada por Pb⁸⁵⁶⁻⁸⁸³.

Conclusiones

1. El Pb es un xenobiótico cuya exposición en población no ocupacionalmente expuesta es frecuente y por lo general crónica, constituyendo un serio problema de salud pública que se expresan en mortalidad y comorbilidades a largo plazo engañosamente mimetizadas con otras patologías.

2. El ser humano en su devenir histórico de desarrollo y progreso se ha envenenado y continúa envenenándose con Pb, sien-

do las poblaciones pediátricas las más afectadas.

3. No existe un nivel seguro de Pb expresado como dosis interna en el ser humano. Una sola medición o mediciones excesivamente espaciadas en el tiempo de Pb en la sangre durante la infancia y la gestación no reflejan con precisión la magnitud de la exposición y el riesgo de daño futuro a la salud.

4. En zonas de poblaciones no ocupacionalmente expuestas con elevado riesgo de exposición a Pb (natural y/o antropogénico), los sistemas de salud deberían estar obligado a mantener unidades funcionales de atención con paquetes de servicios que garanticen el biomonitoreo adecuado de Pb en calidad, frecuencia y tiempo a fin de realizar prevención primaria temprana y una adecuada gestión de riesgos.

5. El plomo actúa como un potente disruptor endocrino reflejando sus principales efectos tóxicos en la afectación del sistema nervioso central, sistema hematopoyético e inmunológico sistema gastrointestinal - hepático, sistema osteomuscular, sistema cardiovascular, así como, el sistema genitourinario y reproductivo.

6. El plomo seguirá usándose durante este siglo. Este metal será para 2050 lo que hoy es el mercurio: muy regulado, residual y altamente controlado, pero aún presente en ciertas tecnologías específicas.

Bibliografía

1. Registro estatal de emisiones y fuentes contaminantes. Pb (y compuestos). Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Gobierno de España. Pagina web. Accedido el 18-02-23 en: <https://prtr-es.es/pb-plomo-y-compuestos,15610,11,2007.html>
2. Augusto V. Ramírez. El cuadro clínico de la intoxicación ocupacional por plomo. An Fac Med. 2005; 66(1): 57-70
3. Caito S, Aschner M. Developmental Neurotoxicity of Lead. Adv Neurobiol. 2017;18:3-12. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_1.

4. María Ludivina Robles-Osorio & Ernesto Sabbath. Breve historia de la intoxicación por plomo: de la cultura egipcia al renacimiento. *Rev Invest Clín.* 2014; 66(1): 88-91
5. Plinio Segundo, Cayo. *Historia Naturalis de Plinio el Viejo. XIV Liber 21.* translation of Pliny the Elder, *Natural History*, by H.Rackham and W.H.S.Jones. Publication date:1983. Publisher : W. Heinemann.1938. London, UK. Página web. Accesado el 02-09-25 en: <https://archive.org/details/naturalhistory04plinuoft/page/264/mode/2up?view=theater>
6. Laurence Knight. La atracción fatal del plomo. BBC. 2014. Página web. Accesado el 28-06-22 en: https://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/10/141016_los_peligros_del_plomo_finde_bd
7. Antonio Aballano. Suplemento al Diccionario de Medicina y Cirugía. Tomo III, Pag 1235. Imprenta de Brugada. Madrid.1823. Página web. Accesado el 28-06-22 en: https://books.google.com.pe/books?id=PxDn49TD4aw-C&pg=PA1235&dq=el+plomo+y+sabor+dulce+y+vino&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjw1P_y0dr4AhWfCbKGHcenA6kQ6AF6BAGFEAl#v=onepage&q=el%20plomo%20y%20sabor%20dulce%20y%20vino&f=false
8. Lucio Junio Moderato Columela. Los doce libros de agricultura.Libro XII. Pag 180-181. Imprenta D. miguel Burgos. Madrid. 1824. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <http://biblioteca-digital.econ.uba.ar/download/Pe/180425.pdf>
9. Winder C. The developmental neurotoxicity of lead. publishing house: Springer & Business Media. reprint first edition of 1984. 2012. London, UK. ISBN- 13:978-94-010-8966- 1 c-ISBN- 1 3:978-94-009-5594-3 DOI: 10.1007/978-94-009-5594-3 . Pagina Web. Accesado el 02-09-25 en: <https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr&id=bTTrCAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=Winder+C.+The+developmental+neurotoxicity+of+lead&ots=D7Detax6V3&sig=oSddfpHfnFxrI7aAkfXAlXXJBjg&pli=1#v=onepage&q=Winder%20C.%20The%20developmental%20neurotoxicity%20of%20lead&f=false>
10. Milton A. Lessler. Lead and Lead Poisoning from Antiquity to Modern Times. *OHIO J. SCI.* 1998; 88 (3): 78-84.
11. Lived Religion in the Ancient Mediterranean World: Approaching Religious Transformations from Archaeology, History and Classics. In Pasg 168. Editd by Valentino Gasparini, Maik Patzelt, Rubina Raja, Anna-Katharina Rieger, Jörg Rüpke, Emiliano Urciuoli in cooperation with Elizabeht Begemann. Published by Walter De-gruyter GmbH. Berlin/Boston.2020. Pagina Web. Accesado el 02-09-25 en: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/3760212>.
12. Thomas D. Matte, Philip J. Landrigan and Edwar L. Baker. Chapter 2. Occupational Lead Exposures. pag. 156-159 : Editor: Herbert H. Needleman. Published by: CRC Press. EUA. Firts Edition 1991.
13. S. Hernberg. Lead poisoning in a historical perspective, *Am. J. Ind. Med.* 2000, 38, 244–254
14. Jane S. Lin-Fu. Chapter 2. A Historic of Lead Poisonig pag. 23-43: A Centre Of Discovery and rediscovery. In: *Human Lead Exposure*. Editor: Needleman, Herbert H.. Published by: Boca Raton : CRC Press; c1992. ISBN 084936034X. Pagina Web. Accesado el 02-09-25. En: https://books.google.com.pe/books?id=e9fel0gM3j-0C&pg=PP14&hl=es&source=gbs_selected_pages&cad=1#v=onepage&q&f=false
15. Nriagu J O. Occupational exposure to lead in ancient times. *The Science of the Total Environment.* 1983;;31(2):105-16. doi: 10.1016/0048-9697(83)90063-3.
16. Nriagu J O. Saturnine gout among Roman aristocrats. *The New England Journal of Medicine.* 1983;308(11):660-3. doi: 10.1056/NEJM198303173081123.
17. Riva MA, Lafranconi A, D'Orso MI, Cesana G. Lead poisoning: historical aspects of a paradigmatic "occupational and environmental disease". *Saf Health Work.* 2012;3(1):11-6. doi: 10.5491/SHAW.2012.3.1.11.
18. Julio Montes-Santiago. Chapter 9 - The lead-poisoned genius: Saturnism in famous artists across five centuries. *Progress in Brain Research.* 2013. 203: 223-240.
19. Olga Patricia Carreño, Esperanza Torija, M Aurora Zapata. Contribución al conocimiento del mosto o zumos de uva comerciales 2001. *Offarm: farmacia y sociedad*,2001: 20(5): 150-157.
20. *Animals, Winen and Minerals*, Pag. 156, in Riddle, JM . *Dioscorides on Pharmacy and Medicine*, 1st ed. Austin: University of Texas Press, 1985.

21. ME Jonasson & R Afshari. Historical documentation of lead toxicity prior to the 20th century in English literatura. *Hum & Exp Tox.* 2018; 37(8): 775-788. DOI: 10.1177/0960327117737146
22. A. Trevor Hodge. Vitruvius, Lead Pipes and Lead Poisoning. *American Journal of Archaeology.* 1981; 85(4): 486-491
23. Woolley DE. A perspective of lead poisoning in antiquity and the present. *Neurotoxicology.* 1984 Fall;5(3):353-61. PMID:6395049.
24. Jack Lewis. Lead Poisoning: A Historical Perspective. *EPA-Journal.* 1985;11(4): 15-18
Página web. Accesado el 02-09-25 en: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/93000E80.PDF?Dockey=93000E80.PDF>
25. Eisinger J. Lead and wine. Eberhard Gockel and the colica Pictonum. *Med Hist.* 1982 Jul;26(3):279-302.
26. Eisinger J. Early Consumer Protection Legislation: a 17th Century Law Prohibiting Lead Adulteration of Wines. *Interdisciplinary Science Reviews.* 1991; 16 (1): 61–68. <https://doi.org/10.1179/isr.1991.16.1.61>
27. Winterhalter P. Authentication of food and wine. In: Ebeler SE, Takeoka GR, Winterhalter P, editors. *Authentication of Food and Wine*, Washington, DC: ACS Symposium Series 952; 2007:2–12.
28. Lars Holmberg. Wine Fraud. *International Journal of Wine Research* 2010; 2: 105–113. doi: 10.2147/IJWR.S14102
29. Waldron, H.A. James Hardy and the Devonshire colic. *Med. Hist.* 1969;13(1):74-81. doi: 10.1017/s0025727300013971.
30. Aronson, S. M. Lead and the demon rum in Colonial America. *Rhode Island Medical Journal* 66: 37–40
31. Franciscus Citesius, De novo et populari apud Pictones dolore colico bilioso diatriba . Editor: Antonium Mesnier , Augustoriti Pictonum. 1616. Página Web. Accesado el 02-09-25. En: <https://fondosantiguos.com/obra/189/de-novo-et-populari-apud-pictones-dolore-colico-bilioso-diatriba>
32. Tronchin, Théodore. De colica pictonum. Publisher: Genevae, Apud fratres Cramer. Genova. 1757. Página Web. Accesado 02-09-25. En: <https://archive.org/details/decolicapictonum-00tron/page/n5/mode/2up>
33. Geier B, Abgrall JF, Robaskiewicz M, Cauvin JM, Nousbaum JB, Brière J, Gouerou H. Colique saturnine et anémie hémolytique par ingestion de plomb solide. A propos d'une observation [Saturnine colic and hemolytic anemia due to ingestion of solid lead. Apropos of a case]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1988 Jun-Sep;24(4):193-5. French. PMID: 3048200.
35. UNEP. 'Poisoning our Children for Nothing'. last update: 2025. Página web. Accesado el 02-09-25 en: <https://www.unep.org/news-and-stories/story/poisoning-our-children-nothing>
36. Jerome S. Handler, Arthur C. Aufderheide, et al. Lead Contact and Poisoning in Barbados Slaves: Historical, Chemical, and Biological Evidence. *Social Science History* 1986; 10(4): 399-425.
37. Allison Kite. L'‘Time bomb’ lead pipes set to be removed. But first water utilities have to find them. Published June 20, 2022. Pagina Web. Accesado el 02-09-25. En: <https://www.kcur.org/news/2022-06-20/time-bomb-lead-pipes-set-to-be-removed-but-first-water-utilities-have-to-find-them>
38. Lioman Lima. Benton Harbor, el lugar de Estados Unidos con el agua tan contaminada con plomo que no pueden usarla ni para cepillarse los dientes. 27 octubre 2021. BBC News Mundo,. Pagina Web. Accesado 02-09-25. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-58976281>
39. Ruckart PZ, Ettinger AS, Hanna-Attisha M, Jones N, Davis SI, Breyse PN. The Flint Water Crisis: A Coordinated Public Health Emergency Response and Recovery Initiative. *J Public Health Manag Pract.* 2019 Jan/Feb;25 Suppl 1, Lead Poisoning Prevention(Suppl 1 LEAD POISONING PREVENTION):S84-S90. doi: 10.1097/PHH.0000000000000871. PMID: 30507775; PMID: PMC6309965.
40. Richard Rabin. The Lead Industry and Lead Water Pipes “A modest campaign”. *American Journal of Public Health* 2008;98(9):1584-92. doi: 10.2105/AJPH.2007.113555.
41. Richard P. Maas, Steven C. Patch, Diane M. Morgana Tamara J. Pandolfo. Special Report on Lead Poisoning in Children: Reducing Lead Exposure from Drinking Water: Recent History and Current Status. *Public Health Reports* 2005;120(3):316-21. doi: 10.1177/003335490512000317.
42. EPA. Ground Water and Drinking Water. Last

updated on May 22, 2025. Pagina Web. Accedido el 02-09-25. En: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/basic-information-about-lead-drinking-water>

43. Verde, J. On the Use of Styles of Lead in the Treatment of Disease of the Lachrymal Sac. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1868 ; 1: 31 – 34 . PMID: 16691731

44. Emrys-Jones, A. The Dangers of Lead-Styles in the Treatment of Lacrymal Obstruction. *Br Med J.* 1884;2(1240):652. doi: 10.1136/bmj.2.1240.652..

45. Price AB. Acetate of Lead, in Cholera and Dysentery: Observations on the Use of Sugar of Lead in the Treatment of Cholera and Dysentery. *West J Med Phys Sci.* 1836;4(1):19-26. PMID: 38080942.

46. Joseph A. Witkowski & Lawrence Charles Parish. You've Come a Long Way Baby: A History of Cosmetic Lead Toxicity. *Clinics in Dermatology.* 2001;19(4):367-70. doi: 10.1016/s0738-081x(01)00196-1

47. Richard A. Fogel. Litigation and Lead Paint Claims. *Risk Management.*1995; 42(1):38-42. https://www.rfogellaw.com/wp-content/uploads/2015/05/litigation_and_lead_paint_claims.pdf

48. Rosner D, Markowitz G, Lanphear B. J. Lockhart Gibson. The discovery of the impact of lead pigments on children's health: a review of a century of knowledge. *Public Health Rep.* 2005;120(3):296-300. doi: 10.1177/003335490512000313.

49. Organizacion de Naciones Unidas.NU.El mundo pone fin a la era de la gasolina con plomo y elimina una grave amenaza para la salud humana y ambiental. Noticias ONU: Mirada global Historias humanas. 2021Página web. Accedido el 28-06-22 en: <https://news.un.org/es/story/2021/08/1496062>

50. Tim Harford. Cómo lograron las petroleras vender gasolina con plomo a pesar de que se sabía que era tóxica. BBC, Serie: "50 cosas que hicieron la economía moderna". 2017. Página web. Accedido el 28-06-22 en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-40582316>

51. Jeevan Ravindra. Los coches consumieron gasolina con plomo durante 99 años. Hasta ahora. CNN: Transportes. 2021. Página web.

Accesado el 28-06-22 en: <https://cnnespanol.cnn.com/2021/08/30/gasolina-plomo-prohibidatrax/#:~:text=Estados%20Unidos%20avanz%C3%B3%20en%20esta,al%20a%C3%B1o%2C%20seg%C3%BAn%20el%20PNUMA.>

52. Wood BM, Cubbin C. Neighborhood Poverty in Combination with Older Housing Is Associated with Adverse Birth Outcomes: A Study on Ubiquitous Lead Risk among 1 Million Births in Texas. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1578. doi: 10.3390/ijerph19031578.

53. Greig J, Thurtle N, Cooney L, Ariti C, Ahmed AO, et al. (2014) Association of blood lead level with neurological features in 972 children affected by an acute severe lead poisoning outbreak in Zamfara state, northern Nigeria. *PLoS One.* 2014;9(4):e93716. doi: 10.1371/journal.pone.0093716. eCollection 2014.

54. Dooyema CA, Neri A, Lo Y, Durant J, Dargan PI, et al. Outbreak of fatal childhood lead poisoning related to artisanal gold mining in northwestern Nigeria -2010. *Environ Health Perspect.* 2012;120(4):601-7. doi: 10.1289/ehp.1103965. Epub 2011 Dec 20.

55. Zona Docu DW. Plomo en la sangre. Video publicado el 26 de junio de 2020 Pagina Web. Accesado el 01-09-25. Disponible en: <https://www.dw.com/es/plomo-en-la-sangre/video-52486009>

56. Defensoría del Pueblo. Informe N° 009-2008-DP/ASPMA.MA Afectación a la Salud de poblaciones vulnerables del Callao por Contaminación con Plomo. Página web. Accedido el 28-06-22 en: <https://elecochasqui.files.wordpress.com/2009/05/informe-009-2008-aspma1-ma.pdf>

57. McNew-Birren, Jill, "The Impacts Of Lead Contamination On The Community Of Herculaneum, Missouri" (2011). All Theses and Dissertations (ETDs). 615. <https://openscholarship.wustl.edu/etd/615>

58. OCDE (2016), Guía de Debida Diligencia de la OCDE para Cadenas de Suministro Responsables de Minerales en las Áreas de Conflicto o de Alto Riesgo: Tercera Edición, OECD Publishing, París. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264252479-en59>. CBC. Children living near Rouyn-Noranda, Que., smelter over exposed to arsenic and lead, study shows. Catto MacKinnon, Julia Page · CBC News · Pos-

- ted: May 15, 2019 4:10 PM ET | Last Updated: May 21, 2019. Canada. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.cbc.ca/news/canada/montreal/rouyn-noranda-lead-arsenic-levels-childrenpublic-health-1.5135744>
60. Paoliello MM, De Capitani EM. Environmental contamination and human exposure to lead in Brazil. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2005;184:59-96. doi: 10.1007/0-387-27565-7_2.
61. Fernanda Gonçalves da Cunha, Bernardino Ribeiro Figueiredo, Mônica B. Paoliello, Eduardo M. De Capitani, Alice M. Sakuma. Human and environmental lead contamination in the Upper Ribeira Valley southeastern Brazil. *Terrae*. 2005; 2(1-2):28-36.
62. Ignacio Conese. Abra Pampa, el pueblo abandonado y contaminado por el plomo. Córdoba (Argentina). 2019. Página web. Accesado el 28-06-22 en: https://elpais.com/elpais/2019/10/15/planeta_futuro/1571150944_298233.html
63. Reglero M.M., Taggart M.A., Monsalve-González L., Mateo R. Heavy metal exposure in large game from a lead mining area: effects on oxidative stress and fatty acid composition in liver. *Environ Pollut*. 2009 Apr;157(4):1388-95. doi: 10.1016/j.envpol.2008.11.036.
64. MINSA. Estudio de Plomo en Sangre en una Población Seleccionada de La Oroya. 1999. Pagina Web Accesado el 31-08-25 en: https://icsidfiles.worldbank.org/icsid/icsidblobs/onlinenewards/C3004/C-075_Sp.pdf
65. INSO-INAPMAS en asociación con el Centro Labor de Pasco. Determinación de efectos adversos sobre los órganos blanco en población expuesta a emisiones de plomo. Cerro de pasco. 2002
66. MINSA. Determinación de Plomo en Sangre y Factores Asociados en Niños y Mujeres Gestantes de las Poblaciones Quiulacocha y Champamarca Cerro De Pasco. Cerro de Pasco. 2005. Pagina web, accesado el 31-08-25 en: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/CINDOC/INFORMES_TECNICOS/30.pdf
67. MINSA. Prevalencia de las enfermedades respiratorias en niños escolares de 3 a 14 años y factores asociados a la calidad del aire, Paseo, Perú, 2002-2003 . Peru. 2005. Pagina Web. Accesado el 31-08-25 en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/417230/-267170578419573561720191106-32001-177g8x.pdf?v=1573077010>
68. Laura Conklin, Carlos A. Sánchez, Antonio Neri, Paula Staley RN MPA, Wendy Blumenthal, Jeffrey M Jarrett, Rebecca LePrell, James Durant, Rene J. Suarez-Soto. Exposiciones a metales pesados en niños y mujeres en edad fértil en tres comunidades mineras Cerro de Pasco, Perú. Reporte final. Peru. 2007. Departament of healht & Human Services- Centers for Disease Control. Pagina Web. Accesado 02-09-25. En: <https://elecochasqui.wordpress.com/wp-content/uploads/2009/05/cdc-exposiciones-a-metales-pesados-en-ninos-y-mujeres-en-edad-fertil-en-tres-comunidades-mineras-cerro-de-pasco-peru-21-de-mayo-e28093-4-de-julio-de-2007.pdf>
69. MINSA. Informe Final de la Comisión de Alto Nivel creada por R.M N° 251-2008/MINSA El Peruano. Normas legales. Lima, martes 8 de abril de 2008. Año XXV- 10193: Crean Grupo de trabajo encargado de analizar y proponer las acciones para prevenir, mitigar y garantizar el tratamiento de efectos causados por la contaminación ambiental en la salud de las personas.
70. Congreso de la Republica del Perú. Comisión de Salud, Población, Familia y Personas con Discapacidad. Informe: Contaminación de niños con plomo en sangre . 2009. Lima, Perú. Página Web. Accesado el 02-09-25. En: https://www.congreso.gob.pe/Docs/comisiones2008/Salud__Poblacion__Familia_y_Persona/files/exposiciones/exposicion_01.pdf
71. Minsa. Informes de Emergencia sanitarias en Cerro de pasco 2017 con Decreto Supremo N° 020-2017-SA y 2018 con Decreto Supremo N.° 005-2018-SA. Pagina Web. Accesado el 01-09-25 en <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/189310-020-2017-sa> y https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/187969/187465_DS_005-2018-SA.PDF20180823-24725-99a1jl.PDF?v=1535061608
72. Osoreo-Plenge F. Atención de salud en población afectada por contaminación a plomo en Pasco. Centro Labor. Cerro de Pasco 2017.
73. Brown MJ, McWeeney G, Kim R, Tahirukaj A, Bulat P, et al. Lead poisoning among internally displaced Roma, Ashkali and Egyptian children in the United Nations-Administered Province of Kosovo. *Eur J Public Health*. 2010 Jun;20(3):288-92. doi: 10.1093/eurpub/ckp164.
74. Ren, H.M., Wang, J.D., Zhang, X.L., 2006.

Assessment of soil lead exposure in children in Shenyang, China. *Environ. Pollut.* 144, 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.11.011>

75. Narciso J, Gaztañaga C, Espinoza R, Sánchez C, Moscoso S, Quequejana J, Hernández M. Estudio para determinar las Fuentes de Exposición de Plomo en la Provincia Constitucional del Callao, Perú. Activity Report N° 104. Perú: Environmental Health Project; 2000 June. Contract No. HRN-4- 00- 99 00011- 00.

76. López J. Intoxicación por plomo en niños menores de seis años en un asentamiento humano del Callao. *An. la Fac. Med.* 2000;61(1):37–45

77. The Guardian. EPA failed to sound alarm in Michigan water crisis, watchdog finds. Thu 21 Sep 2023 11.00 BST. Página web. Accesado el 31-08-25 en: <https://www.theguardian.com/us-news/2023/sep/21/benton-harbor-michigan-water-lead-epa-watchdog>

78. Hanna-Attisha, M.; LaChance, J.; Sadler, R. C.; Champney Schnepf, A. Elevated blood lead levels in children associated with the Flint Drinking Water Crisis: A spatial analysis of risk and public health response. *Am. J. Public Health* 2016;106(2):283-90. doi: 10.2105/AJPH.2015.303003.

79. Edwards, M. Our sampling of 252 homes demonstrates a high lead in water risk: Flint should be failing to meet the EPA Lead and Copper Rule. FlintWaterStudy: Blacksburg, VA, September 8, 2015. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <http://flintwaterstudy.org/2015/09/our-sampling-of-252-homes-demonstrates-a-high-lead-in-water-risk-flint-should-befailing-to-meet-the-epa-lead-and-copper-rule/>

80. Werner Troesken. The Great Lead Water Pipe Disaster. Cambridge, MA: MIT Press, 2006. ISBN: 9780262701259

81. White, S . A discussion on the contamination of drinking-water by lead. *BMJ* 1889; 2: 459–462.

82. By Our especial Commissioner. Report on lead poisoning from drinking water in Yorkshire. *Br Med J* 1890; 1. doi: 10.1136/bmj.1.1533.1155

83. Bryant S.D. Lead-contaminated drinking waters in the public schools of Philadelphia. *J Toxicol: Clin Toxicol.* 2004; 42: 287-294. doi: 10.1081/CLT-120037429

84. Mañay N, Cousillas AZ, Alvarez C, Heller T. Lead contamination in Uruguay: the "La Teja"

neighborhood case. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2008;195:93-115. doi: 10.1007/978-0-387-77030-7_4

85. Zartarian, V., Xue, J., Tornero-Velez, R., Brown, J. Children's lead exposure: a multimedia modeling analysis to guide public health decision-making. 2017;125(9):097009. doi: 10.1289/EHP1605.

86. Triantafyllidou S, Gallagher D, Edwards M. 2014. Assessing risk with increasingly stringent public health goals: the case of water lead and blood lead in children. *J Water Health* 12(1):57–68. doi: 10.2166/wh.2013.067

87. Michael Ray. Flint water crisis: Public health crisis, Flint, Michigan, United States. Last Updated: Jul 18, 2022. Pagina Web. Accesado el 02-09-25. En: <https://www.britannica.com/event/Flint-water-crisis>

88. Flaviano Bianchini, Gladys Huamán Gora, Andrés Avelino Valer et al. Evaluación de la calidad de los recursos hídricos en la provincia de Pasco y de la salud en el centro poblado de Paragsha. Editado: Asociación Civil Centro de Cultura Popular Labor. Cerro de Pasco. 2009. Pagina Web. Accesado el 01-09-25 en https://laborpascooperu.org.pe/wp-content/uploads/2020/08/Libro_Flaviano.pdf

89. Luke Zak . A Brief Dive Into the History of Lead Paint. ZOTA PRO July 10, 2020. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://zotapro.com/blog/lead-paint-history/>

90. History: Old Paint: A Medical History of Childhood Lead-Paint Poisoning in the United States to 1980. *JAMA.* 2002;287(7):916–917. doi:10.1001/jama.287.7.916-JBK0220-2-1

91. CDC. Childhood Lead Poisoning Prevention. About Lead in Paint. Página web. Accesado el 02-09-25 en: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/prevention/paint.html#:~:text=Prevention%20tips,painted%20with%20lead%2Dbased%20paint.>

92. Karrari, P., Mehrpour, O. & Abdollahi, M. A systematic review on status of lead pollution and toxicity in Iran; Guidance for preventive measures. *DARU J Pharm Sci* 2012; 20: 2. doi: 10.1186/1560-8115-20-2

93. Gibson JL. A plea for painted railings and painted walls of rooms as the source of lead poisoning amongst Queensland children (1904).

- Public Health Rep. 2005;120(3):301-4. doi: 10.1177/003335490512000314.
94. Obeng-Gyasi, E., 2019. Sources of lead exposure in various countries. *Rev. Environ. Health* 34, 25–34. doi: 10.1515/reveh-2018-0037
95. Yang H, Huo X, Yekeen TA, et al. Effects of lead and cadmium exposure from electronic waste on child physical growth. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2013;20:4441–4447. doi: 10.1007/s11356-012-1431-6
96. Guo P, Xu X, Huang B, Sun D, Zhang J, Chen X, Zhang Q, Huo X, Hao Y. Blood lead levels and associated factors among children in Guiyu of China: a population-based study. *PLoS One.* 2014 Aug 19;9(8):e105470. doi: 10.1371/journal.pone.0105470
97. Zhang B, Huo X, Xu L, Cheng Z, Cong X, Lu X, Xu X. Elevated lead levels from e-waste exposure are linked to decreased olfactory memory in children. *Environ Pollut.* 2017;231(Pt 1):1112-1121. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.089
98. Zeng X, Xu C, Xu X, Zhang Y, Huang Y, Huo X. Elevated lead levels in relation to low serum neuropeptide Y and adverse behavioral effects in preschool children with e-waste exposure. *Chemosphere.* 2021;269:129380. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.129380
99. Liu J, Xu X, Wu K, Piao Z, Huang J, Guo Y, Li W, Zhang Y, Chen A, Huo X. Association between lead exposure from electronic waste recycling and child temperament alterations. *Neurotoxicology.* 2011 Aug;32(4):458-64. doi: 10.1016/j.neuro.2011.03.008
100. Zeng X, Xu X, Boezen HM, Huo X. Children with health impairments by heavy metals in an e-waste recycling area. *Chemosphere.* 2016;148:408-15. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.049
101. Huang W, Shi X, Wu K. Human Body Burden of Heavy Metals and Health Consequences of Pb Exposure in Guiyu, an E-Waste Recycling Town in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12428. doi: 10.3390/ijerph182312428
102. Haefliger P, Mathieu-Nolf M, Locicero S, Ndiaye C, Coly M, et al. Mass lead intoxication from informal used leadacid battery recycling in Dakar, Senegal. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1535–1540. doi: 10.1289/ehp.0900696
103. Karri SK, Saper RB, Kales SN. Lead encephalopathy due to traditional medicines. *Curr Drug Saf.* 2008; 3: 54–59. doi: 10.2174/157488608783330940
104. Case Studies in Environmental Medicine. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 1990-97. Página Web. Última revisión: 9 de septiembre de 2022. Accedido 09-09-25. En: https://archive.cdc.gov/www_atcdr_cdc_gov/csem/leadtoxicity/cover-page.html
105. CDC. Childhood Lead Poisoning Prevention. Lead in Foods, Cosmetics, and Medicines. Pagina web actualizada al 2022. Accedido el 09-09-25 en: https://www.cdc.gov/lead-prevention/prevention/foods-cosmetics-medicines.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/sources/foods-cosmetics-medicines.htm
106. Raut TP, Gholap G, Shaikh S, Mani J, Sanghvi D, Bhatt M. Acute Lead Encephalopathy Secondary to Ayurvedic Medication Use: Two Cases with Review of Literature. *Neurol India.* 2021;69(5):1417-1420. doi: 10.4103/0028-3886.329591.
107. Kamangar F, Shakeri R, Malekzadeh R, Islami F (2014). Opium use: an emerging risk factor for cancer?. *Lancet Oncol*, 15, e69-77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70511-9
108. Naghibzadeh Tahami A, Khanjani N, Yazdi Feyzabadi V, Varzandeh M, Haghdoost AA (2014). Opium as a risk factor for upper gastrointestinal cancers: a population-based case-control study in Iran. *Arch Iran Med.* 2014;17, 2-6. doi: 10.1016/S2008-5842(14)60002-4
109. Mudipalli A. Lead hepatotoxicity & potential health effects. *Indian J Med Res.* 2007;126(6):518-27. doi: 10.4103/0971-5916.37765
110. Therese Schooley, Michael J. Weaver, Donald Mullins and Matthew Eick. The History of Lead Arsenate Use in Apple Production: Comparison of its Impact in Virginia with Other States. *Journal of Pesticide Safety Education.* 2008; 10: 22-53
111. MINAM. Se aprobó notificación de Perú sobre prohibición del arseniato de plomo como plaguicida en agricultura. Pagina web. Accedido el 09-09-25 en: <https://www.minam.gob.pe/prensa/2013/11/20/se-aprobo-notificacion-de-peru-sobre-prohibicion-del-arseniato-de-plomo-co>

mo-plaguicida-en-agricultura/

112. Universidad Nacional de Costa Rica. Manual de Plaguicidas en Centroamérica: Arseniato de Plomo. Página web actualizada al 2022. Accesado el 30-07-22 en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-dedatos-menu/34-arseniato-de-plomo>

113. Ernest Semu, Hamisi Tindwa and Bal Ram Singh. Heavy Metals and Organopesticides: Ecotoxicology, Health Effects and Mitigation Options with Emphasis on Sub-Saharan Africa. *J Toxicol Cur Res* 2019, 3: 010. doi: 10.24966/HTR-727X/100010

114. Enviromental Defense Found. It's time to eliminate lead from tin coating and solder on metal food cans. Pagina web actualizada al 2020. Accesado el 30-07-22 en: <https://blogs.edf.org/health/2021/01/11/its-time-to-eliminate-lead-from-tincoating-and-solder-on-metal-foodcans/#:~:text=Tom%20Neltner%2C%20J.D.%20is%20the,of%2070%20canned%20fruit%20samples>.

115. Capar SG. Survey of lead and cadmium in adult canned foods eaten by young children. *J Assoc Off Anal Chem*. 1990;73(3):357-64. doi: 10.1093/jaoac/73.3.357

116. Maduabuchi JM, Nzegwu CN, Adigba EO et al. Lead and cadmium exposures from canned and non-canned beverages in Nigeria: a public health concern. *Sci Total Environ*. 2006 Aug 1;366(2-3):621-6. doi: 10.1016/j.scitotenv.2005.08.028

117. U.S. FDA. FDA Lead in Food and Foodwares. Pagina web. Accesado el 01-09-25 en : <https://www.fda.gov/food/environmental-contaminants-food/lead-food-and-foodwares>

118. CETESB (2002) Avaliação confirmatória da contaminação ambiental da área de influência da indústria "Acumuladores AJAX Ltda-Recuperadora de chumbo" em Bauru SP. CETESB-Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. Relatório v 1 Informação técnica no 018/ECC/EQQ/EQS/ERQ/02. Diretoria de Recursos Híbridos e Engenharia Ambiental. Diretoria de Controle de Poluição Ambiental. Diretoria de Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia. São Paulo, Brazil

119. Johnson BL, Mason RW. A review of public health regulations on lead. *Neurotoxicology*. 1984 Fall;5(3):1-22. doi: 10.1016/S0161-813X(84)80033-9

120. Wiwanitkit, V., Suwansakri, J. Lead intoxication: A summary of the clinical presentation among Thai patients. *Biometals*. 2006;19:345–348. doi: 10.1007/s10534-006-9018-3

121. Kamal Ibne Amin Chowdhury, Syeda Nurunnahar, Mohammad Lutful Kabir et al. Child lead exposure near abandoned lead acid battery recycling sites in a residential community in Bangladesh: Risk factors and the impact of soil remediation on blood lead levels. *Environmental Research*. 2021; 194:110689. doi: 10.1016/j.envres.2020.110689

122. UNECE. 1998 Protocol on Heavy Metals, as amended on 13 December 2012. Página web. Accesado el 28-06-22 en: https://unece.org/sites/default/files/2021-10/ECE.EB_.AIR_.115_ENG.pdf

123. Schwartz J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res*. 1994;65:42–55. doi: 10.1006/enrs.1994.1020.

124. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep*. 2000;115:521–9. doi: 10.1093/phr/115.6.521.

125. Schwartz BS, Hu H. Adult lead exposure: time for change. *Environ Health Perspect*. 2007;115:451–454. doi: 10.1289/ehp.9782.

126. Grandjean P. Even low-dose lead exposure is hazardous. *Lancet*. 2010;376:855–856. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61477-2.

127. Pohl HR, Ingber SZ, Abadin HG. Historical view on lead: guidelines and regulations. En: Sigel A, Sigel H, Sigel RKO, eds. *Lead: its effects on environment and health*. Berlin/Boston: De Gruyter; 2017. p.435-70.

128. Pamela A. Meyer, Timothy Pivetz, Timothy A. Dignam, David M. Homa, Jaime Schoonover & Debra Brody. Surveillance for Elevated Blood Lead Levels Among Children --- United States, 1997—2001. *MMWR*. 2003; 52(SS10): 1-21. PMID: 14532866.

129. Thomas, V. G., Pain, D. J., Kanstrup, N., and Cromie, R. Increasing the Awareness of Health Risks from Lead Contaminated Game Meat Among International and National Human Health Organizations. *European Journal of Environment and Public Health*. 2022; 6(2), em0110. doi: 10.21601/ejeph/12166.

130. ONU. Desafíos Globales: Población. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.un.org/es/globalissues/population#:~:text=El%20mundo%20en%202100,cuanto%20a%20estos%20%C3%BAltimos%20datos>.

131. Dustin Mulvaney, Ryan M. Richards, Morgan D. Bazilian et al. Progress towards a circular economy in materials to decarbonize electricity and mobility. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2021; 137, 110604 doi: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2020.110604>

132. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. *Toxics*. 2020;8(4):94. doi: [10.3390/toxics8040094](https://doi.org/10.3390/toxics8040094).

133. Lead Production and Statistics. London: International Lead Association. Página web. Accesada el 15/02/23. De: <http://www.ilalead.org/lead-facts/lead-production--statistics>

134. Lisa Allen. Which metal will support Europe's clean energy transformation? *Lead* Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://ila-lead.org/which-metal-will-support-europes-clean-energy-transformationlead/>

135. International Lead Zinc Study Group (ILZSG). Metals Despatch Newsletter of the International Metals Study Groups June 2021, Issue No. 29. Página web. Accesado el 28-06-22 en: https://www.ilzsg.org/generic/pages/file.aspx?file_id=2732

136. Global lead output to grow by 4.6% in 2021, after a 5% fall in 2020, says GlobalData. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.mining-technology.com/comment/global-lead-output-2021/>

137. The Growing Role of Minerals and Metals for a Low Carbon Future. International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. 2017. Washington, DC <https://documents1.worldbank.org/curated/en/207371500386458722/pdf/117581-WP-P159838-PUBLICClimateSmartMiningJuly.pdf>

138. Lead-acid Battery Market Share, Size, Trends, Industry Analysis Report, By Application (Stationary, Motive, SLI); By Construction (Flooded, VRLA); By Sales Channel (OEM, Aftermarket); By End-Use; By Region; Segment Forecast, 2022– 2030. Polaris Market

Research. Report ID: PM1145. NY-USA.2022. Pagina Web. Accesado el 01-09-25. En: <https://www.polarismarketresearch.com/industry-analysis/global-lead-acid-battery-market/request-for-sample>

139. International Lead Zinc Study Group (ILZSG). Usos finales del Plomo. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.ilzsg.org/static/enduses.aspx?from=9>

140. Geoffrey May. Lead-acid batteries in energy storage applications. ILZSG: April 2022: Energy storage with lead batteries. International Lead association Página web. Accesado el 28-06-22 en: https://www.ilzsg.org/generic/pages/file.aspx?file_id=2878

141. Lead Mining Market – Forecast (2020-2025). In Lead Mining Market - Industry Analysis, Market Size, Share, Trends, Application Analysis, Growth And Forecast 2021 – 2026. Report Code: CMR 86810. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.industryarc.com/Research/Lead-Mining-Market-Research-501649>

142. Publicado por International Lead association. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://ila-lead.org/resources/leadproduction-statistics/#:~:text=Lead%20ores%20are%20mined%20at,is%20relatively%20economical%20to%20produce>.

143. Statista. Producción minera de plomo a nivel mundial 2011 a 2020 Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://es.statista.com/estadisticas/635419/produccion-minera-de-plomo-mundial/>

144. C. Reichl, M. S. (2021). World Mining Data 2021. Minerals Production: Vol. 36. Viena 145. Ranking de los principales países consumidores de plomo refinado a nivel mundial 2020. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://es.statista.com/estadisticas/1140022/paises-con-mayor-consumo-de-plomo-a-nivel-mundial/>

146. Mineral de plomo y sus concentrados. Página web. Accesado el 28-06-22 en: <https://datamexico.org/es/profile/product/lead-minerals-and-their-concentrates>

147. Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, Needleman HL, Rabinowitz M. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *New*

- Engl J Med 1987;316:1037-43. doi: 10.1056/NEJM198704233161701.
148. McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF, Roberts RJ. Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 319:468-75. doi: 10.1056/NEJM198808253190803.
149. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood: an 11-year follow-up report. *New Engl J Med* 1990;322:83-8
150. Needleman HL, Bellinger D. The health effects of low level exposure to lead. *Annu Rev Public Health* 1991;12:111-40. doi: 10.1056/NEJM199001113220203.
151. Sánchez OF, Lin LF, Xie J, Freeman JL, Yuan C. Lead exposure induces dysregulation of constitutive heterochromatin hallmarks in live cells. *Curr Res Toxicol*. 2021 Dec 11;3:100061. doi: 10.1016/j.crtox.2021.12.001.
152. Koike S. [Low-level lead exposure and children's intelligence from recent epidemiological studies in the U.S.A. and other countries to progress in reducing lead exposure and screening in the U.S.A]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 1997;52(3):552-61. Japanese. doi: 10.1265/jjh.52.552. PMID: 9388360..
153. Grineski SE, Renteria R, Collins TW, Mangadu A, Alexander C, Bilder D, Bakian A. Associations between estimates of perinatal industrial pollution exposures and intellectual disability in Utah children. *Sci Total Environ*. 2022;836:155630. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155630.
154. Flannery BM, Dolan LC, Hoffman-Pennesi D, Gavelek A, Jones OE, Kanwal R, Wolpert B, Gensheimer K, Dennis S, Fitzpatrick S. U.S. Food and Drug Administration's interim reference levels for dietary lead exposure in children and women of childbearing age. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;110:104516. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104516.
155. Duderstadt KG. Environmental health policy & children's health. *J Pediatr Health Care*. 2006 Nov-Dec;20(6):411-3. doi: 10.1016/j.pedhc.2006.08.012. PMID: 17071374.
156. ATSDR's Substance Priority List. Pagina web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html>
157. Chemical Safety and Health Unit. Exposu- re to lead: a major public health concern, 2nd edition. World Health Organization. 2021. Pagina web. Accesado el 28-06-22 en: <https://apps.who.int/iris/rest/bits-treams/1382175/retrieve>
158. Public health impact of chemicals: knowns and unknowns - 2021 data addendum. Pagina Web. Accesado el 02-09-25. En: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-EHD-21.01> y <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342273/WHO-HEP-ECH-EHD-21.01-eng.pdf?sequence=1>
159. Hwang YH, Hsiao CK, Lin PW. Globally temporal transitions of blood lead levels of preschool children across countries of different categories of Human Development Index. *Sci Total Environ*. 2019; 659:1395-1402. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.255.
160. Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ*. 2000;78:1068-77. PMID: 11019456
161. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood lead levels--United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 May 27;54(20):513-6. PMID: 15917736.
162. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Interpreting and managing blood lead levels < 10 microg/dL in children and reducing childhood exposures to lead: recommendations of CDC's Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Nov 2;56(RR-8):1-16. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(47):1241. PMID: 17975528.
163. Olympio KP, Gonfalves CG, Salles FJ, Ferreira AP, Soares AS, Buzalaf MA, Cardoso MR, Bechara EJ. What are the blood lead levels of children living in Latin America and the Caribbean? *Environ Int*. 2017;101:46-58. doi: 10.1016/j.envint.2016.12.011.
164. He K, Wang S, Zhang J (2009) Blood lead levels of children and its trend in China. *Sci Total Environ* 407: 3986-3993. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.03.015.
165. Charkiewicz AE, Backstrand JR. Lead Toxicity and Pollution in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 18;17(12):4385. doi: 10.3390/ijerph17124385.

166. Ainash Childebayeva, Jaclyn M. Goodrich, Nathan Chesterman, Fabiola Leon-Velarde, Maria Rivera-Ch, Melisa Kiyamu, Et al. Blood lead levels in Peruvian adults are associated with proximity to mining and DNA methylation. *Environment International*. 2021; 155,106587. doi: 10.1016/j.envint.2021.106587.
167. Anttila A., Heikkilä P., Pukkala E. (1995) Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 21, 460-469. doi: 10.5271/sjweh.62.
168. IARC-OMS. Inorganic and Organic Lead Compounds. In *IARC-Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 87: Pag 378. France. 2006.
169. Fu J, Zhou Q, Liu J, et al. High levels of heavy metals in rice (*Oryza sativa* L.) from a typical e-waste recycling area in southeast China and its potential risk to human health. *Chemosphere*. 2008;71:1269-1275. doi: 10.1016/j.chemosphere.2007.11.065.
170. Zhuang P, McBride MB, Xia H, Li N, Li Z. Health risk from heavy metals via consumption of food crops in the vicinity of Dabaoshan mine, South China. *Sci Total Environ*. 2009 15;407(5):1551-61. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.10.061.
171. Liu H, Probst A, Liao B. Metal contamination of soils and crops affected by the Chenzhou lead/zinc mine spill (Hunan, China). *Sci Total Environ*. 2005 Mar 1;339(1-3):153-66. doi: 10.1016/j.scitotenv.2004.07.017.
172. Li Q, Chen Y, Fu H, Cui Z, Shi L, Wang L, Liu Z. Health risk of heavy metals in food crops grown on reclaimed tidal flat soil in the Pearl River Estuary, China. *J Hazard Mater*. 2012 15;227-228:148-54. doi: 10.1016/j.jhazmat.2012.01.047.
173. Barbillon A., Aubry C., Nold F., Besançon S., Manouchehri N. Health Risks Assessment in Three Urban Farms of Paris Region for Different Scenarios of Urban Agricultural Users: A Case of Soil Trace Metals Contamination. *Agricultural Sciences*, 10, 352-370. doi: 10.4236/as.2019.103029.
174. Dany Saba, Nastaran Manouchehri, Stéphane Besançon, Omar El Samad, Rola Bou Khozam, Lina Nafeh Kassir, Et al. Bioaccessibility of lead in *Dittrichia viscosa* plants and risk assessment of human exposure around a fertilizer industry in Lebanon. *J Environ Manage*. 2019;250:109537. doi: 10.1016/j.jenvman.2019.109537.
175. Liu X., Song Q., Tang Y., Li W., Xu J., Wu J., Fan W., Brookes P.C. Human health risk assessment of heavy metals in soil-vegetable system: A multi-medium analysis. *Sci. Total Environ*. 2013;463-464:530-540. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.06.064.
176. Kumar A, Kumar A, Chaturvedi AK, Shabnam AA, Subrahmanyam G, Mondal R, Et al. Lead Toxicity: Health Hazards, Influence on Food Chain, and Sustainable Remediation Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(7):2179. doi: 10.3390/ijerph17072179.
177. Ogwuegbu, M. O. C., & Muhanga, W. (2005). Investigation of lead concentration in the blood of people in the copper belt province of Zambia. *Journal of Environment*. 2005; 11: 66-75. doi: 10.3390/ijerph17072179
178. Baylock, M., & Huang, J. (2000). Phytoextraction of Metals, in: Raskin, I., Ensley, B.D. (Eds.), *Phytoremediation of toxic metals: Using Plants to clean up the environment*. John Wiley & Sons, New York.
179. Kumar, S., Islam, R., Akash, P.B. et al. Lead (Pb) Contamination in Agricultural Products and Human Health Risk Assessment in Bangladesh. *Water Air Soil Pollut*. 2022; 233: 257. doi: 10.1007/s11270-022-05711-9.
180. Castro-Gonzalez M.I., Mendez-Armenta M. Heavy metals: Implications associated to fish consumption. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2008;26:263-271. doi: 10.1016/j.etap.2008.06.001.
181. Falta RW, Bulsara N, Henderson JK, Mayer RA. Leaded gasoline additives still contaminate groundwater. *Environ Sci Technol* 2005;39:379A-384A. doi: 10.1021/es053352k.
182. Peplow D, Edmonds R. Health risks associated with contamination of groundwater by abandoned mines near Twisp in Okanogan County, Washington, USA. *Environ Geochem Health* 2004;26:69-79. doi: 10.1023/B:EGAH.0000020974.52087.cb.
183. Brown MJ, Margolis S. Lead in drinking water and human blood lead levels in the United States. *MMWR Suppl* 2012;61:1-9. PMID: 22874873.
184. Kennedy C, Yard E, Dignam T, Buchanan S, Condon S, Brown MJ, Raymond J, Rogers HS,

- Sarisky J, de Castro R, Arias I, Breyse P. Blood Lead Levels Among Children Aged <6 Years - Flint, Michigan, 2013-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(25):650-4. doi: 10.15585/mmwr.mm6525e1.
185. Schnur J, John RM. Childhood lead poisoning and the new Centers for Disease Control and Prevention guidelines for lead exposure. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014;26:238-47. doi: 10.1002/2327-6924.12044.
186. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit.* 2005;11:RA329-336. doi: 10.12659/MSM.896881
187. Nag R, Cummins E. Human health risk assessment of lead (Pb) through the environmental food pathway. *Sci Total Environ.* 2022 Mar 1 ;810:151168. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151168.
188. Huang YN, Dang F, Li M, Zhou DM, Song Y, Wang JB. Environmental and human health risks from metal exposures nearby a Pb-Zn-Ag mine, China. *Sci Total Environ.* 2020 ;698:134326. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134326.
189. [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2020. Toxicological Profile for Lead. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf>
190. Karpatkin S. Lead poisoning after taking Pb acetate with suicidal intent. Report of a case with a discussion of the mechanism of anemia. *Arch Environ Health.* 1961;2(6):679-84. doi: 10.1080/00039896.1961.10663097.
191. Nortier JW, Sangster B, van Kestern RG. Acute lead poisoning with hemolysis and liver toxicity after ingestion of red lead. *Vet Hum Toxicol.* 1980;22(3):145-7. PMID: 6773227.
192. Lowry JA, Pearce RE, Gaedigk A, Venne-man M, Talib N, Shaw P, Leeder JS and Kearns GL. Lead and its Effects on Cytochromes P450. *J Drug Metab Toxicol.* 2012, S5:0004. doi: 10.4172/2157-7609.S5-004.
193. Hoffmanova I, Kacfrkova P, Kucerova I, Sevcfk R, Sanchez D. Otrava olovem - prekva-piva pffcina bolesti bricha, obstipace a anemie [Lead poisoning. A surprising cause of constipation, abdominal pain and anemia]. *Vnitr Lek.* 2016;62(2):157-63. PMID: 27172444.
194. Shiri R, Ansari M, Ranta M, Falah-Hassani K. Lead poisoning and recurrent abdominal pain. *Ind Health.* 2007 Jun;45(3):494-6. doi: 10.2486/indhealth.45.494.
195. Pelclova D, Sastna J, Vlkova S, Vlek K, Urban M, Lastovkova A et al. Is central Europe safe from environmental lead intoxications? A case series. *Central Eur J Public Health.* 2016;24(2):120-2. doi: 10.21101/cejph.a4366.
196. Salomon Grinspan K. El estudio del frotis de sangre periferica. *Rev Med Hondur.* 1985; 53: 284-90.
197. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, tong P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005;113:894-9. doi: 10.1289/ehp.7688.
198. Needleman H. 2004. Lead poisoning. *Annu Rev Med* 55:209-222. doi: 10.1146/annurev.med.55.091902.103653.
199. Goyer RA. Lead toxicity: from overt to sub-clinical to subtle health effects. *Environ Health Perspect.* 1990; 86: 177-181. doi: 10.1289/ehp.9086177.
200. Fullmer CS. Intestinal interactions of lead and calcium. *Neurotoxicology.* 1992 Winter;13(4):799-807. PMID: 1302306.
201. Jiayong Z, Shengchen W, Xiaofang H, Gang S, Shiwen X. The antagonistic effect of selenium on lead-induced necroptosis via MAPK/NF-KB pathway and HSPs activation in the chicken spleen. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;204:111049. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111049.
202. Ademuyiwa O., Ugbaja R.N., Rotimi S.O., Abam E., Okediran B.S., Dosumu O.A., Onunkwor B.O. Erythrocyte acetylcholinesterase activity as a surrogate indicator of lead-induced neurotoxicity in occupational lead exposure in Abeokuta, Nigeria. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007;24:183-188. doi: 10.1016/j.etap.2007.03.004.
203. Vega-Dienstmaier J.M., Salinas-Pielago J.E., del M., Gutierrez-Campos R., Mandamiento Ayquipa R.D., del M., Yara-Hokama C., Ponce-Canchihuaman J., Castro-Morales J. Lead levels and cognitive abilities in Peruvian children. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006;28:33-39. doi: 10.1590/S1516-44462006000100008.
204. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of

- free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern. Med. Rev.* 2006;11:114-127. PMID: 16813461.
205. Garfon G., Leleu B., Marez T., Zerimech F., Haguenoer J.-M., Furon D., Shirali P. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S- transferase. *Sci. Total Environ.* 2007;377:165-172. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.01.095.
206. Oktem F, Arslan MK, Dundar B, Delibas N, Gultepe M, Ergurhan Ilhan I. Renal effects and erythrocyte oxidative stress in long-term low-level lead-exposed adolescent workers in auto repair workshops. *Arch Toxicol.* 2004;78(12):681-7. doi: 10.1007/s00204-004-0606-5.
207. Khan DA, Qayyum S, Saleem S, Ansari WM, Khan FA. Lead exposure and its adverse health effects among occupational worker's children. *Toxicol Ind Health.* 2010;26(8):497-504. doi: 10.1177/0748233710364963.
208. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Nowak U. Ocena skuteczności działań profilaktycznych u pracowników narazonych na ołów na podstawie badań monitoringu biologicznego [Effectiveness of preventive actions for lead exposed workers: an assessment based on biological monitoring]. *Med Pr.* 2006;57(6):537-42. Polish. PMID: 17533991.
209. Hernandez-Franco P, Maldonado-Vega M, Calderon-Salinas JV, Rojas E, Valverde M. Role of Ape1 in Impaired DNA Repair Capacity in Battery Recycling Plant Workers Exposed to Lead. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13):7961. doi: 10.3390/ijerph19137961.
210. Banna HU, Anjum A, Biswas S, Mondal V, Siddique AE, Roy AK, Nikkon F, Haque A, Himeño S, Salam KA, Hossain K, Saud ZA. Parental Lead Exposure Promotes Neurobehavioral Disorders and Hepatic Dysfunction in Mouse Offspring. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(3):1171-1180. doi: 10.1007/s12011-021-02845-4.
211. Osmel La-Llave-Leon, Sergio Estrada-Martmez, Jose Manuel Salas-Pacheco, Rocfo PenaElosegui, et al. Blood Lead Levels and Risk Factors in Pregnant Women from Durango, Mexico. *Archives of Environmental & Occupational Health.* 2011; 66(2): 107-113. doi: 10.1080/19338244.2010.539637.
212. ATSDR. ToxFAQs™ - Plomo (Lead). Actualización 17 de marzo del 2021. Pagina web. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es tfacts13.html>
213. Michael J. McFarland, Matt E. Hauer & Aaron Reuben. Half of US population exposed to adverse lead levels in early childhood. *PNAS.* 2022;119 (11) e2118631119. doi: 10.1073/pnas.2118631119.
214. Nan Zhou, Mingma Li, Yue Huang, Lu Zhou & Hui Jin. Trends in global burden of diseases attributable to lead exposure in 204 countries and territories from 1990 to 2019. 2022; *Frontiers in Public Health* 10:1036398. doi: 10.3389/fpubh.2022.1036398
215. Rezaee, M., Esfahani, Z., Nejadghaderi, S. et al. Estimating the burden of diseases attributable to lead exposure in the North Africa and Middle East region, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Environ Health* 21, 105 (2022). 10.1186/s12940-022-00914-3.
216. Anticono C, Bergdahl IA, San Sebastian M. Lead exposure among children from native communities of the Peruvian Amazon basin. *Rev Panam Salud Publica.* 2012;31(4):296-302. doi: 10.1590/S1020-49892012000400005.
217. Fernando Osoreo Plenge. Diagnóstico situacional y nuevos enfoques en el manejo de la contaminación por metales pesados en las personas. En: Foro académico "Impacto de la contaminación por metales pesados en la salud pública del Perú". Congreso de la República. "Comisión Multipartidaria Investigadora de la atención de los niños y las familias afectadas con el exceso de plomo, arsénico, mercurio, y demás metales tóxicos en la sangre en las zonas mineras de Pasco y el Perú". Lima. 2022. Página web. Accesada el 02-09-25 En: <https://comunicaciones.congreso.gob.pe/wpuploads/2022/05/PROGRAMA-FOROMETALES-PESADOS.pdf>
218. Fernando Osoreo Plenge. "Diagnostico de salud ambiental humana en la provincia de EspinarCusco". Pagina Web. Accesado 02-09-25. En: <https://cooperacion.org.pe/wp-content/uploads/2017/11/ESPINAR-Informe-sobre-salud-4-1.pdf>
219. Flaviano Bianchini & Laura Grassi. Estudio del coeficiente intelectual y análisis del cabello en la población infantil y

adolescente de Cerro de Pasco. Editores: Centro de Cultura Popular Labor, Source International/Italia. 2021. Cerro de Pasco. Página web. Accesada el 02-09-25 En: <https://laborpasco-peru.org.pe/wp-content/uploads/2024/08/Estudio-del-coeficiente-intelectual.pdf>

220. Amnistía Internacional. Perú: Nueva evidencia confirma crisis de salud por metales tóxicos en Espinar. Página web. Accesada el 02-09-25 En: <https://www.amnestv.org/es/latest/news/2021/05/peru-crisis-de-salud-metales-toxicos-espinar/>

221. Guillen-Mendoza Daniel, Escate-Lazo Felipe, Rivera-Abbiati Fabiola, Guillen-Pinto Daniel. Plomo en sangre de cordón umbilical de neonatos nacidos en un hospital del norte de Lima. *Rev Peru Med Exp*. 2013;30(2):224-228. doi: 10.17843/rpmesp.2013.302.309

222. DW. Perú: los niños "con plomo" de los Andes aun esperan justicia. Página web. Accesada el 02-09-25 En: <https://www.dw.com/es/per%C3%BA-los-ni%C3%B1os-con-plomo-de-los-andesa%C3%BA-esperan-justicia/a-56386809>

223. SPDA. Alertan sobre contaminación e intoxicación crónica en La Oroya y Cerro de Pasco. Página web. Accesada el 02-09-25 En: <https://www.actualidadambiental.pe/alertan-sobre-contaminacion-e-intoxicacion-cronica-en-la-oroya-v-cerro-de-pasco/>

224. SPDA. Respiran plomo: niños de Ventanilla y Mi Peru estan expuestos a metales pesados. Página web. Accesada el 02-09-25 En: <https://www.actualidadambiental.pe/respiran-plomo-ninos-de-ventanilla-y-mi-peru-estan-expuestos-a-metales-pesados/>

225. David Soloisolo Cutipa. Niveles de Plomo y Mercurio en Agua de la Cuenca Llallimayo durante el Proceso de Cierre de la Mina Arasi S.A.C. - Región Puno. Tesis. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia - Escuela Profesional de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional del Altiplano. Peru. 2022. Página Web. Accesada el 02-09-25. En: https://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14082/17747/Soloisolo_Cutipa_David.pdf?sequence=1&isAllowed=y

226. Augusto V. Ramfrez, Juan Cam Paucar y Jose M. Medina. Plomo sanguíneo en los habitantes de cuatro localidades peruanas. *Pan Am J Public Health*. 1997; 1(5):344-8. doi: 10.1590/

S1020-49891997000500004

227. Edwin Montesinos. Los niños que respiran plomo en el Callao. CONVOCA. Peru. 2020. <https://convoca.pe/investigacion/los-ninos-que-respiran-plomo-en-el-callao>

228. Defensoría del Pueblo exige intensificar acciones para detener contaminación por plomo en Ventanilla y Mi Perú. Defensoría del Pueblo. Perú. 2017. <https://www.defensoria.gob.pe/defensoria-del-pueblo-exige-intensificar-acciones-paradetener-contaminacion-por-plomo-en-ventanilla-y-mi-peru/>

229. Pineiro, X.F., Ave, M.T., Mallah, N. et al. Heavy metal contamination in Peru: implications on children's health. *Sci Rep* 11, 22729 (2021). doi: 10.1038/s41598-021-02262-3

230. Jonh Astete, Walter Caceres, Marfa del Carmen Gastanaga, Martha Lucero et al. Intoxication por Plomo y Otros Problemas de Salud en Niños de Poblaciones Aledañas a Relaves Mineros. *ev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(1): 15-19. doi: 10.17843/rpmesp.2009.261.1377

231. Laura Nayhua. Vigilancia Epidemiológica en Metales pesados Semana Epidemiológica N° 52- 2016 (Al 31/12/2016). Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/SE012017/03metales.pdf>

232. Sigman, R., et al. "Health and Environment", in OECD Environmental Outlook to 2050: The Consequences of Inaction, OECD Publishing, Paris. 2012. doi: 10.1787/env_outlook-2012-9-en

233. Alberini, A. (2017), "Measuring the economic value of the effects of chemicals on ecological systems and human health", OECD Environment Working Papers, No. 116, OECD Publishing, Paris, France. doi: 10.1787/19970900

234. Hunt, A. (2011), "Policy Interventions to Address Health Impacts Associated with Air Pollution, Unsafe Water Supply and Sanitation, and Hazardous Chemicals", OECD Environment Working Papers, No. 35, OECD Publishing. doi: 10.1787/5kg9qx1lmzxw-en

235. Khalil, N., Wilson, J.W., Talbott, E.O. et al. Association of blood lead concentrations with mortality in older women: a prospective cohort study. *Environ Health* 2009; 8: 15. doi: 10.1186/1476-069X-8-15

236. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld

- EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628321
237. Ana Navas-Acien. Lead and Cardiovascular Mortality: Evidence Supports Lead as an Independent Cardiovascular Risk Factor. U.S. Environmental Protection Agency - NCEE Working Paper. 2021. <https://www.epa.gov/svstem/files/documents/2021-09/2021-03.pdf>
238. Obeng-Gyasi E, Ferguson AC, Stamatakis KA, Province MA. Combined Effect of Lead Exposure and Allostatic Load on Cardiovascular Disease Mortality-A Preliminary Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):6879. doi: 10.3390/ijerph18136879
239. Aoki Y, Brody DJ, Flegal KM, Fakhouri THI, Axelrad DA, Parker JD. Blood Lead and Other Metal Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Disease Mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(1):e2223. doi: 10.1097/MD.0000000000002223.
240. Lustberg M, Silbergeld E. Blood Lead Levels and Mortality. *Arch Intern Med*.2002;162(21):2443-2449. doi: 10.1001/archinte.162.21.2443
241. Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect*. 2006 Oct;114(10):1538-41. doi: 10.1289/ehp.9123.
242. Lanphear BP, Rauch S, Auinger P, Allen RW, Hornung RW. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health* . 2018 Apr;3(4):e177-e184. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30025-2.
243. Kim MG, Ryoo JH, Chang SJ, Kim CB, Park JK, Koh SB, Ahn YS. Blood Lead Levels and Cause-Specific Mortality of Inorganic Lead-Exposed Workers in South Korea. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0140360.doi: 10.1371/journal.pone.0140360
244. Vaughn Barry, Kyle Steenland. Lead exposure and mortality among U.S. workers in a surveillance program: Results from 10 additional years of follow-up. *Environmental Research*. 2019; 177: 108625. doi: 10.1016/j.envres.2019.108625
245. Chowdhury R, Sarnat SE, Darrow L, McClellan W, Steenland K. Mortality among participants in a lead surveillance program. *Environ Res*. 2014;132:100-4. doi: 10.1016/j.envres.2014.03.028
246. McDonald JA, Potter NU. Lead's legacy? Early and late mortality of 454 lead-poisoned children. *Arch Environ Health*. 1996 Mar-Apr;51(2):116-21. doi: 10.1080/00039896.1996.9936020
247. Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmen M, McElvenny D, Todd AC, Straif K. A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occup Environ Med*. 2017;74(11):785-791. doi: 10.1136/occupmed-2017-104311.
248. Rhee J, Graubard BI, Purdue MP. Blood lead levels and lung cancer mortality: An updated analysis of NHANES II and III. *Cancer Med*. 2021 Jun;10(12):4066-4074.doi: 10.1002/cam4.3971
249. Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmen M, Mueller W, Ritchie P, McElvenny DM, Straif K. Cancer incidence among workers with blood lead measurements in two countries. *Occup Environ Med*. 2019;76(9):603-610. doi: 10.1136/occupmed-2018-105421
250. Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Shakeri F, Farshbaf A, Boskabady MH. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environ Int*. (2018) 120:404-20. doi: 10.1016/j.envint.2018.08.048
251. NTP (National Toxicology Program). 2012. NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services; https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead_newissn_508.pdf
252. Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2155-61. doi: 10.1001/archinte.165.18.2155
253. Tongchao Zhang., Xiaolin Yin., Yuan Zhang., Hui Chen., Jinyu Man., Yufei Li., Jiaqi Chen., Xiaorong Yang., and Ming Lu. Global Trends in Mortality and Burden of Stroke Attributable to Lead Exposure From 1990 to 2019. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022; 9:870747. doi: 10.3389/fcvm.2022.870747
254. T. Dignam, R. B. Kaufmann, L. LeStour-

- geon, M. J. Brown, Control of lead sources in the United States, 1970-2017: Public health progress and current challenges to eliminating lead exposure. *J. Public Health Manag. Pract.* 2019; 25 (Suppl 1, Lead Poisoning Prevention): S13-S22. doi: 10.1097/PHH.0000000000000879
255. Neuwirth LS. Resurgent lead poisoning and renewed public attention towards environmental social justice issues: A review of current efforts and call to revitalize primary and secondary lead poisoning prevention for pregnant women, lactating mothers, and children within the U.S. *Int J Occup Environ Health.* 2018;24(3-4):86-100. doi: 10.1080/10773525.2018.1506326
256. Schwartz J, Angle C, Pitcher H. Relationship between childhood blood lead levels and stature. *Pediatrics* 1986;77: 281-8. PMID: 3951909.
257. Vivoli G, Fantuzzi G, Bergomi M, Tonelli E, Gatto MR, Zanetti F, et al. Relationship between low lead exposure and somatic growth in adolescents. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3(Suppl 1): 201-9. PMID: 9857305.
258. CDC. Childhood Lead Poisoning Prevention. Health Effects of Lead Exposure. Página Web. Accesado el 09-09-25. En: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/prevention/index.html>
259. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Lead. Research Triangle Park (NC): National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development; 2013. EPA/600/R-10/075F.
260. Stingone JA, Sedlar S, Lim S, McVeigh KH. Receipt of Early Intervention Services Before Age 3 Years and Performance on Third-Grade Standardized Tests Among Children Exposed to Lead. *JAMA Pediatr.* 2022 May 1;176(5) 478-485. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.6695
261. Ettinger, Adrienne., Leonard, Monica L. Mason Jacquelyn. Lead Poisoning Prevention Program: A Long-standing Responsibility and Commitment to Protect Children From Lead Exposure. 2019; *Journal of Public Health Management and Practice*: 25: S5-S12. doi: 10.1097/PHH.0000000000000880
262. Lockamy-Kassim, Elise; Friedberg, Jared; Newby, Christina; Lecours, Carolina; Credle, Kimball; Leonard, Monica, REHS. Identifying and Chronicling Childhood Lead Poisoning Prevention Program Achievements With "Success Stories", *Journal of Public Health Management and Practice.* 2019; 25: S111-S114. doi: 10.1097/PHH.0000000000000887
263. Bruce, Shelley A.; Christensen, Krista Y.; Coons, Marjorie J.; Havlena, Jeffrey A.; Meiman, Jon G.; Walsh, Reghan O. Using Medicaid Data to Improve Childhood Lead Poisoning Prevention Program Outcomes and Blood Lead Surveillance, *Journal of Public Health.* doi: 10.1097/PHH.0000000000000885 *Management and Practice.* 2019; 25: S51-S57
264. Shadbegian R, Guignet D, Klemick H, Bui L. Early childhood lead exposure and the persistence of educational consequences into adolescence. *Environ Res.* 2019 Nov;178:108643. doi: 10.1016/j.envres.2019.108643.
265. Ettinger, A. S., Ruckart, P. Z. & Dignam, T. J. Lead Poisoning Prevention: The Unfinished Agenda. *Public Health Manag. Pract.* 2019; 25, S1-S2. doi: 10.1097/PHH.0000000000000877
266. Aaron Reuben, Maxwell Elliott and Avshalom Caspi. Implications of legacy lead for children's brain development. *Nature Medicine.* 2020; 26: 24-25. doi: 10.1038/s41591-019-0709-y
267. Reuben A. Childhood Lead Exposure and Adult Neurodegenerative Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 64 : 17-42. doi: 10.3233/JAD-180267.
268. Reuben A., Schaefer J.D., Moffitt T.E., Broadbent J., Harrington H., Houts R.M., Ramrakha S., Poulton R., Caspi A. Association of Childhood Lead Exposure with Adult Personality Traits and Lifelong Mental Health. *JAMA Psychiatry.* 2019;76:418-425. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4192.
269. Rees N., Richard R. The Toxic Truth: Children's Exposure to Lead Pollution Undermines a Generation of Future Potential. A Report of UNICEF y Pure Earth; Nueva York, NY, EE. UU.: 2020. Pagina Web. Accesado 02-09-25. En: <https://www.unicef.org/reports/toxic-truth-childrens-exposure-to-lead-pollution-2020>
270. Tong S, Baghurst PA, Sawyer MG, Burns J, McMichael AJ. Declining blood lead levels and changes in cognitive function during childhood: the Port Pirie Cohort Study. *JAMA.* 1998;280(22):1915-9. doi: 10.1001/jama.280.22.1915
271. Canfield RL, Jusko TA, Kordas K. Environmental lead exposure and children's cognitive function. *Riv Ital Pediatr.* 2005;31(6):293-300. PMID: 26660292
272. Tong S, Baghurst P, McMichael A, Sawyer M, Mudge J. Lifetime exposure to envi-

- ronmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. *BMJ* 1996; 312(7046):1569-75. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1569. Erratum in: *BMJ* 1996 Jul 27;313(7051):198.
273. Bellinger D, Sloman J, Leviton A, Rabinowitz M, Needleman HL, Wateraux C. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*. 1991 Feb;87(2):219-27. Erratum in: *Pediatrics* 1994 Feb;93(2):A28. PMID: 1987535.
274. Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a longterm follow-up study. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):855-61. PMID: 1437425.
275. Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Aug;295(2):H454-65. doi: 10.1152/ajpheart.00158.2008
276. Fischbein A Occupational and environmental exposure to lead. In: *Environmental and Occupational Medicine*, edited by Rom WN. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998, p. 973.
277. Obeng-Gyasi E, Roostaei J, Gibson JM. Lead Distribution in Urban Soil in a Medium-Sized City: Household-Scale Analysis. *Environ Sci Technol*. 2021 Mar 16;55(6):3696-3705. doi: 10.1021/acs.est.0c07317.
278. Triantafyllidou S., Burkhardt J., Tully J., Cahalan K., DeSantis M., Lytle D., Schock M. Variability and sampling of Lead (Pb) in drinking water: Assessing potential human exposure depends on the sampling protocol. *Environ. Int.* 2021; 146:106259. doi:10.1016/j.envint.2020.106259.
279. Zhang X, Wang Z, Liu L, Zhan N, Qin J, Lu X, Cheng M. Assessment of the risks from dietary lead exposure in China. *J Hazard Mater*. 2021 Sep 15;418:126134. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.126134. Epub 2021 May 24. PMID: 34119975.
280. Rasnick E, Ryan PH, Bailer AJ, Fisher T, Parsons PJ, Yolton K, Newman NC, Lanphear BP, Brokamp C. Identifying sensitive windows of airborne lead exposure associated with behavioral outcomes at age 12. *Environ Epidemiol*. 2021 Mar 16;5(2):e144. doi:10.1097/EE9.0000000000000144.
281. Lin S., Wang X., Yu I.T.S., Tang W., Miao J., Li J., Wu S., Lin X. Environmental Lead Pollution and Elevated Blood Lead Levels Among Children in a Rural Area of China. *Am. J. Public Health*. 2011;101:834-841. doi: 10.2105/AJPH.2010.193656.
282. European Food Safety Authority (EFSA), Scientific opinion on lead in food. *EFSA J*. 2010;8(4): 1570
283. Ali AS, Bayih AA, Gari SR. Meta-analysis of public health risks of lead accumulation in wastewater, irrigated soil, and crops nexus. *Front Public Health*. 2022 Oct 18;10:977721. doi: 10.3389/fpubh.2022.977721.
284. A Alimonti & D Mattei. Chapter 6 Biomarkers for human biomonitoring, in *Biological Monitoring: Theory & Applications for Bioindicators and Biomarkers for Environmental Quality and Human Exposure Assessment*. Edited by M.E. Conti. Boston:WIT Press, 2008.
285. Michal Slota, Marta W[^]sik, Tomasz Stoltny, Anna Machon-Grecka, et al. Relationship between lead absorption and iron status and its association with oxidative stress markers in lead-exposed workers, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2021; 68:126841
286. Holstege CP, Ramachandran TS, Ross JA, Kopatic C, Holstege EP, Borek HA. Pathophysiology and etiology of lead toxicity. *Medscape* [Internet]. Actualizado 2020 ago 28 [citado 28 jun 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2060369-overview>
287. USA-FDA. Lead in Food, Foodwares, and Dietary Supplements. <https://www.fda.gov/food/metals-and-your-food/lead-food-foodwares-and-dietarysupplements>
288. Silbergeld EK. Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. *FASEB J*. 1992 Oct;6(13):3201-6. doi: 10.1096/fasebj.6.13.1397842. PMID: 1397842.
289. Wang, X.; Culotta, V.C.; Klee, C.B. Superoxide dismutase protects calcineurin from inactivation. *Nature* 1996, 383, 434-437
290. Lukac N., Massanyi P., Krockova J., Nad' P., Slamecka J., Ondruska L., Formicki G., Trand[^]k J. Relationship between trace element concentrations and spermatozoa quality in rabbit semen. *Slovak J. Anim. Sci*. 2009;42:46-50.
291. W.T. Kwong, P. Friello, R.D. Semba, Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis, *Sci. Total Environ*. 2004; 330 (1-3):21-37
292. Hopkins MR, Ettinger AS, Hernandez-Avi-

- la M, Schwartz J, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Et al. Variants in iron metabolism genes predict higher blood lead levels in young children. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(9): 1261 -6. doi: 10.1289/ehp.11233.
293. Mackenzie B, Garrick MD. Iron imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289:G981-G986. doi: 10.1152/ajpgi.00363.2005
294. ădulescu A, Lundgren S. A pharmacokinetic model of lead absorption and calcium competitive dynamics. *Sci Rep.* 2019 Oct 2;9(1):14225. doi: 10.1038/s41598-019-50654-7.
295. Jennifer A Sample. Childhood lead poisoning: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate. Pagina Web. Accesado 02-09-25. En [https:// www.uptodate.com/contents/childhood-lead-poisoning-clinical-manifestations-and-diagnosis](https://www.uptodate.com/contents/childhood-lead-poisoning-clinical-manifestations-and-diagnosis)
296. Centers for Disease Control (CDC). Preventing lead poisoning in young children--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985 Feb 8;34(5):66-8, 73. PMID: 2982087.
297. Paul Mushak. Gastro-Intestinal Absorption of Lead in Children and Adults: Overview of Biological and Biophysico- Chemical Aspects. *Chemical Speciation & Bioavailability* . 1991;3(3-4):87-104. doi: 10.1080/09542299.1991.11083160.
298. Prasenjit Mitra, Shailja Sharma, Puvi Purohit & Praveen Sharma. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2017; 54:7-8, 506-528. doi: 10.1080/10408363.2017.1408562.
299. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, Schumann K. Does lead use the intestinal absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ²¹⁰Pb and ⁵⁹Fe absorption in duodenum and ileum in vivo. *Toxicology.* 2011;284(1-3):7-11. doi: 10.1016/j.tox.2011.03.005.
300. Lanphear, B.P.; Hornung, R.; Ho, M.; Howard, C.R.; Eberly, S.; Knaufl, K.; Eberle, S. Environmental lead exposure during early childhood. *J. Pediatr.* 2002, 140, 40-47. doi: 10.1067/mpd.2002.120513.
301. Yuri Lorena Moreno Marino, Jose Mauricio Garda Colmenares, Sandra Patricia Chaparro Acuna. Cuantificación voltamétrica de plomo y cadmio en papa fresca. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica.* 2016; 19 (1): 97 -104. doi: 10.31910/rudca.v19.n1.2016.114.
302. Orellana, E. and Erazo, R. (2017) Environmental Risk of Lead Accumulation in Crops Irrigated with Water from the Mantaro River, Jauja Sector, Perú. Pages: 363-376. In: *Ecotoxicology in Latin America.* Editors: Cristiano & Candida Shinn. Nova publishers. 2017. New York. ISBN: 978-1-53610-600-8
303. Zafar Iqbal Khan, Kafeel Ahmad, Sumaira Yasmeen, Nudrat Aisha Akram, Muhammad Ashraf, Naunain Mehmood. Potential health risk assessment of potato (*Solanum tuberosum* L.) grown on metal contaminated soils in the central zone of Punjab, Pakistan. *Chemosphere.* 2017; 166: 157-162, doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.09.064.
304. Janette Musilova , Judita Bystricka, Alena Vollmannova, Silvia Melichacova. Contamination of potato tubers by heavy metals and their influence on the formation of phenolic substances. *Journal of Central European Agriculture.* 2011; 12(3): 433-444. 10.5513/jcea.v12i3.982.
305. Edith Orellana, Mana Carolina Bastos, Walter Cuadrado, Rosa Zarate, Vicky Sarapura, Luz Yallico, Fiorella Tabra, Diana Bao .Heavy Metals in Native Potato and Health Risk Assessment in Highland Andean Zones of Junrn, Peru. *Journal of Environmental Protection.* 2020; 11 (11):921-937. DOI:10.4236/jep.2020.1111058
- 279
306. Zheng N, Wang Q, Zheng D. Health risk of Hg, Pb, Cd, Zn, and Cu to the inhabitants around Huludao Zinc Plant in China via consumption of vegetables. *Sci Total Environ.* 2007 Sep 20;383(1-3):81-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.05.002.
307. Byers HL, McHenry LJ, Grundl TJ. Increased risk for lead exposure in children through consumption of produce grown in urban soils. *Sci Total Environ.* 2020;743:140414. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140414.
308. Mykkanen H, Rasanen L, Ahola M, Kimppa S. Dietary intakes of mercury, lead, cadmium and arsenic by Finnish children. *Hum Nutr Appl Nutr.* 1986 Feb;40(1):32-9. PMID: 3957701.
309. Kinally C, Fuller R, Larsen B, Hu H, Lanphear B. A review of lead exposure source attributional studies. *Sci Total Environ.* 2025 Aug 15;990:179838. doi: 10.1016/j.scitotenv.2025.179838.
310. Hasmi and Anwar Mallongi, 2016. Health Risk Analysis of Lead Exposure from Fish Con-

1982. USA. ISBN 10: 0806703318 / ISBN 13: 9780806703312
330. Scinicariello F, Murray HE, Moffett DB, Abadin HG, Sexton MJ, Fowler BA. Lead and deltaaminolevulinic acid dehydratase polymorphism: where does it lead? A meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2007 Jan;115(1):35-41. doi: 10.1289/ehp.9448
331. Barry, P. S. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Occupational and Environmental Medicine.* 1975; 32(2), 119-139. doi: 10.1136/oem.32.2.119.
332. Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Howarth D, Phillips A, Hall J. Impact on blood lead in children and adults following relocation from their source of exposure and contribution of skeletal tissue to blood lead. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1996 Apr;56(4):543-50. doi: 10.1007/s001289900095.
333. Nilsson U, Attewell R, Christoffersson JO, Schutz A, Ahlgren L, Skerfving S, et al. Kinetics of lead in bone and blood after end of occupational exposure. *Pharmacol Toxicol.* 1991;68:477-484. doi: 10.1111/j.1600-0773.1991.tb01214.x.
334. Brito JA, McNeill FE, Stronach I, Webber CE, Wells S, Richard N, Chettle DR. Longitudinal changes in bone lead concentration: implications for modeling of human bone lead metabolism. *J Environ Monit.* 2001;3:343-351. doi: 10.1039/b103186n
335. Chettle DR. Three decades of in vivo x-ray fluorescence of lead in bone. *X-ray Spectrometry.* 2005;34:446-450. doi: 10.1002/xrs.860
336. Smith DR, Osterloh JD, Flegal AR. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. *Environ Health Perspect.* 1996;104(1):60-6. doi: 10.1289/ehp.9610460.
337. Wilker E, Korrick S, Nie LH, Sparrow D, Vokonas P, Coull B, Wright RO, Schwartz J, Hu H. Longitudinal changes in bone lead levels: the VA Normative Aging Study. *J Occup Environ Med.* 2011 Aug;53(8):850-5. doi: 10.1097/JOM.0b013e3182149e33.
338. Tsaih S, Korrick S, Schwartz J, Lee MT, Amarasiriwardena C, Aro A, et al. Influence of bone resorption on the mobilization of lead from bone among middle-aged and elderly men: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect.* 2001;109:995-999. doi: 10.1289/ehp.01109995.
339. McNeill FE, Stokes L, Brito JAA, Chettle DR, Kaye WE. 109Cd K x ray fluorescence measurements of tibial lead content in young adults exposed to lead in early childhood. *Occup Environ Med.* 2000;57:465-471. doi: 10.1136/oem.57.7.465.
340. Hu H, Payton M, Korrick S, Aro A, Sparrow D, Scott TW, et al. Determinants of bone and blood lead levels among community-exposed middle-aged to elderly men: The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol.* 1996;144:749-759. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008999.
341. Manton WI. Total contribution of airborne lead to blood lead. *Br J Ind Med* 1985;42: 168-72. doi: 10.1136/oem.42.3.168.
342. Rubio C, Gutiérrez AJ, Hardisson A, Martín V, Revert C, Pestana Fernandes PJ, Horta Lopes DJ, Paz-Montelongo S. Dietary Exposure to Toxic Metals (Cd, Pb and Hg) from Cereals Marketed in Madeira and the Azores. *Biol Trace Elem Res.* 2023 Dec;201(12):5861-5870. doi: 10.1007/s12011-023-03643-x.
343. Staffan Skerfving, Ingvar A. Bergdahl. Chapter 43. In *Lead*. Editor(s): Gunnar F. Nordberg, Bruce A. Fowler, Monica Nordberg, *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)*, Academic Press, 2015, Pages 911-967. ISBN 978-0-444-59453-2
344. Brito JA, McNeill FE, Webber CE, Chettle DR. Grid search: an innovative method for the estimation of the rates of lead exchange between body compartments. *J Environ Monit.* 2005 Mar;7(3):241-7. doi: 10.1039/b416888k.
345. Nie H, Chettle DR, Webber CE, Brito JA, O'Meara JM, McNeill FE. The study of age influence on human bone lead metabolism by using a simplified model and X-ray fluorescence data. *J Environ Monit.* 2005 Nov;7(11):1069-73. doi: 10.1039/b507190f.
346. de Souza ID, de Andrade AS, Dalmolin RJS. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. *Crit Rev Toxicol.* 2018 May;48(5):375-386. doi: 10.1080/10408444.2018.1429387.
347. Gwiazda R, Campbell C, Smith D. A noninvasive isotopic approach to estimate the bone lead contribution to blood in children: implications for assessing the efficacy of lead abatement. *Environ Health Perspect.* 2005;113:104-110. doi: 10.1289/ehp.7241.
348. Brown MJ, Hu H, Gonzales CT, Peterson KE, Sanin LH, Kageyama ML, et al. Determi-

- nants of bone and blood lead concentrations in the early postpartum period. *Occup Environ Med.* 2000;57:535-541. doi: 10.1136/oem.57.8.535.
349. Chettle DR, Dietrich KN, Bhattacharya A, Kalkwarf HJ, Altmann L, Wei C, et al. Early childhood lead exposure is not reflected in adult bone lead: Results of a sub-cohort of African American women in the Cincinnati lead study. *Environ Res.* 2023 Aug 15;231(Pt 1):115956. doi: 10.1016/j.envres.2023.115956.
350. Gulson BL, Pounds JG, Mushak R, Thomas BJ, Gray B, Korsch MJ. Estimation of cumulative lead releases (lead flux) from the maternal skeleton during pregnancy and lactation. *J Lab Clin Med.* 1999;134:631-640. doi: 10.1016/S0022-2143(99)90173-5.
351. Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Palmer JM, Donnelly JB. Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation - a summary of long-term research. *The Science of the Total Environment.* 2003;303:79-104. doi: 10.1016/S0048-9697(02)00395-0.
352. Rothenberg SJ, Khan F, Manalo AM, Jiang J, Cuellar R, Reyes S, et al. Maternal bone lead contribution to blood lead during and after pregnancy. *Environmental Res.* 2000;82:81-90. doi: 10.1006/enrs.1999.4040.
353. Tellez-Rojo MM, Hernandez-Avila M, Gonzalez-Cossio T, Romieu I, Aro A, Palazuelos E, et al. Impact of breast-feeding on the mobilization of lead from bone. *Am J Epidemiol.* 2002;155:420-428. doi: 10.1093/aje/155.5.420.
354. Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Kuntzleman D, Reese YR, Kuehnemann TJ. Release of lead from bone in pregnancy and lactation. *Environ Res.* 2003;92:139-151. doi: 10.1016/S0013-9351(02)00033-9.
355. Hernandez AM, Villalpando CG, Palazuelos E, Hu H, Villalpando MEG. Determinants of blood lead levels across the menopausal transition. *Archives of Environmental Health.* 2000;55:355-360. doi: 10.1080/00039890009604028.
356. Korricks SA, Schwartz J, Tsaih SW, Hunter DJ, Aro A, Rosner B, et al. Correlates of bone and blood lead levels among middle-aged and elderly women. *American Journal of Epidemiology.* 2002;156:335-343. doi:10.1093/aje/kwf042.
357. Latorre FG, Hernandez-Avila M, Orozco JT, Medina CA, Aro A, Palazuelos E, Hu H. Relationship of blood and bone lead to menopause and bone mineral density among middle-age women in Mexico City. *Environ Health Perspect.* 2003;111:631-636. doi: 10.1289/ehp.111-1241456.
358. Berkowitz GS, Wolff MS, Lapinski RH, Todd AC. Prospective study of blood and tibia in women undergoing surgical menopause. *Environ Health Perspect.* 2004;112:1673-1678. doi: 10.1289/ehp.7005.
359. Berlin K, Gerhardsson L, Borjesson J, Lindh E, Lundstrom N, Schutz A, et al. Lead intoxication caused by skeletal disease. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21:296-300. doi: 10.5271/sjweh.42.
360. Dye BA, Hirsch R, Brody DJ. The relationship between blood lead levels and periodontal bone loss in the United States, 1888-1994. *Environ Health Perspect.* 2002;110:997-1002. doi: 10.1289/ehp.02110997
361. Kwon S.-Y., Bae O.-N., Noh J.-Y., Kim K., Kang S., Shin Y.-J., Lim K.-M., Chung J.-H. Erythrophagocytosis of lead-exposed erythrocytes by renal tubular cells: possible role in lead-induced nephrotoxicity. *Environ. Heal. Perspect.* 2015;123:120-127. doi:10.1289/ehp.1307881.
362. Barry PS. Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med.* 1981 Feb;38(1):61-71. doi: 10.1136/oem.38.1.61.
363. Gross, S. B., Pfitzer, E. A., Yeager, D. W. & Kehoe, R. A. Lead in human tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 1975; 32(3), 638-651. doi: 10.1016/0041-008X(75)90127-1.
364. Gerhardsson, L. et al. Lead in tissues of deceased lead smelter workers. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 1995; 9(3), 136-143. doi: 10.1016/S0946-672X(11)80037-4.
365. Gerhardsson, L., Brune, D., Nordberg, G. F. & Wester, P. O. Distribution of cadmium, lead and zinc in lung, liver and kidney in long-term exposed smelter workers. *Science of the total environment.* 1986; 50, 65-85. doi: 10.1016/0048-9697(86)90352-9.
366. Oldereid, N. B., Thomassen, Y., Attramadal, A., Olaisen, B. & Puivis, K. Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *Journal of reproduction and fertility.* 1993; 99(2), 421-425. doi: 10.1530/jrf.0.0990421.
367. Ercal, N.; Gurer-Orhan, H.; Aykin-Burns, N. Toxic metals and oxidative stress part I: Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001, 1, 529- 539.

doi: 10.2174/1568026013394831

368. Reyes J.L., Molina-Jijon E., Rodriguez-Munoz R., Bautista-Garda P., Debray-Garda Y., Namorado M.D.C. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res. Int.* 2013;2013:730789. doi: 10.1155/2013/730789.

369. Matovfc, V.; Buha, A.; Bukfc-Cosfc, D.; Bulat, Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food Chem. Toxicol.* 2015, 78, 130-140. doi: 10.1016/j.fct.2015.02.011.

370. Lee, D.; Lim, J.; Song, K.; Boo, Y.; Jacobs, D. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the U.S. population: Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114, 350-354. doi: 10.1289/ehp.8462.

371. Khan DA, Qayyum S, Saleem S, Khan FA. Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. *Toxicol Ind Health.* 2008 Oct;24(9):611-8. doi: 10.1177/0748233708099537.

372. Qu C.S., Ma Z.W., Yang J., Liu Y., Bi J., Huang L., Human exposure pathways of heavy metals in a lead-zinc mining area, Jiangsu Province, China. *PLoS One*, 2012, 7(11), e46793. doi: 10.1371/journal.pone.0046793.

373. Kasperczyk S., Dobrakowski M., Kasperczyk J., Ostalowska A., Zalejska-Fiolka J., Birkner E., Beta-carotene reduces oxidative stress, improves glutathione metabolism and modifies antioxidant defense systems in lead-exposed workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2014b, 280(1), 36-41. doi: 10.1016/j.taap.2014.07.006.

374. Shraideh Z., Badran D., Hunaiti A., Battah A., Association between occupational lead exposure and plasma levels of selected oxidative stress related parameters in Jordanian automobile workers. *Int. J. Occup. Med. Env.*, 2018, 31(4), 517525. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01243.

375. Conterato G.M., Bulcao R.P., Sobieski R., Moro A.M., Charao M.F., de Freitas F.A., et al., Blood thioredoxin reductase activity, oxidative stress and hematological parameters in painters and battery workers: relationship with lead and cadmium levels in blood. *J. Appl. Toxicol.*, 2013, 33(2):142-50. doi: 10.1002/jat.1731. doi: 10.1002/jat.1731.

376. Qiuyu Sun, YingLiaLijunShi, RiazHussain.

KhalidMehmood, ZhaoxinTangaHuiZhang. Heavy metals induced mitochondrial dysfunction in animals: Molecular mechanism of toxicity, *Toxicology.* 2022;449 (Suppl 1):153136. doi: 10.1016/j.tox.2022.153136.

377. Qing Han, Wei Zhang, JingChong Guo, Qian Zhu, Hui Chen, YongLi Xia, Gaochun Zhu Mitochondrion: a sensitive target for Pb exposure. *The Journal of Toxicological Sciences* 2021; 46(8):345-358. doi: 10.2131/jts.46.345.

378. Larsen B, Sánchez-Triana E. Global health burden and cost of lead exposure in children and adults: a health impact and economic modelling analysis. *Lancet Planet Health.* 2023 Oct;7(10):e831-e840. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00166-3.

379. Patil AJ, Bhagwat VR, Patil JA, Dongre NN, Ambekar JG, Jailkhani R, Das KK. Effect of Lead (Pb) Exposure on the Activity of Superoxide Dismutase and Catalase in Battery Manufacturing Workers (BMW) of Western Maharashtra (India) with Reference to Heme biosynthesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2006; 3(4):329- 337. doi: 10.3390/ijerph2006030041.

380. Bokara KK, BrownE, McCormick R, Yallapragada P, Rajanna S. Lead-induced increase in antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in developing rat brain. *Biometals.* 2008;21(1):9-16. doi: 10.1007/s10534-007-9088-5.

381. Ponce-Canchihuaman J.C., Perez-Mendez O., Hernandez-Munoz R., Torres-Duran P.V., JuarezOropeza M.A. Protective effects of *Spirulina maxima* on hyperlipidemia and oxidative-stress induced by lead acetate in the liver and kidney. *Lipids Health Dis.* 2010;9(35). doi: 10.1186/1476-511X-9-35.

382. Ahamed M., Siddiqui M.K.J. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clin. Nutr.* 2007;26:400-408.

383. Mukisa A, Kasozi D, Aguttu C and Kyambadde J. Delta-Aminolevulinic acid dehydratase enzyme activity and susceptibility to lead toxicity in Uganda's urban children. *F1000 Research* 2022, 11:538

384. Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med.* 2000 Nov 15;29(10):927-45. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00413-5.

385. Coban, T.A.; Senturk, M.; Ciftci, M.; Kufrevioglu, O.I. Effects of some metal ions on human erythrocyte glutathione reductase: An in vitro study. *Protein Pept Lett.* 2007;14:1027-1030. doi: 10.2174/092986607782541060.
386. Hunaiti, A.A.; Soud, M. Effect of lead concentration on the level of glutathione, glutathione Stransferase, reductase and peroxidase in human blood. *Sci. Total Environ.* 2000;248: 45-50. doi: 10.1016/S0048-9697(99)00359-7.
387. Bokara, K.K.; Blaylock, I.; Denise, S.B.; Bettaiya, R.; Rajanna, S.; Yallapragada, P.R. Influence of lead acetate on glutathione and its related enzymes in different regions of rat brain. *J. Appl. Toxicol.* 2009;29: 452-458.
388. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit.* 2006 Mar;12(3):RA57-65. PMID: 16501435
389. Giorgi C, Marchi S, Pinton P, 2018. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19:713-730. doi: 10.1038/s41580-018-0052-8.
390. Farmand F, Ehdaie A, Roberts CK, Sindhu RK. Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase. *Environ Res.* 2005;98(1):33-9. doi: 10.1016/j.envres.2004.05.006.
391. Florea A-M, Taban J, Varghese E, Alost BT, Moreno S, Busselberg D. Lead (Pb 2+) neurotoxicity: Ion-mimicry with calcium (Ca 2+) impairs synaptic transmission. A review with animated illustrations of the pre- and post-synaptic effects of lead. *J Local Glob Heal Sci* 2013;4 <http://dx.doi.org/10.5339/jlghs.2013.4>
392. Simons TJB, 1993. Lead-calcium interactions in cellular lead toxicity. *Neurotoxicology* 14, 77-85. PMID: 8247414.
393. Gillis BS, Arbieva Z, Gavin IM. Analysis of lead toxicity in human cells. *BMC Genomics.* 2012 Jul 27;13:344. doi: 10.1186/1471-2164-13-344.
394. Soleimanpour, S.A.; Crutchlow, M.F.; Ferrari, A.M.; Raum, J.C.; Groff, D.N.; Rankin, M.M.; Etal. Calcineurin signaling regulates human islet beta-cell survival. *J. Biol. Chem.* 2010, 285(51), 40050-9. doi:10.1074/jbc.M110.154955.
395. Kern, M.; Audesirk, G. Stimulatory and inhibitory effects of inorganic lead on calcineurin. *Toxicology* 2000; 150(1-3):171-8. doi: 10.1016/S0300-483x(00)00258-4.
396. Denny, J.B. Molecular mechanisms, biological actions, and neuropharmacology of the growth-associated protein GAP-43. *Curr. Neuropharmacol.* 2006; 4: 293-304. doi: 10.2174/157015906778520782.
397. Dent, E.W.; Meiri, K.F. Distribution of phosphorylated GAP-43 (neuromodulin) in growth cones directly reflects growth cone behavior. *J. Neurobiol.* 1998; 35: 287-299. doi: 10.1002/(SICI)1097-4695(19980605)35:3<287::AID-NEU-6>3.0.CO;2-V.
398. Di Luca, M.; Pastorino, L.; Raverdino, V.; De Graan, P.N.; Caputi, A.; Gispen, W.H.; Cattabeni, F. Determination of the endogenous phosphorylation state of B-50/GAP-43 and neurogranin in different brain regions by electrospray mass spectrometry. *FEBS Lett.* 1996; 389: 309-313. doi: 10.1016/0014-5793(96)00612-6.
399. Long, G.J.; Rosen, J.F.; Schanne, F.A. Lead activation of protein kinase C from rat brain. Determination of free calcium, lead, and zinc by ¹⁹F NMR. *J. Biol. Chem.* 1994;269: 834-837. doi: 10.1016/S0021-9258(17)42188-0.
400. Zhong L, Gerges NZ. Neurogranin targets calmodulin and lowers the threshold for the induction of long-term potentiation. *PLoS One.* 2012;7(7):e41275. doi: 10.1371/journal.pone.0041275.
401. Goldberg A, Meredith PA, Miller S, Moore MR, Thompson GG. Hepatic drug metabolism and haem biosynthesis in lead poisoned rats. *Br J Pharmacol* 1978;62: 529-536. doi: 10.1111/j.1476-5381.1978.tb07757.x.
402. Degawa M, Aria, H, Kubota M, Hashimoto Y. Ionic lead, a unique metal ion as an inhibitor for cytochrome P4501A2 (CYP1A2) expression in the rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 1086-1092. doi: 10.1006/bbrc.1994.1561.
403. Jover R, Lindberg RLP, Meyer UA. Role of heme in cytochrome P450 transcription and function in mice treated with lead acetate. *Mol Pharmacol.* 1996;50: 474-481. PMID: 8794884.
404. Alvares AP, Fischbein A, Sassa S, Anderson KE, Kappas A. Lead intoxication: effects on cytochrome P-450-mediated hepatic oxidations. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19:183-190. doi: 10.1002/cpt.1976192183.
405. Crystel Taupeau, Joel Poupon, Dominique

- Treton, Aurelie Brosse, Yolande Richard, Veronique Machelon, Lead Reduces Messenger RNA and Protein Levels of Cytochrome P450 Aromatase and Estrogen Receptor β 3 in Human Ovarian Granulosa Cells, *Biology of Reproduction*. 2003; 68(6): 1982-1988. doi: 10.1095/biolreprod.102.009894.
406. Ulrich M. Zanger, Matthias Schwab. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;138(1): 103-14. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
407. Mohamed Abdulla. Chapter 13 - Lead, In: Part II: Toxic trace elements. *Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health*. Editor(s): Ananda S. Prasad, George J. Brewer, Academic Press, 2020, Pages 181-191. doi: 10.1016/B978-0-12-805378-2.00014-0.
408. Wang X, Ding N, Harlow SD, Randolph JF Jr, Mukherjee B, Gold EB, Park SK. Exposure to heavy metals and hormone levels in midlife women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Environ Pollut*. 2023 Jan 15;317:120740. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120740.
409. Korashy HM, El-Kadi AO. Modulation of TCDD-mediated induction of cytochrome P450 1A1 by mercury, lead, and copper in human HepG2 cell line. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(1):154-8. doi: 10.1016/j.tiv.2007.08.003.
410. Korashy HM, El-Kadi AO. Transcriptional and posttranslational mechanisms modulating the expression of the cytochrome P450 1A1 gene by lead in HepG2 cells: a role of heme oxygenase. *Toxicology*. 2012;291(1-3):113-21. doi: 10.1016/j.tox.2011.12.023
411. Korashy HM, El-Kadi AO. Regulatory mechanisms modulating the expression of cytochrome P450 1A1 gene by heavy metals. *Toxicol Sci*. 2005;88(1):39-51. doi: 10.1093/toxsci/kfi282.
412. Anwar-Mohamed A, Elbekai RH, El-Kadi AO. Regulation of CYP1A1 by heavy metals and consequences for drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(5):501-21. doi: 10.1517/17425250902918302.
413. Suzuki T, Morimura S, Diccianni MB, Yamada R, Hochi S-I, Hirabayashi M, et al. Activation of glutathione transferase P gene by lead requires glutathione transferase P enhancer I. *J Biol Chem* 1996; 271 : 1626-32. doi: 10.1074/jbc.271.3.1626
414. Qian ZM, Morgan EH. Effect of lead on the transport of transferrin-free and transferrin-bound iron into rabbit reticulocytes. *Biochem Pharmacol* 1990; 40 : 1049-54. doi: 10.1016/0006-2952(90)90492-4.
415. Silbergeld EK. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat Res* 2003; 533(1-2):121-33. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2003.07.010.
416. Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *Am J Ind Med* 2000; 38(3):316-23. doi: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<316::aid-ajim11>3.0.co;2-p.
417. Jintana Sirivarasai, Winai Wananukul, Sming Kaojarern, Suwannee Chanprasertyothin Nisakron Thongmung, Wipa Ratanachaiwong, Et al. Association between Inflammatory Marker, Environmental Lead Exposure, and Glutathione STransferase Gene. *Biomed Res Int*. 2013;2013:474963. doi: 10.1155/2013/474963.
418. Sanchez OF, Lin LF, Xie J, Freeman JL, Yuan C. Lead exposure induces dysregulation of constitutive heterochromatin hallmarks in live cells. *Curr Res Toxicol*. 2021;3:100061. doi: 10.1016/j.crtox.2021.100061
419. Eid A., Bihaqi S.W., Renehan W.E., Zawia N.H. Developmental lead exposure and lifespan alterations in epigenetic regulators and their correspondence to biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016;2:123-131. doi: 10.1016/j.dadm.2016.02.003
420. Li C., Yang X., Xu M., Zhang J., Sun N. Epigenetic marker (LINE-1 promoter) methylation level was associated with occupational lead exposure. *Clin. Toxicol*. 2013;51(4):225-229. doi: 10.3109/15563650.2013.776595
421. Sen, A.; Cingolani, P.; Senut, M.-C.; Land, S.; Mercado-Garcia, A.; Tellez-Rojo, M.M.; Baccarelli, A.A.; Wright, R.O.; Ruden, D.M. Lead exposure induces changes in 5-hydroxymethylcytosine clusters in CpG islands in human embryonic stem cells and umbilical cord blood. *Epigenetics* 2015, 10, 607-621. doi: 10.1080/15592294.2015.1050171
422. Sen, A.; Heredia, N.; Senut, M.-C.; Land, S.; Hollocher, K.; Lu, X.; Dereski, M.O.; Ruden, D.M. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be trans-

- mitted to the grandchildren. *Sci. Rep.* 2015, 5, 14466. doi: 10.1038/srep14466
423. Marchetti C. Molecular targets of lead in brain neurotoxicity. *Neurotox. Res.* 2003;5:221-235. doi: 10.1007/BF03033142.
424. Faulk, C.; Barks, A.; Sanchez, B.N.; Zhang, Z.; Anderson, O.S.; Peterson, K.E.; Dolinoy, D.C. Perinatal Lead (Pb) Exposure Results in Sex-Specific Effects on Food Intake, Fat, Weight, and Insulin Response across the Murine Life- Course. *PLoS ONE* 2014, 9, e104273. doi: 10.1371/journal.pone.0104273
425. Faulk, C.; Barks, A.; Liu, K.; Goodrich, J.M.; Dolinoy, D.C. Early-life lead exposure results in dose- and sex-specific effects on weight and epigenetic gene regulation in weanling mice. *Epigenomics Epigenetics.* 2015;10: 607-621. doi: 10.2217/epi.13.49
426. Maqusood Ahamed, Mohd Javed Akhtar, Sanjeev Verma, Archana Kumar, Mohammad K.J. Siddiqui. Environmental lead exposure as a risk for childhood aplastic anemia. *BioScience Trends.* 2011;5(1):38-43. doi: 10.5582/bst.2011.v5.1.38.
427. Asenjo S, Nunez O, Segu-Tell J, Pardo Romaguera E, Canete Nieto A, Martm-Mendez I, Bellan A, Garda-Perez J, Carceles-Alvarez A, Ortega-Garda JA, Ramis R. Cadmium (Cd) and Lead (Pb) topsoil levels and incidence of childhood leukemias. *Environ Geochem Health.* 2022;44(8):2341-2354. doi: 10.1007/s10653-021-01030-w.
428. Myeloproliferative Neoplasms—Health Professional Version. Página web. Accesado el 08-09-25. En: <https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/hp>
429. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Res.* 1989;49(14):4030-7. PMID: 2736544.
430. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: The SETIL study. *Occup Environ Med.* 2013;70(9):648-55. doi: 10.1136/oemed-2012-100951.
431. Whitehead TP, Ward MH, Colt JS, Dahl G, Ducore J, Reinier K, Gunier RB, Katharine Hammond S, Rappaport SM, Metayer C. Dust metal loadings and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(6):593-8. doi: 10.1038/jes.2015.9.
432. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W, et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer.* 1988;62(3):635-44. doi: 10.1002/1097-0142(19880801)62:3<635::aid-cnrcr2820620332>3.0.co;2-3.
433. McKinney PA, Fear NT, Stockton D UK Childhood Cancer Study Investigators. Parental occupation at periconception: Findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med.* 2003;60(12):901-9. doi: 10.1136/oem.60.12.901.
434. Wulff M, Hogberg U, Sandstrom A. Cancer incidence for children born in a smelting community. *Acta Oncol.* 1996;35(2):179-83. doi: 10.3109/02841869609098499.
435. Garda-Perez J, Gomez-Barroso D, Tama-yo-Uria I, Ramis R. Methodological approaches to the study of cancer risk in the vicinity of pollution sources: the experience of a population-based case-control study of childhood cancer. *Int J Health Geogr.* 2019 May 28;18(1):12. doi: 10.1186/s12942-019-0176-x.
436. Edwin van Wijngaarden & Mustafa Dosemeci. Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: Findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-1989. 2006; 119(5):1136-44. doi: 10.1002/ijc.21947. Erratum in: *Int J Cancer.* 2007 Aug 1;121(3):698.
437. Anttila A, Heikkila P, Nykyri E, Kauppinen T, Pukkala E, Hernberg S, Hemminki K. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996; 38(2):131-6. doi: 10.1097/00043764-199602000-00010.
438. Anttila A, Heikkila P, Pukkala E, Nykyri E, Kauppinen T, Hernberg S, Hemminki K. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21(6):460-9. doi: 10.5271/sjweh.62.
439. Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF. Brain cancer and occupational exposure to lead. *J Occup Environ Med* 1998;40(11):937-42. doi: 10.1097/00043764-199811000-00001.
440. Cocco P, Heineman EF, Dosemeci M. Occupational risk factors for cancer of the central nervous system (CNS) among US women. *Am J Ind Med* 1999; 36(1):70-4. doi: 10.1002/(sici)109

- 7-0274(199907)36:1<70::aid-ajim10>3.0.co;2-5. PMID: 10361589.
441. Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12):1678-83. PMID: 12496061.
442. Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Plato N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med* 2002; 42(3):214-27. doi: 10.1002/ajim.10107.
443. Sunderman F. W., Jr. Nasal toxicity, carcinogenicity, and olfactory uptake of metals. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2001; 31 324. PMID: 11314863.
444. Howell AE, Zheng J, Haycock PC, McAleenan A, Relton C, Martin RM, Kurian KM. Use of Mendelian Randomization for Identifying Risk Factors for Brain Tumors. *Front Genet.* 2018;9:525. doi: 10.3389/fgene.2018.00525.
445. Wang B, Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:898034. doi: 10.1155/2013/898034.
446. Ilango S, Paital B, Jayachandran P, Padma PR, Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020 ;25(6):1058-1109. doi: 10.2741/4847.
447. Parent M. E., Turner M. C., Lavoue J., Richard H., Figuerola J., Kincl L., et al. Lifetime occupational exposure to metals and welding fumes, and risk of glioma: a 7-country populationbased case-control study. *Environ. Health* 2017;16(1):90. doi: 10.1186/s12940-017-0300-y.
448. Samkange-Zeeb F., Schlehofer B., Schuz J., Schlaefer K., Berg-Beckhoff G., Wahrendorf J., et al. (2010). Occupation and risk of glioma, meningioma and acoustic neuroma: results from a German case-control study (interphone study group, Germany). *Cancer Epidemiol.* 2010;34(1):55-61. doi: 10.1016/j.canep.2009.12.003.
449. Rajaraman P., Stewart P. A., Samet J. M., Schwartz B. S., Linet M. S., Zahm S. H., et al. Lead, genetic susceptibility, and risk of adult brain tumors. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2006 ;15(12):2514-20. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0482.
450. Bhatti P., Stewart P. A., Hutchinson A., Rothman N., Linet M. S., Inskip P. D., et al. Lead exposure, polymorphisms in genes related to oxidative stress, and risk of adult brain tumors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2009; 18 1841-1848. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0197.
451. Lam T. V., Agovino P., Niu X., Roche L. Linkage study of cancer risk among leadexposed workers in New Jersey. *Sci. Total Environ.* 2007; 372(2-3):455-62. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.10.018.
452. Ahn J, Park MY, Kang MY, Shin IS, An S, Kim HR. Occupational Lead Exposure and Brain Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 3;17(11):3975. doi: 10.3390/ijerph17113975
453. Ward E.M., Schulte P.A., Straif K., Hopf N.B., Caldwell J.C., Carreon T., Et al. Research recommendations for selected IARCclassified agents. *Environ. Health Perspect.* 2010;118:1355-1362. doi: 10.1289/ehp.0901828.
454. IARC (International Agency for Research on Cancer) Inorganic and organic lead compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2006c;87:1-471. Página Web. Accesado el 06-09-25. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321297/>
455. Steenland K., Barry V., Anttila A., Sallmen M., Mueller W., Ritchie P., McElvenny D.M., Straif K. Cancer incidence among workers with blood lead measurements in two countries. *Occup. Environ. Med.* 2019;76:603-610. doi: 10.1136/oe-med-2019-105786.
456. Meng Y., Tang C., Yu J., Meng S., Zhang W. Exposure to lead increases the risk of meningioma and brain cancer: A meta-analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020;60:126474. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126474.
457. Sohrabi M, Kheiri Z, Gholami A, Haghighi M, Safarnezhad Tameshkel F, Khoonsari M, Adelani M, Mirhosseini A, Sohrabi M, Rezaei Farimani A, Zamani F, Ajdarkosh H, Faraji AH. The Comparison of the Plasma Levels of the Lead Element in Patients with Gastrointestinal Cancers and Healthy Individuals. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Sep 1;20(9):2639-2644. doi: 10.31557/AP-JCP.2019.20.9.2639.
458. Lin X, Peng L, Xu X, Chen Y, Zhang Y, Huo X. Connecting gastrointestinal cancer risk to cadmium and lead exposure in the Chaoshan population of Southeast China. *Environ Sci*

- Pollut Res Int. 2018;25(18):17611-17619. doi: 10.1007/s11356-018-1914-5.
459. Song H, Liu J, Cao Z, Luo W, Chen JY. Analysis of disease profile, and medical burden by lead exposure from hospital information systems in China. *BMC Public Health*. 2019; 27;19(1):1170. doi: 10.1186/s12889-019-7515-5.
460. Lundstrom NG, Nordberg G, Englyst V, Gerhardsson L, Hagmar L, Jin T, Rylander L, Wall S. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(1):24-30. doi:10.5271/sjweh.174
461. Liao LM, Friesen MC, Xiang YB, Cai H, Koh DH, Ji BT, Yang G, Li HL, Locke SJ, Rothman N, Zheng W, Gao YT, Shu XO, Purdue MP. Occupational Lead Exposure and Associations with Selected Cancers: The Shanghai Men's and Women's Health Study Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2016;124(1):97-103. doi: 10.1289/ehp.1408171.
462. Southard EB, Roff A, Fortugno T, Richie JP Jr, Kaag M, Chinchilli VM, Virtamo J, Albanes D, Weinstein S, Wilson RT. Lead, calcium uptake, and related genetic variants in association with renal cell carcinoma risk in a cohort of male Finnish smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21 (1):191 -201. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0670. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(4):696.
463. Vigeh M, Yunesian M, Matsukawa T, Shamsipour M, Jeddi MZ et al. Prenatal blood levels of some toxic metals and the risk of spontaneous abortion. *J Environ Health Sci Eng*. 2021. 26;19(1):357-363.
464. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 533: lead screening during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):416-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826804e8.
465. Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Garcia M, Reynoso B, Reyes S, Diaz M, Todd AC. Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12):1079-87. doi: 10.1093/aje/kwf163.
466. Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, Smith D, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Schwartz J, Schnaas L, Mercado- Garcia A, Hernandez-Avila M. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1730-5. doi: 10.1289/ehp.9069
467. Liu J, Gao D, Chen Y, Jing J, Hu Q. Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology*. 2014;44C:1-7. doi; 10.1016/j.neuro.2014.05.001
468. Rodosthenous RS, Burris HH, Svensson K, Amarasiriwardena CJ, Cantoral A, Schnaas L, Et al. Prenatal lead exposure and fetal growth: Smaller infants have heightened susceptibility. *Environ Int*. 2017;99:228-233. doi:10.1016/j.envint.2016.12.010
469. CDC. Breastfeeding. Página web. Acceso el 28-06-22 en: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/environmentalexposures/lead.html#:~:text=cannot%20be%20corrected.-.How%20Might%20Lead%20Affect%20Breastfeeding%20Mothers%20and%20Infants%3F.the%20neurodevelopment%20of%20their%20child>.
470. Lanphear BP, Hornung R, Houry J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Erratum: "Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis". *Environ Health Perspect*. 2005; 113(7):894-9. doi: 10.1289/ehp.7688. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2019;127(9):99001. doi: 10.1289/EHP5685.
471. Tellez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Schnaas-Arrieta L, et al. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 2006; 118: e323-30. doi: 10.1542/peds.2005-3123
472. Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, Hammond PB, Berger O, Succop PA, et al. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics*. 1987;80(5):721-30. PMID: 2444921.
473. Gajewska K, Laskowska M, Almeida A, Pinto E, Skorzynska-Dziduszko K, Blazewicz A. Lead Levels in Non- Occupationally Exposed Women with Preeclampsia. *Molecules*. 2021;26(10):3051. doi: 10.3390/molecules26103051
474. CDC. Childhood Lead Poisoning Preven-

- tion. Pregnant Women. Risk Factors and Pregnancy. Página Web. Accesado el 08-08-26. En: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/risk-factors/pregnancy.html>
475. E. Budtz-Jørgensen, D. Bellinger, B. Lanphear, P. Grandjean. International Pooled Lead Study Investigators. An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children. *Risk Anal* Mar.2013; 33 (3): 450-461 doi: 10.1111/j.1539-6924.2012.01882.x
476. Environmental & Occupational Health Sciences. Clinical Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women and the Breastfed Infant. Pediatrics Environmental Health Speciality Units. University of Washington. School of Public Health. EUA. 2020. Página web. Accesado el 06/09/25. En: https://pehsu.deohs.washington.edu/sites/pehsu/files/Lead%20Exposure%20in%20Pregnant%20and%20Breastfeeding%20Women_updated%20June%202020.pdf y https://deohs.washington.edu/sites/default/files/images/Clinical_Management_of_Lead_Exposure_in_Pregnancy_and_Breastfeeding_6.2018_0.pdf
477. Levin R, Brown MJ, Kashtock ME, Jacobs DE, Whelan EA, Rodman J, Schock MR, Padilla A, Sinks T. Lead exposures in U.S. Children, 2008: implications for prevention. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(10):1285-93. doi: 10.1289/ehp.11241
478. Poropat AE, Laidlaw MAS, Lanphear B, Ball A, Mielke HW. Blood lead and preeclampsia: A meta-analysis and review of implications. *Environ Res*. 2018 Jan; 160:12-19. doi: 10.1016/j.envres.2017.09.014.
479. Habibian A, Abyadeh M, Abyareh M, Rahimi Kakavandi N, Habibian A, Khakpash M, Ghazi-Khansari M. Association of maternal lead exposure with the risk of preterm: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7222-7230. doi: 10.1080/14767058.2021.1946780.
480. Wang D, Fu X, Zhang J, Xu C, Hu Q, Lin W. Association between blood lead level during pregnancy and birth weight: A meta-analysis. *Am J Ind Med*. 2020 Dec;63(12):1085-1094. doi:10.1002/ajim.23187.
481. Needelman HL, Rabinowitz M, Leviton A, Linn S, Schoenbaum S. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA*. 1984;251: 2956-9. PMID: 6716624.
482. Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, Apelberg BJ, Silbergeld EK, Caldwell KL, Jones RL, Halden RU, Witter FR, Goldman LR. Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2011;119(5):664-9. doi: 10.1289/ehp.1002721
483. Rabinowitz M, Bellinger D, Leviton A, Needleman H, Schoenbaum S. Pregnancy hypertension, blood pressure during labor, and blood lead levels. *Hypertension* 1987; 10 : 447-51. doi: 10.1161/01.HYP.10.5.447
484. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J, et al. Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. *Environ Health Perspect*. 2009;117(10):1526-30. doi: 10.1289/ehp.0800488.
485. Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Rojas Lopez M, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;150(6):590-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010057.
486. Irgens A, Kruger K, Skoive AH, Irgens LM. Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med* 1998;34(5):431-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199811)34:5<431::aid-ajim3>3.0.co;2-t.
487. Sowers M.R., Scholl T.O., Hall G., Janausch M.L., Kemp F.W., Li X. et al. Lead in breast milk and maternal bone turnover. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(3):770-6. doi: 10.1067/mob.2002.125736.
488. Gulson B.L., Jameson C.W., Mahaffey K.R., Mizon K.J., Korsch M.J & Vimpani G. Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J Lab Clin Med*. 1997; 130(1):51-62. doi: 10.1016/s0022-2143(97)90058-5.
489. Lozoff B, Jimenez E, Wolf A, Angelilli M, Zatakia J, Jacobson S. et al. Higher infant blood lead levels with longer duration of breastfeeding. *J Pediatr*. 2009; 155(5):663-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.04.032.
490. Michael Weitzman & Meredith Kursmark. Breast-feeding and Child Lead Exposure: A Cause for Concern. *The J Ped*. 2009; 155(5):610-611. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.035.
491. Gulson B., Jameson C., Mahaffey K., Mizon K., Patison N., Law A. et al. Relationships of lead

- in breast milk to lead in blood, urine and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect.* 1998; 106(10):667-74. doi: 10.1289/ehp.98106667.
492. CDC. Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. Adrienne S. Ettinger & Anne Guthrie Wengrovitz Editors. CDC Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention USA. 2010. Página web. Accesada el 08-09-25. En: https://www.cdc.gov/lead-prevention/media/pdfs/2025/03/cdc_147837_DS1.pdf
493. Gomaa A, Hu H, Bellinger D, Schwartz J, Tsaih SW, Gonzalez-Cossio T, Schnaas L, Peterson K, Aro A, Hernandez-Avila. M. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):110-8. doi: 10.1542/peds.110.1.110.
494. Stephen J. Rothenberg, Selene Cansino, Carol Sepkoski, Leticia Mercado Torres, Sandra Medina, Et al. Prenatal and perinatal lead exposures alter acoustic cry parameters of neonate. *Neurotox and Teratol.* 1995;17(2):151-60. doi: 10.1016/0892-0362(94)00066-m.
495. Rothenberg SJ, Poblano A, Schnaas L. Brainstem. Auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(4):503-10. doi: 10.1016/s0892-0362(00)00079-9.
496. Rothenberg SJ, Poblano A, Garza-Morales S. Prenatal and perinatal low level lead exposure alters brainstem auditory evoked responses in infants. *Neurotoxicology.* 1994 Fall; 15(3):695-9.
497. Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(2):172-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e-3282f4f97b.
498. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Shao J, Meeker J, Lozoff B. Low-level prenatal lead exposure alters auditory recognition memory in 2-month-old infants: an event-related potentials (ERPs) study. *Dev Neuropsychol.* 2014;39(7):516-28. doi: 10.1080/87565641.2014.959172.
499. Silver MK, Li X, Liu Y, Li M, Mai X, Kaciroti N, Kileny P, Tardif T, Meeker JD, Lozoff B. Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function. *Environ Health.* 2016 7;15(1):65. doi: 10.1186/s12940-016-0148-6.
500. Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, Martinez S, Hernandez C, Osorio E, Velasco SR, Perroni E. Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ Health Perspect.* 2006;114(5):791-7. doi: 10.1289/ehp.8552.
501. Schwaba T, Bleidorn W, Hopwood CJ, Gebauer JE, Rentfrow PJ, Potter J, Gosling SD. The impact of childhood lead exposure on adult personality: Evidence from the United States, Europe, and a large-scale natural experiment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(29):e2020104118. doi: 10.1073/pnas.2020104118.
502. D. K. Marcus, J. J. Fulton, E. J. Clarke. Lead and conduct problems: A meta-analysis. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2010; 39(2):234-41. doi: 10.1080/15374411003591455.
503. Gibson JM, MacDonald JM, Fisher M, Chen X, Pawlick A, Cook PJ. Early life lead exposure from private well water increases juvenile delinquency risk among US teens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(6):e2110694119. doi: 10.1073/pnas.2110694119.
504. Bellinger DC, Needleman HL. Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med.* 2003;349(5):500-2; author reply 500-2. doi: 10.1056/NEJM200307313490515.
505. Canfield RL; Henderson CR; Cory-Slechta DA; Cox C, Jusko TA; Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348(16):1517-26. doi: 10.1056/NEJMoa022848.
506. Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect.* 2008;116(2):243-8. doi: 10.1289/ehp.10424.
507. Chen A, Dietrich KN, Ware JH, Radcliffe J, Rogan WJ. IQ and blood lead from 2 to 7 years of age: are the effects in older children the residual of high blood lead concentrations in 2-year-olds? *Environ Health Perspect.* 2005;113(5):597-601. doi: 10.1289/ehp.7625.
508. Wasserman GA, Liu X, Popovac D, Factor-Litvak P, Kline J, Waternaux C, et al. The Yugoslavian Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(6):811-8. doi: 10.1016/s0892-0362(00)00106-9.
509. Brubaker Christopher J. Effects of Childhood Lead Exposure on Human Brain Structure and

- Function [PhD Thesis] Cincinnati, OH: University of Cincinnati; 2008. <https://scopus.kisti.re.kr/noregist/viewScopus.jsp?eid=69249089751.62249134465> Scopus. Item 4.
510. Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1309-12. doi:10.1289/ehp.0800426.
511. Téllez-Rojo MM, Hernández-Avila M, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Hernández-Cadena L, Mercado A, Et al. Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2004;160(7):668-78. doi: 10.1093/aje/kwh271.
512. Potula V, Kaye W. Report from the cdc. Is lead exposure a risk factor for bone loss?. *J Womens Health (Larchmt).* 2005; 14(6):461-4. doi: 10.1089/jwh.2005.14.461.
513. Goto Y, Mandai M, Nakayama T, Yamazaki S, Nakayama SF, Isobe T, Et al. Association of prenatal maternal blood lead levels with birth outcomes in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2021. 50(1):156-164. doi: 10.1093/ije/dyaa162.
514. Chen PC, Pan IJ, Wang JD. Parental exposure to lead and small for gestational age births. *Am J Ind Med.* 2006;49(6):417-22. doi: 10.1002/ajim.20313.
515. Vigeh M, Yokoyama K, Seyedaghmiri Z, Shinohara A, Matsukawa T, Chiba M, Yunesian M. Blood lead at currently acceptable levels may cause preterm labour. *Occup Environ Med.* 2011;68(3):231-4. doi: 10.1136/oem.2009.050419.
516. Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol.* 2006;26(3):154-62. doi: 10.1038/sj.jp.7211453.
517. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2025. Childhood lead poisoning prevention. Children. About Childhood Lead Poisoning Prevention. Página Web: Última revisión 2025. Accesado el 03-09-25. En: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/about/index.html>
518. Seely J. C. A brief review of kidney development, maturation, developmental abnormalities, and drug toxicity: juvenile animal relevancy. *J. Toxicol. Pathol.* 2017; 30(2):125-133. doi: 10.1293/tox.2017-0006.
519. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 382-414.
520. Sanders T., Liu Y., Buchner V., Tchounwou P.B. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: A review. *Rev. Environ. Health.* 2009;24:15-45. doi: 10.1515/RE-VEH.2009.24.1.15.
521. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005 Jan;109(1):93-108. doi: 10.1007/s00401-005-0991-y.
522. Vorvolakos T, Arseniou S, Samakouri M. There is no safe threshold for lead exposure: A literature review. *Psychiatriki.* 2016;27(3):204-214. doi: 10.22365/jpsych.2016.273.204.
523. Zerbino DD, Solomenchuk TN, Pospishil' luA. Svinets--étiologicheskii faktor porazheniia sosudov: osnovnye dokazatel'stva [Lead--an etiologic factor in vascular disease: main evidence (lecture)]. *Arkh Patol.* 1997;59(1):9-12. Russian. PMID: 9139616.
524. Neal AP, Worley PF, Guilarte TR. Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology.* 2011;32(2):281-9. doi: 10.1016/j.neuro.2010.12.013.
525. Guilarte TR, McGlothan JL. Selective decrease in NR1 subunit splice variant mRNA in the hippocampus of Pb²⁺-exposed rats: Implications for synaptic targeting and cell surface expression of NMDAR complexes. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;113(1-2):37-43. doi: 10.1016/s0169-328x(03)00083-4.
526. Gavazzo P, Zanardi I, Baranowska-Bosiacka I, Marchetti C. Molecular determinants of Pb²⁺ interaction with NMDA receptor channels. *Neurochem Int.* 2008;52(1-2):329-37. doi: 10.1016/j.neuint.2007.07.003.
527. Toscano CD, Hashemzadeh-Gargari H, McGlothan JL, Guilarte TR. Developmental Pb²⁺ exposure alters NMDAR subtypes and reduces CREB phosphorylation in the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 2002;15;139(2):217-26. doi: 10.1016/s0165-3806(02)00569-2.
528. Toscano CD, McGlothan JL, Guilarte TR. Lead exposure alters cyclic-AMP response element binding protein phosphorylation and binding activity in the developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003;12;145(2):219-28. doi:

- 10.1016/j.devbrainres.2003.08.004.
529. Toscano CD, O'Callaghan JP, Guilarte TR. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity and expression are altered in the hippocampus of Pb²⁺-exposed rats. *Brain Res.* 2005;1044(1):51-8. doi: 10.1016/j.brainres.2005.02.076.
530. Kasten-Jolly J, Lawrence DA. The cationic (calcium and lead) and enzyme conundrum. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2018;21(6-8):400-413. doi: 10.1080/10937404.2019.1592728.
531. Gill KD, Gupta V, Sandhir R. Ca²⁺/calmodulin-mediated neurotransmitter release and neurobehavioural deficits following lead exposure. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(4):345-53. doi: 10.1002/cbf.1030. PMID: 14624473.
532. Goldstein GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology.* 1993; 14(2-3):97-101. PMID: 8247416.
533. Kirberger M, Wong HC, Jiang J, Yang JJ, 2013. Metal toxicity and opportunistic binding of Pb²⁺ in proteins. *J. Inorg. Biochem* 125, 40-49. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.04.002.
534. Cordova FM, Rodrigues LS, Giacomelli MBO, Oliveira CS, Posser T, Dunkley PR, Leal RB. Lead stimulates ERK1/2 and p38MAPK phosphorylation in the hippocampus of immature rats. *Brain Res.* 2004;998:65-72. doi: 10.1016/j.brainres.2003.11.012.
535. Nemsadze K, Sanikidze T, Ratiani L, Gabunia L, Sharashenidze T. Mechanisms of lead-induced poisoning. *Georgian Med News.* 2009;(172-173):92-6. PMID: 19644200.
536. Neal AP, Guilarte TR. Molecular neurobiology of lead (Pb²⁺): effects on synaptic function. *Mol Neurobiol.* 2010;42(3):151-60. doi: 10.1007/s12035-010-8146-0.
537. Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Rybicka M, Nowacki P, Chlubek D. Neurotoxicity of lead. Hypothetical molecular mechanisms of synaptic function disorders. *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46(6):569-78. doi: 10.5114/ninp.2012.31607.
538. Virgolini MB, Aschner M. Molecular Mechanisms of lead Neurotoxicity. *Adv Neurotoxicol.* 2021;5:159- 213. doi: 10.1016/bs.ant.2020.11.002.
539. Khan DA, Qayyum S, Saleem S, Khan FA. Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. *Toxicol Ind Health* 2008, 24(9):611-618. doi: 10.1177/0748233708098127.
540. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1140:163-183. doi: 10.1196/annals.1454.017.
541. Bellinger DC. Neurological and behavioral consequences of childhood lead exposure. *PLoS Med.* 2008;5(5):e115. doi: 10.1371/journal.pmed.0050115.
542. UK Health Security Agency: Lead Exposure in Children Surveillance System (LEICSS) annual report, 2023. Updated 2 December 2024. Pagina Web. Accesado el 03-09-25 En: <https://www.gov.uk/government/publications/lead-exposure-in-children-surveillance-reports-from-2021/lead-exposure-in-children-surveillance-system-leicss-annual-report-2023>
543. Yuan W, Holland SK, Cecil KM, Dietrich KN, Wessel SD, Altaye M, Et al. The impact of early childhood lead exposure on brain organization: a functional magnetic resonance imaging study of language function. *Pediatrics.* 2006;118(3):971-7. doi: 10.1542/peds.2006-0467.
544. Kim Cecil. Childhood lead exposure linked to permanent cerebral damage. *Radiological Society of North America (RSNA) 2009 Annual Meeting.* Slide N° 10. Pagina web. Accesado el 03-09-25 en: <https://www.medscape.com/features/slideshow/rsna>
545. Al-Saleh I, Shinwari N, Nester M, Mashhour A, Moncari L, El Din Mohamed G, Rabah A. Longitudinal study of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development in Al-Kharj, Saudi Arabia: a preliminary results of cord blood lead levels. *J Trop Pediatr.* 2008;54(5):300-7. doi: 10.1093/tropej/fmn019.
546. Reuben A, Schaefer JD, Moffitt TE, Broadbent J, Harrington H, Houts RM, Et al. Association of Childhood Lead Exposure With Adult Personality Traits and Lifelong Mental Health. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(4):418-425. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4192.
547. Miranda ML, Kim D, Galeano MAO, Paul CJ, Hull AP, Morgan SP. The relationship between early childhood blood lead levels and performance on end-of-grade tests. *Environ Health Perspect.* 2007;115(8):1242-1247. doi: 10.1289/ehp.9994.
548. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2025. Childhood lead poisoning pre-

- vention.Children. About the Data: Blood Lead Surveillance Página Web:Última revisión 2025. Accedido el 03-09-25. En: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/php/data/blood-lead-surveillance.html>
549. Cecil KM, Brubaker CJ, Adler CM, Dietrich KN, Altaye M, Egelhoff JC, Et al. Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Med.* 2008;5(5):e112. doi: 10.1371/journal.pmed.0050112.
550. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, Vijayraghavan S, Bloom AK, Davis DJ, Et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science.* 2004;306(5697):882-4. doi: 10.1126/science.1100021.
551. Cory-Slechta DA, Virgolini MB, Thiruchelvam M, Weston DD, Bauter MR. Maternal stress modulates the effects of developmental lead exposure. *Environ Health Perspect.* 2004;112(6):717-30. doi: 10.1289/ehp.6481.
552. Opler MG, Brown AS, Graziano J, Desai M, Zheng W, Schaefer C, Factor-Litvak P, Susser ES. Prenatal lead exposure, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia. *Environ Health Perspect.* 2004;112(5):548-52. doi: 10.1289/ehp.6777.
553. Opler MG, Buka SL, Groeger J, McKeague I, Wei C, Factor-Litvak P, Et al. Prenatal exposure to lead, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia: further evidence. *Environ Health Perspect.* 2008;116(11):1586-90. doi: 10.1289/ehp.10464.
554. Rhodes D, Spiro A 3rd, Aro A, Hu H. Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: the normative aging study. *J Occup Environ Med.* 2003;45(11):1144-51. doi: 10.1097/01.jom.0000094995.23808.7b.
555. Golub NI, Winters PC, van Wijngaarden E. A population-based study of blood lead levels in relation to depression in the United States. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(7):771-7. doi: 10.1007/s00420-009-0497-3.
556. Rajan P, Kelsey KT, Schwartz JD, Bellinger DC, Weuve J, Sparrow D, et al. Lead burden and psychiatric symptoms and the modifying influence of the delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism: the VA Normative Aging Study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(12):1400-8. doi: 10.1093/aje/kwm220.
557. Cybulska AM, Grochans S, Kamińska MS, Bosiacki M, Skonieczna-Żydecka K, Grochans E. Are cadmium and lead levels linked to the development of anxiety and depression? - A systematic review of observational studies. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Jun 15;216:112211. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112211.
558. Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Weuve, J., Matthews-Bellinger, J., Gilman, S.E., Wright, R.O., Schwartz, J., Weisskopf, M.G. Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US Young adults. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009; 66 (12):1313-1319. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.164>
559. Sujka, M., Pankiewicz, U., Kowalski, R., Mazurek, A., 'Slepecka, K., G 'oral, M. Determination of the content of Pb, Cd, Cu, Zn in dairy products from various regions of Poland. *Open Chem* 2019. 17 (1), 694-702. <https://doi.org/10.1515/chem-2019-0072>
560. Reuben A. Childhood Lead Exposure and Adult Neurodegenerative Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(1):17-42. doi: 10.3233/JAD-180267.
561. Ahn J, Park MY, Kang MY, Shin IS, An S, Kim HR. Occupational Lead Exposure and Brain Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 3;17(11):3975. doi: 10.3390/ijerph17113975.
562. Meng Y, Tang C, Yu J, Meng S, Zhang W. Exposure to lead increases the risk of meningioma and brain cancer: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Jul;60:126474. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126474.
563. Vlasak T, Jordakieva G, Gnams T, Augner C, Crevenna R, Winker R, Barth A. Blood lead levels and cognitive functioning: A meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2019 10;668:678- 684. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.052.
564. Farace C, Fiorito G, Pisano A, Etzi F, Sabalic A, Fenu G, Et al. Human tissue lead (Pb) levels and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and metaanalysis of case-control studies. *Neurol Sci.* 2022. doi: 10.1007/s10072-022-06237-y.
565. Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, Sandler DP. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005. 2, 195-201. doi: 10.1159/000089625.
566. Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM,

- Ye W, Watson M, Keller J, Oddone EZ, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2010 .171, 1126-1133. doi: 10.1093/aje/kwq063.
567. Salama M, Arias-Carrion O. Natural toxins implicated in the development of Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2011. 4, 361-373. doi: 10.1177/1756285611413004.
568. Bakulski KM, Rozek LS, Dolinoy DC, Paulson HL, Hu H. Alzheimer's disease and environmental exposure to lead: The epidemiologic evidence and potential role of epigenetics. *Curr Alzheimer Res* 2012. 9, 563-573. doi: 10.2174/156720512800617991.
569. Wirdefeldt K, Adami H, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
570. Coon S, Stark A, Peterson E, Gloi A, Kortsha G, Pounds J, Chettle D, Gorell J. Whole body lifetime occupational lead exposure and risk of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2006. 114, 1872-1876. doi: 10.1289/ehp.9102.
571. Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, Saint-Hilaire MH, Sudarsky L, Simon DK, Et al. Association of cumulative lead exposure with Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2010 Nov;118(11):1609-13. doi: 10.1289/ehp.
572. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997. 48, 650-658. doi: 10.1212/wnl.48.3.650.
573. Khalil N, Morrow LA, Needleman H, Talbott EO, Wilson JW, Cauley JA. Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort. *Neuropsychology*. 2009;23(1):10-9. doi: 10.1037/a0013757.
574. Weuve J, Korrick SA, Weisskopf MG, Weisskopf MA, Ryan LM, Schwartz J, Nie H, Grodstein F, Hu H. Cumulative exposure to lead in relation to cognitive function in older women. *Environ Health Perspect*. 2009 Apr;117(4):574-80. doi: 10.1289/ehp.11846. Epub 2008 Dec 11. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2009 Jun;117(6):A238. Weisskopf, Marc A [corrected to Weisskopf, Marc G].
575. Bandeen-Roche K, Glass TA, Bolla KI, Todd AC, Schwartz BS. Cumulative lead dose and cognitive function in older adults. *Epidemiology*. 2009;20(6):831-9. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181b5f100.576. Weisskopf MG, Proctor SP, Wright RO, Schwartz J, Spiro A, Sparrow D, et al. Cumulative lead exposure and cognitive performance among elderly men. *Epidemiology* 2007; 18, 59-66. doi: 10.1097/01.ede.0000248237.35363.29.
577. Grashow R, Spiro A, Taylor KM, Newton K, Shrairman R, Landau A, et al. Cumulative lead exposure in community-dwelling adults and fine motor function: Comparing standard and novel tasks in the VA Normative Aging Study. 2013 *Neurotoxicology* 35, 154-161. doi: 10.1016/j.neuro.2013.01.005.
578. Reuben A, Caspi A, Belsky DW, Broadbent J, Harrington H, Sugden K et al. Association of Childhood Blood Lead Levels With Cognitive Function and Socioeconomic Status at Age 38 Years and With IQ Change and Socioeconomic Mobility Between Childhood and Adulthood. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1244-1251. doi: 10.1001/jama.2017.1712.
579. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC, Schwartz BS. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology* 2006; 67, 1556-1562. doi: 10.1212/01.wnl.0000239836.26142.c5.
580. Fathabadi B, Dehghanifiroozabadi M, Aaseh J, et al. Comparison of Blood Lead Levels in Patients With Alzheimer's Disease and Healthy People. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. December 2018:541-547. doi: 10.1177/1533317518794032
581. Meng E, Mao Y, Yao Q, Han X, Li X, Zhang K, Jin W. Population-based study of environmental/occupational lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2020;41(1):35-40. doi: 10.1007/s10072-019-04067-z.
582. Chibowska K., Baranowska-Bosiacka I., Falkowska A., Gutowska I., Goschorska M., Chlubek D. Effect of Lead (Pb) on Inflammatory Processes in the Brain. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:2140. doi: 10.3390/ijms17122140
583. Thomson RM, Parry GJ. Neuropathies associated with excessive exposure to lead. *Muscle Nerve*. 2006; 33: 732 - 741 . doi: 10.1002/mus.20510
584. Sahaphume Srisuma, Eric J Lavonas & Wi-

- nai Wananukul. Proximal muscle weakness in severe lead poisoning from retained bullet fragments, *Clinical Toxicology*. 2015; 53:6, 586-587. doi: 10.3109/15563650.2015.1046182
585. Buchthal F , Behse F. Electrophysiology and nerve biopsy in men exposed to lead. *Br J Ind Med* 1979 ; 36: 135 - 147. doi: 10.1136/oem.36.2.135
586. Shobha N , Taly AB , Sinha S , Venkatesh T . Radial neuropathy due to occupational lead exposure: Phenotypic and electrophysiological characteristics of five patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2009 ; 12: 111 - 115. doi 10.4103/0972-2327.53080
587. Schwartz J. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II survey. *Environ Health Perspect*. 1988 Jun;78:15-22. doi: 10.1289/ehp.887815.
588. Vaziri, N. D. & Gonick, H. C. Cardiovascular effects of lead exposure. *Indian J Med Res*. 2008; 128: 426-435. PMID: 19106438.
589. Vupputuri S, He J, Muntner P, Bazzano LA, Whelton PK, Batuman V. Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertension* 2003; 41 :463-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000055015.39788.29
590. Lily D. Yan, Vanessa Rouzier, Jean Lookens Pierre, Myung Hee Lee, Paul Muntner et al. High Lead Exposure Associated With Higher Blood Pressure in Haiti: a Warning Sign for Low-Income Countries. *Hypertension*. 2022; 79(1): 283-290. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.121.18250.
591. Dongre NN, Suryakar AN, Patil AJ, Ambekar JG, Rathi DB. Biochemical effects of lead exposure on systolic & diastolic blood pressure, heme biosynthesis and hematological parameters in automobile workers of north karnataka (India). *Indian J Clin Biochem*. 2011 Oct;26(4):400-6. doi: 10.1007/s12291-011-0159-6.
592. He P, Yang C, He D, Zhao S, Xie Y, Wang H, Ma J. Blood Lead, Systemic Inflammation, and Blood Pressure: Exploring Associations and Mediation Effects in Workers Exposed to Lead. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Jul;199(7):2573-2581.
593. Stojek E, Skoczyńska A. Oddziaływanie ołowiu na śródbłonek naczyńniowy [Lead effect on vascular endothelium]. *Med Pr*. 2003;54(1):87-93. Polish. PMID: 12731410.
594. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):472-82. doi: 10.1289/ehp.9785
595. Angela Gambelunghe, Gerd Sallsten, Yan Borne, Niklas Forsgard, Bo Hedblad, Peter Nilsson, Et al. Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population-based cohort, *Environmental Research*, 2016; 149: 157-163. 10.1016/j.envres.2016.05.015
596. Huang Z. Association Between Blood Lead Level With High Blood Pressure in US (NHANES 1999-2018). *Front Public Health*. 2022;10:836357.
597. Chowdhury R, Ramond A, O'Keeffe LM, Shahzad S, Kunutsor SK, Muka T, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3310. doi: 10.1136/bmj.k3310.
598. Qin Z, Li H, Xu Y, Li J, Su B, Liao R. Higher Blood Lead Level Is Associated With Increased Likelihood of Abdominal Aortic Calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:747498. doi: 10.3389/fcvm.2021.747498.
599. Rakesh Balachandar, Ankit Viramgami, Dharendra Pratap Singh, Ankit Sheth, Kuldeep Upadhyay. Evaluation of an association between lead exposure and hypertension and the role of the renin-angiotensin system among occupationally exposed individuals. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2024; 26:101535. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2024.101535>.
600. Eum KD, Nie LH, Schwartz J, Vokonas PS, Sparrow D, Hu H, Weisskopf MG. Prospective cohort study of lead exposure and electrocardiographic conduction disturbances in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):940-4. doi: 10.1289/ehp.1003279.
601. Cheng Y, Schwartz J, Vokonas PS, Weiss ST, Aro A, Hu H. Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the Normative Aging Study). *Am J Cardiol*. 1998;82(5):594-599. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00402-0.
602. Jain NB, Potula V, Schwartz J, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, Nie H, Hu H. Lead levels and ischemic heart disease in a prospective study of middle-aged and elderly men: the VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):871-5. doi: 10.1289/ehp.9629.

603. Obeng-Gyasi E. Lead Exposure and Cardiovascular Disease among Young and Middle-Aged Adults. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(11):103. doi: 10.3390/medsci7110103.
604. Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, Aro A, Weiss ST, Hu H. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2001 15;153(2):164-71. doi: 10.1093/aje/153.2.164.
605. Yasuhiro Shinkai and Toshiyuki Kaji. *Advances in Biology and Toxicology of Environmental Metals/Metalloids*. Biol Pharm Bull 2012. 35(11) 1885-1891. Página web. Accesadado el 06-09-25. En https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/35/11/35_b212018/_pdf <https://doi.org/10.1248/bpb.b212018>
606. W. Guo, J. Zhang, W. Li, M. Xu, S. Liu, Disruption of iron homeostasis and resultant health effects upon exposure to various environmental pollutants: a critical review, *J. Environ. Sci*. 2015 34:155-164. doi: 10.1016/j.jes.2015.04.004
607. K. Kordas, Iron, lead, and children's behavior and cognition, *Annu. Rev. Nutr*. 2010; 30: 123-148. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104742
608. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr*. 2003;142(1):9-14. doi: 10.1067/mpd.2003.mpd0344.
609. W.T. Kwong, P. Friello, R.D. Semba. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci. Total Environ*. 2004; 330 (1-3):21-37. doi: 10.1016/j.scitotenv.2004.03.017.
610. J W Choi, S K Kim. Association between blood lead concentrations and body iron status in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88;791-792. doi: 10.1136/adc.88.9.791.
611. Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *J Pediatr*. 2003;143(6):789-95. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00540-7.
612. Park S, Sim CS, Lee H, Kim Y. Effects of iron therapy on blood lead concentrations in infants. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(1):56-9. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.11.003.
613. Wood SK, Sperling R. Pediatric Screening: Development, Anemia, and Lead. *Prim Care*. 2019;46(1):69-84. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.008.
614. Zimmermann MB, Muthayya S, Moretti D, Kurpad A, Hurrell RF. Iron fortification reduces blood lead levels in children in Bangalore, India. *Pediatrics*. 2006;117(6):2014-21. doi: 10.1542/peds.2005-2440.
615. Muwakkit S, Nuwayhid I, Nabulsi M, al Hajj R, Khoury R, Mikati M, Abboud MR. Iron deficiency in young Lebanese children: association with elevated blood lead levels. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(5):382-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e318165b283.
616. Kim Y, Park S. Iron deficiency increases blood concentrations of neurotoxic metals in children. *Korean J Pediatr*. 2014;57(8):345-50. doi: 10.3345/kjp.2014.57.8.345
617. Kano N, Fukui S, Kushiro S, et al. Basophilic stippling in red blood cells in the bone marrow: indication for lead poisoning diagnosis. *Journal of International Medical Research*. February 2022. doi: 10.1177/03000605221078405
618. Wang H, Huang P, Zhang R, Feng X, Tang Q, Liu S, Wen F Et al. Effect of lead exposure from electronic waste on haemoglobin synthesis in children. *Int Arch Occup Environ Health*. 2021;94(5):911-918. doi: 10.1007/s00420-020-01619-1.
619. Y.-W. Chiu, T.-Y. Liu and H.-Y. Chuang. The Effects of Lead Exposure on the Activities of 5-Aminolevulinic Acid Dehydratase with the Modification of the Relative Genotypes. *E3S Web of Conferences* 1,26005 (2013). https://www.e3s-conferences.org/articles/e3sconf/pdf/2013/01/e3sconf_ichm13_26005.pdf doi: 10.1051/e3sconf/20130126005
620. Onalaja AO, Claudio L. Genetic susceptibility to lead poisoning. *Environ Health Perspect*. 2000;108:S23-S28. doi: 10.1289/ehp.00108s123.
621. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP, Shoolingin-Jordan PM. Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase. *Trends Biochem Sci*. 1998;23:217-21. doi: 10.1016/S0968-0004(98)01219-5.
622. Kayaalti Z, Sert S, Kaya-Akyuzlu D, et al. Association between delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism and placental lead levels. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;41:147-151. doi: 10.1016/j.etap.2015.11.017.
623. Correia MA, Sinclair PR, De Matteis F. Cytochrome P450 regulation: the interplay between

its heme and apoprotein moieties in synthesis, assembly, repair, and disposal. *Drug Metab Rev.* 2011;43(1):1-26. <http://dx.doi.org/10.3109/03602532.2010.515222>

624. Asadauskaite, R.; Naginiene, R.; Abdachmanovas, O. 5-aminolevulinic acid dehydratase in blood as a biomarker for low-level lead exposure. *Cent Eur J Public Health* 2007, 15(Supplement):S18. Pagina Web. Acceso el 07-09-25. En: https://cejph.szu.cz/artkey/cjp-200788-0027_delta-aminolevulinic-Acid-Dehydratase-in-Blood-as-a-Biomarker-for-Low-level-Lead-Exposure.php?l=cz

625. Ahamed M, Verma S, Kumar A, Siddiqui MK. Delta-aminolevulinic acid dehydratase inhibition and oxidative stress in relation to blood lead among urban adolescents. *Human & Experimental Toxicology.* 2006; 25(9):547-53. doi: 10.1191/0960327106het657oa.

626. Phillip AT, Gerson B. Lead poisoning-Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. *Clin Lab Med.* 1994;14:423-44. PMID: 7924196.

627. Camaj PR, Graziano JH, Preteni E, Popovac D, Loiacono N, Balac O, Factor-Litvak P. Long Term Effects of Environmental Lead on Erythropoietin Production in Young Adults: A Follow Up Study of a Prospective Cohort in Kosovo. *J Environ Public Health.* 2020; 28:3646252. doi: 10.1155/2020/3646252.

628. Osterode W, Barnas U, Geissler K. Dose dependent reduction of erythroid progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anaemia induced by lead. *Occup Environ Med.* 1999;56(2):106-9. doi: 10.1136/oem.56.2.106.

629. Hernandez G, Villanueva-Ibarra CA, Maldonado-Vega M, Lopez-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderon-Salinas JV. Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;371:12-19. doi: 10.1016/j.taap.2019.03.025.

630. Skoczynska A., Por[^]ba R., Sieradzki A., Andrzejak R., Sieradzka U. The influence of lead and cadmium on the functions of the immune system. *Medycyna Pracy.* 2002;53(3), s. 259-264. Artículo en Polaco. Identificador OCLC : (OCoLC)912787948. Pagina Web. Acceso el 09-09-25 En: [\[bn.org.pl/view/action/uresolver.do?operation=resolveService&package_service_id=75938066090005066&institutionId=5066&customerId=5065&VE=true\]\(http://bn.org.pl/view/action/uresolver.do?operation=resolveService&package_service_id=75938066090005066&institutionId=5066&customerId=5065&VE=true\)](https://katalogi.</p></div><div data-bbox=)

631. Metryka E, Chibowska K, Gutowska I, Falkowska A, Kupnicka P, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Lead (Pb) Exposure Enhances Expression of Factors Associated with Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6): 1813. doi: 10.3390/ijms19061813.

632. Dietert R.R., Piepenbrink M.S. Lead and Immune Function. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006;36:359-385. doi: 10.1080/10408440500534297.

633. Lopez-Vanegas NC, Hernandez G, Maldonado-Vega M, Calderon-Salinas JV. Leukocyte apoptosis, TNF- α concentration and oxidative damage in lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020 Mar;391:114901.

634. Zarei M.H., Pourahmad J., Aghvami M., Soodi M., Nassireslami E., Lead acetate toxicity on human lymphocytes at non-cytotoxic concentrations detected in human blood. *Main Group Met. Chem.*, 2017, 40(5-6), 105-112.

635. Steffensen I.L., Mesna O.J., Andruchow E., Namork E., Hylland K., Andersen R.A., Cytotoxicity and accumulation of Hg, Ag, Cd, Cu, Pb and Zn in human peripheral T and B lymphocytes and monocytes in vitro. *Gen. Pharmacol.*, 1994, 25(8), 1621-1633.

636. Enayatollah Seydi, Mahshid Soltani, Maral Ramazani, Mohammad Hadi Zarei and Jalal Pourahmad. Occupational exposure in lead and zinc mines induces oxidative stress in miners lymphocytes: Role of mitochondrial/lysosomal damage. 2000; 43 (1): 154-163.

637. Kalahasthi R, Nagaraju R, Balachandar R, Bagepally BS. Association between occupational lead exposure and immunotoxicity markers: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology.* 2022;15465:153047. doi: 10.1016/j.tox.2021.153047.

638. Jane Kasten-Jolly, David A. Lawrence. Lead Modulation of Macrophages Causes Multiorgan Detrimental Health Effects. *J of Bioche & Mol Tox.* 2014; 28(8): 355-372. doi: 10.1002/jbt.21572.

639. Liu JT, Chen BY, Zhang JQ, et al. Lead exposure induced microgliosis and astrogliosis in hippocampus of young mice potentially by triggering TLR4-MyD88-NFKB signaling cascades. *Toxicol Lett.* 2015; 239, 97-107. doi: 10.1016/j.

toxlet.2015.09.015.

640. Liu LL, Shen X, Gu H, Zhao G, Du Y, Zheng W. High affinity of β -amyloid proteins to cerebral capillaries: implications in chronic lead exposure-induced neurotoxicity in rats. *Fluids Barriers CNS*. 2023;20(1):32. doi: 10.1186/s12987-023-00432-5.

641. Hoffmann E., Dittrich-Breiholz O., Holtmann H., Kracht M. Multiple control of interleukin-8 gene expression. *J. Leukoc. Biol*. 2002;72:847-855. PMID: 12429706.

642. Lin Y.C., Wei P.L., Tsai Y.T., Wong J.H., Chang C.M., Wang J.Y., Hou M.F., Lee Y.C., Chuang H.Y., Chang W.C. Pb²⁺ induced IL-8 gene expression by extracellular signal-regulated kinases and the transcription factor, activator protein 1, in human gastric carcinoma cells. *Environ. Toxicol*. 2015;30:315-322. doi: 10.1002/tox.21909.

643. Chou Y.H., Woon P.Y., Huang W.C., Shiurba R., Tsai Y.T., Wang Y.S., Hsieh T.J., Chang W.C., Chuang H.Y., Chang W.C. Divalent lead cations induce cyclooxygenase-2 gene expression by epidermal growth factor receptor/nuclear factor- κ B signaling in A431 carcinoma cells. *Toxicol. Lett*. 2011;203:147-153. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.017.

644. Chang W.C., Chang C.C., Wang Y.S., Weng W.T., Yoshioka T., Juo S.H. Involvement of the epidermal growth factor receptor in Pb²⁺-induced activation of cPLA₂/COX-2 genes and PGE₂ production in vascular smooth muscle cells. *Toxicology*. 2011;279:45-53. doi: 10.1016/j.tox.2010.09.004.

645. Dyatlov VA, Lawrence DA Neonatal lead exposure potentiates sickness behavior induced by *Listeria monocytogenes* infection of mice. *Brain Behav Immun*. 2002;16(4):477-92. doi: 10.1006/brbi.2001.0641.

646. Kasten-Jolly J., Heo Y., Lawrence D.A. Central nervous system cytokine gene expression: Modulation by lead. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2011;25:41-54. doi: 10.1002/jbt.20358.

647. Machoń-Grecka A, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Birkner E, Pryzwan T, Kasperczyk S. The effect of subacute lead exposure on selected blood inflammatory biomarkers and angiogenic factors. *J Occup Health*. 2018 Sep 26;60(5):369-375. doi: 10.1539/joh.2017-0307-OA.

648. Kim J, Kim S, Woo SY, Chung JY, Hong YS,

Oh SY et al. Prenatal Exposure to Lead and Chromium is Associated with IL-13 Levels in Umbilical Cord Blood and Severity of Atopic Dermatitis: COCOA Study. *Immune Netw*. 2019;19(6):e42. doi: 10.4110/in.2019.19.e42.

649. Pesce G, Sese L, Calciano L, Travert B, Dessimond B, et al. Foetal exposure to heavy metals and risk of atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(2):242-250. doi: 10.1111/pai.13397.

650. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J*. 2004;24(2):292-7. doi:10.1183/09031936.04.00117803.

651. Saylor C, Tamayo-Ortiz M, Pantic I, Amarasiriwardena C, McRae N et al. Prenatal blood lead levels and reduced preadolescent glomerular filtration rate: Modification by body mass index. *Environ Int*. 2021;154:106414. doi: 10.1016/j.envint.2021.106414.

652. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic- induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep*. 2018;5:704-713. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.05.012.

653. H. J. Mason, L. J. Some[^]aille, L. Wright, R. Chettle, C. Scott. Effect of Occupational Lead Exposure on Serum 1,25- dihydroxyvitamin D Levels. *Human & Experimental Toxicology*. 1990; 9:29-34 doi: 10.1177/096032719000900107.

654. Loghman-Adham M. Aminoaciduria and glycosuria following severe childhood lead poisoning. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(3):218-21. doi: 10.1007/s004670050441.

655. Goyer RA. Lead toxicity: a problem in environmental pathology. *Am J Pathol*. 1971;64(1):167-82. PMID: 4326632

656. Miao Z, Miao Z, Shi X, Wu H, Yao Y, Xu S. The antagonistic effect of selenium on lead-induced apoptosis and necroptosis via P38/JNK/ERK pathway in chicken kidney. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;231:113176. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113176.

657. Basgen JM, Sobin C. Early chronic low-level lead exposure produces glomerular hypertrophy in young C57BL/6J mice. *Toxicol Lett*. 2014;225(1):48-56. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.11.031.

658. Loghman-Adham M Renal effects of en-

- vironmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect.* 1997;105(9):928-938. doi: 10.1289/ehp.97105928.
659. Carl-Gustaf Elinder, Lars Barregard, Chapter 22 - Renal effects of exposure to metals, Editor(s): Gunnar F. Nordberg, Max Costa, Handbook on the Toxicology of Metals (Fifth Edition), Academic Press, 2022, Pages 485-506. ISBN 9780128232927. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823292-7.00013-9>
660. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci.* 2017 May 12;18(5):1039. doi: 10.3390/ijms18051039.
661. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N, Melander O, Nilsson PM, Borné Y, Engström G, Barregard L. Blood Lead Levels and Decreased Kidney Function in a Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2018 Sep;72(3):381-389. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.358.
662. Reilly R, Spalding S, Walsh B, Wainer J, Pickens S, Royster M, Villanacci J, Little BB. Chronic Environmental and Occupational Lead Exposure and Kidney Function among African Americans: Dallas Lead Project II. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(12):2875. doi: 10.3390/ijerph15122875.
663. Kuraiad S, Kotepui M. Blood Lead Level and Renal Impairment among Adults: A MetaAnalysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4174. doi: 10.3390/ijerph18084174.
664. Ryan D, Sutherland MR, Flores TJ, et al. Development of the Human Fetal Kidney from Mid to Late Gestation in Male and Female Infants. *EBioMedicine.* 2018;27:275-283. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.016.
665. Gourrier E, Lamour C, Feldmann D, Bensman A. Atteinte tubulaire précoce dans l'intoxication par le plomb chez l'enfant [Early tubular involvements in lead poisoning in children]. *Arch Fr Pediatr.* 1991;48(10):685-9. French. PMID: 1793342.
666. Sanders AP, Mazzella MJ, Malin AJ, Hair GM, Busgang SA, Saland JM, Curtin P. Combined exposure to lead, cadmium, mercury, and arsenic and kidney health in adolescents age 12-19 in NHANES 2009-2014. *Environ Int.* 2019;131:104993. doi: 10.1016/j.envint.2019.104993.
667. Wang H., Wang Z.-K., Jiao P., Zhou X.-P., Yang D.-B., Wang Z.-Y., Wang L. Redistribution of subcellular calcium and its effect on apoptosis in primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead. *Toxicology.* 2015;333:137-146. doi: 10.1016/j.tox.2015.04.015.
668. Navarro-Moreno L.G., Quintanar-Escorza M.A., Gonzalez S., Mondragon R., Cerbon-Solorzano J., Et al. Effects of lead intoxication on intercellular junctions and biochemical alterations of the renal proximal tubule cells. *Toxicol. Vitro.* 2009;23:1298-1304. doi: 10.1016/j.tiv.2009.07.020.
669. Bernard AM, Vyskocil A, Lauwerys RR. Determination of beta 2-microglobulin in human urine and serum by latex immunoassay. *Clin Chem.* 1981;27(6):832-7. PMID: 6165500.
670. Verberk MM, Willems TE, Verplanke AJ, De Wolff FA. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health.* 1996; 51 :83-87 doi: 10.1080/00039896.1996.9935998.
671. Roels H, Lauwerys R, Konings J, Buchet JP, Bernard A, Green S, et al. Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone lead. *Ocupar Environ Med.* 1994; 51 :505-512. doi: 10.1136/oem.51.8.505.
672. Weaver VM, Lee BK, Ahn KD, Lee GS, Todd AC, Stewart WF, et al. Associations of lead biomarkers with renal function in Korean lead workers. *Ocupar Environ Med.* 2003; 60 :551- 562. doi: 10.1136/oem.60.7.551.
673. Courtois E, Marques M, Barrientos A, Casado S, Lopez-Farre A. Lead-induced downregulation of soluble guanylate cyclase in isolated rat aortic segments mediated by reactive oxygen species and cyclooxygenase-2. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 :1464-1470. doi: 10.1097/01.asn.0000064947.14997.69.
674. Exposure to lead: a major public health concern, fourth edition. Preventing disease through healthy environments. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Pagina Web. Accesada el 02-09-25. En: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381983/9789240112384-eng.pdf?sequence=1>
675. Weaver VM, Schwartz BS, Ahn KD, Stewart WF, Kelsey KT, Todd AC, Wen J, Simon DJ, Lustberg ME, Parsons PJ, Silbergeld EK, Lee BK. Associations of renal function with polymorphisms in the delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers. *Environ Health*

- Perspect. 2003;111(13):1613-9. doi: 10.1289/ehp.6116.
676. De Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, Smerhovsky Z, Cikrt M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Jakubowski M, Bernard A. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006;114(4):584-90. doi: 10.1289/ehp.8202.
677. Frank O'Brien. Nefropatia por metales pesados. Manual MSD. Pagina web. Accesado el 28-06-22 en: <https://www.msdmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/tubulointerstitialdiseases/heavy-metal-nephropathy>
678. Zhou R, Xu Y, Shen J, et al. Urinary KIM-1: a novel biomarker for evaluation of occupational exposure to lead. *Sci Rep.* 2016;6:38930. doi: 10.1038/srep38930.
679. Tsaih, S.; Korricks, S.; Schwartz, J.; Amarasiwardena, C.; Aro, A.; Sparrow, D.; Hu, H. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: The normative aging study. *Environ. Health Perspect.* 2004, 112, 1178-1182. doi: 10.1289/ehp.7024.
680. Fadrowski, J.; Navas-Acien, A.; Tellez-Plaza, M.; Guallar, E.; Weaver, V.; Furth, S. Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2010, 170, 75-82. doi: 10.1001/archinternmed.2009.480.
681. Jin R, Zhu X, Shrubsole MJ, Yu C, Xia Z, Dai Q. Associations of renal function with urinary excretion of metals: Evidence from NHANES 2003-2012. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 2):1355-1362. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.002.
682. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):277-86. doi: 10.1056/NEJMoa021672.
683. Inglis J.A. Henderson D.A. Emmerson B.T. The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland. *J Pathol.* 1978; 124: 65-76. PMID: 363988.
684. Bernard AM, Vyskocil A, Roels H, Kriz J, Kodl M, Lauwerys R. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ Res.* 1995 Feb;68(2):91-5.
685. Fels LM, Wunsch M, Baranowski J, Noska-Borowka I, Price RG, Taylor SA, Patel S, DE BroeM, Elsevier MM, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Mutti A, Gelpi E, Rosello J, Stolte H. Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney function-a risk group study in children. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2248-2256
686. Cabral M, Dieme D, Verdin A, Garcon G, Fall M, Bouhsina S, Dewaele D, Cazier F, Tall-Dia A, Diouf A, Shirali P. Low-level environmental exposure to lead and renal adverse effects: a cross-sectional study in the population of children bordering the Mbeubeuss landfill near Dakar, Senegal. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31:1280-1291. doi: 10.1177/0960327112446813.
687. Chan IH, Kong AP, Leung TF, Tsui TK, Cheung RC, Osaki R, Ho CS, Wong GW, Wong CK, Lam CW, Chan JC, Chan MH. Cadmium and lead in Hong Kong school children. *Pathology.* 2012;44:626-631. doi: 10.1097/PAT.0b013e328359cfe7.
688. Filler G, Roach E, Yasin A, Shama AP, Blake PG, Yang L. High prevalence of elevated lead levels in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1551-1556. doi: 10.1007/s00467-012-2150-8.
689. Schärer K, Veits G, Brockhaus A, Ewers U. High lead content of deciduous teeth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(6):704-7. doi: 10.1007/BF00857878.
690. Factor-Litvak P, Wasserman G, Kline JK, Graziano J. The Yugoslavia prospective study of environmental lead exposure. *Environ Health Perspect.* 1999;107:9-15. doi: 10.1289/ehp.991079.
691. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K, Koppen G, Nelen V, Schoeters G, Vanderschueren D, VAN Hecke E, Verschaeve L, Vlietinck R, Roels HA. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet.* 2001;357:160-1669. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04822-4.
692. Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, Bernard A. Association between proteins and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse causality. *Toxicol Lett.* 2012;210:345-352. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.02.005.
693. Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function.

- The Normative Aging Study. *JAMA*. 1996;275: 1177-1181. PMID: 8609685.
694. Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11: 689-694. PMID: 20108558.
695. Diamond GL. (2005). Risk assessment of nephrotoxic metals. In: Tarloff JB, Lash LH, The Toxicology of the Kidney. (3rd edition), CRC Press, London, England: 1099-1132. <https://doi.org/10.1201/9780203646991.eBook> ISBN 9780429212475
696. Tsoi, M.F., Lo, C.W.H., Cheung, T.T. et al. Blood lead level and risk of hypertension in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2016. *Sci Rep* 11, 3010 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82435-6>
697. Araki S, Aono H, Yokoyama K, Murata K. Filterable plasma concentration, glomerular filtration, tubular balance, and renal clearance of heavy metals and organic substances in metal workers. *Arch Environ Health*. 1986;41(4):216-21. doi: 10.1080/00039896.1986.9938336.
698. Chang, S.-H.; Cheng, B.-H.; Lee, S.-L.; Chuang, H.-Y.; Yang, C.-Y.; Sung, F.-C.; Wu, T.-N. Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environ. Res*. 2006, 101, 380-386. doi: 10.1016/j.envres.2005.10.004.
699. Jiang X, Xing X, Zhang Y, Zhang C, Wu Y, Chen Y, Meng R, Jia H, Cheng Y, Zhang Y, Su J. Lead exposure activates the Nrf2/Keap1 pathway, aggravates oxidative stress, and induces reproductive damage in female mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 1(207):111231. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111231.
700. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update*. 2000;6(2):107-21. doi: 10.1093/humupd/6.2.107.
701. Apostoli P, Porru S, Bisanti L. Critical aspects of male fertility in the assessment of exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25:40-43. PMID: 10235408.
702. Hilderbrand DC, Der RD, Griffin WT, Fahim MS. Effect of lead acetate on reproduction *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:1058-1065. doi: 10.1016/0002-9378(73)90554-1.
703. Assenato G, Baser M, Molini R. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead exposed men. *Arch Environ Health* 1987; 42:124-127. doi: 10.1080/00039896.1987.9935808.
704. Alexander BH, Checkoway H, Van Nettenc. Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 1996; 53:411-416. doi: 10.1136/oem.53.6.411.
705. Lin S, Hwang S, Marshall EG. Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: a comparative study. *Ann Epidemiol* 1996; 6:201-208. doi: 10.1016/1047-2797(96)00010-5.
706. Rom WN. Effects of lead on the female and reproduction: a review. *Mt Sinai J Med* 1976; 43:542-552.
707. Winder C. Lead, reproduction and development. *Neurotoxicology* 1993; 14:303-318.
708. Gerhard I, Waibel S, Daniel V, Runnebaum B. Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod* 1998; 4:301-309. doi: 10.1093/humupd/4.3.301.
709. Osmel La Llave Leon and Jose M. Salas Pacheco. Effects of Lead on Reproductive Health. *Intechopen*. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.91992>. <https://www.intechopen.com/chapter/pdf-download/71715/4694962>
710. Balachandar R, Bagepally BS, Kalahasthi R, Haridoss M. Blood lead levels and male reproductive hormones: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology*. 2020;443:152574. doi: 10.1016/j.tox.2020.152574.
711. Satarug S, C Gobe G, A Vesey D, Phelps KR. Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality. *Toxics*. 2020; 13;8(4):86.
712. Satarug S, Gobe GC, Ujjin P, Vesey DA. A Comparison of the Nephrotoxicity of Low Doses of Cadmium and Lead. *Toxics*. 2020; 8(1):18.
713. Wang N, Lu M, Chen C, Xia F, Han B, Li Q, Cheng J, Chen Y, Zhu C, Jensen MD, et al. Adiposity genetic risk score modifies the association between blood lead level and body mass index. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 4005-4013. doi: 10.1210/jc.2018-00472.
714. Nie X, Chen Y, Chen Y, Chen C, Han B, Li Q, Zhu C, Xia F, Zhai H, Wang N, et al. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environmental Pollution* 2017 230 320-328. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.052.
715. Doumouchtsis KK, Doumouchtsis SK, Doumouchtsis EK, Perrea DN. The effect of lead

intoxication on endocrine functions. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(2):175-83. doi: 10.1007/BF03345710.

716. Fahim YA, Sharaf NE, Hasani IW, Ragab EA, Abdelhakim HK. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J Health Pollut.* 2020;10(27):200903.

717. Bledsoe ML, Pinkerton LE, Silver S, Deddens JA, Biagini RE. Thyroxine and free thyroxine levels in workers occupationally exposed to inorganic lead. *Environ Health Insights.* 2011;5:55-61.

718. Jurdziak M, Gac P, Por[^]ba M, Szymanska-Chabowska A, Mazur G, Por[^]ba R. Concentration of Thyrotropic Hormone in Persons Occupationally Exposed to Lead, Cadmium and Arsenic. *Biol Trace Elem Res.* 2018;182(2):196-203. doi: 10.1007/s12011-017-1096-x.

719. Rehab H.A. Younis, Mohamed A.M. Khalaf and Hasan El-Fakahany. Effect of Low-Level Environmental Lead Exposure on the Onset of Male Puberty. *International Journal of Toxicology.* 2019; 38(3): 209-214

720. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect* 2003;111: 737-41

721. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 2003;348: 1527-36

722. Kaji M, Nishi Y. Lead and growth. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2006;15(4):123-8.

723. Erfurth EM, Gerhardsson L, Nilsson A, Rylander L, Schutz A, Skerfving S, Borjesson J. Effect of lead on the endocrine system in lead smelter workers. *Arch Environ Health.* 2001;56(5):449-55. doi: 10.1080/00039890109604481.

724. Kemp FW, Neti PV, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD. Elevated blood lead concentrations and vitamin D deficiency in winter and summer in young urban children. *Environ Health Perspect.* 2007 Apr;115(4):630-5.

725. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001 22 477-501.

726. Dongre NN, Suryakar AN, Patil AJ, et al. Biochemical effects of lead exposure on battery manufacture workers with reference to blood pressure, calcium metabolism and bone mineral density. *Indian J Clin Biochem.* 2013; 28, 65-70.

727. Rosen JF, Chesney RW, Hamstra A, et al. Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *N Engl J Med.* 1980; 302, 1128-1131

728. Mahaffey KR, Rosen JF, Chesney RW, et al. Association between age, blood lead concentration, and serum 1,25-dihydroxycholecalciferol levels in children. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35, 1327-1331.

729. Chang L, Liu X, Shi H, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with Hb and lead in children: a Chinese population-based study. *Public Health Nutr.* 2014;17, 827-832

730. Sorrell M & Rosen JF (1977) Interactions of lead, calcium, vitamin D, and nutrition in leadburdened children. *Arch Environ Health* 32, 160-164

731. WHO. Chapter 6.7 Lead In: Lead Air Quality Guidelines - Second Edition. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001. Pag 6.

732. Rahman A, Al-Sabah R, Jallad R, Rao MS. Association of blood lead level with vitamin D binding protein, total and free 25-hydroxyvitamin D levels in middle-school children. *Br J Nutr.* 2022 Apr 14;127(7):982-992.

733. Jackson LW, Cromer BA & Panneerselvamm A. Association between bone turnover, micronutrient intake, and blood lead levels in preand postmenopausal women, NHANES 1999-2002. *Environmental Health Perspectives* 2010 118 15901596.

734. Zhang, H., Cui, Y., Dong, R., Zhang, W., Chen, S., Wan, H., Chen, C., Chen, Y., Wang, Y., Zhu, C., Chen, B., Wang, N., & Lu, Y. (2021). Vitamin D is associated with blood lead exposure through bone turnover in type 2 diabetes patients, *Endocrine Connections*, 10(4), 378-386.

735. National Research Council (US) Committee on Measuring Lead in Critical Populations. Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations. Washington (DC): National Academies Press (US); 1993. 2, Adverse Health Effects of Exposure to Lead.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236465/>

736. Numan AT, Jawad NK, Fawzi HA. Biochemical study of the effect of lead exposure in nonobese gasoline station workers and risk of hyperglycemia: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Aug 9;103(32):e39152. doi: 10.1097/MD.00000000000039152.
737. Tyrrell JB, Hafida S, Stemmer P, Adhami A and Leff T (2017) Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents. *J Trace Elem Med Biol* 39, 221-226
738. Nagaraju R, Kalahasthi R, Balachandar R, Bagepally BS. Association between lead exposure and DNA damage (genotoxicity): systematic review and meta-analysis. *Arch Toxicol*. 2022 Nov;96(11):2899-2911. doi: 10.1007/s00204-022-03352-9. Epub 2022 Aug 5. PMID:35930012.
739. Degawa M, Arai H, Kubota M, Hashimoto Y. Ionic lead, but not other ionic metals (Ni²⁺, Co²⁺ and Cd²⁺), suppresses 2-methoxy-4-aminobenzene-mediated cytochrome P450A2 (CYP1A2) induction in rat liver. *Biol Pharm Bull* 1995; 18 : 1215-8
740. Degawa M, Matsuda K, Arai H, Hashimoto Y. Lead nitrate inhibits the induction of CYP1A mRNAs by aromatic amines but not by aryl hydrocarbons in the rat liver. *J Biochem (Tokyo, Jpn)* 1996; 120 : 547-51
741. Calabrese EJ, Baldwin LA, Leonard DA, Zhao XQ. Decrease in hepatotoxicity by lead exposure is not explained by its mitogenic response. *J Appl Toxicol* 1995; 15 : 129-32.
742. Jin C, Luo T, Fu Z and Jin Y (2018) Chronic exposure of mice to low doses of Pb induces hepatotoxicity at the physiological, biochemical, and transcriptomic levels. *Environ Toxicol* 33, 650-658.
743. Wan H, Wang B, Cui Y, Wang Y, Zhang K, Chen C, Xia F, Ye L, Wang L, Wang N, Lu Y. Low-level lead exposure promotes hepatic gluconeogenesis and contributes to the elevation of fasting glucose level. *Chemosphere*. 2021 Aug;276:130111. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.130111. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33691221.
744. Kojima M, Nemoto K, Murai U, Yoshimura N, Ayabe Y, Degawa M. Altered gene expression of hepatic lanosterol 14-demethylase (CYP51) in lead nitrate-treated rats. *Arch Toxicol* 2002;76 : 398-403.
745. Pillai A, Gupta S. Effect of gestational and lactational exposure to lead and/or cadmium on reproductive performance and hepatic oestradiol metabolising enzymes. *Toxicol Lett* 2005; 155 : 179-86.
746. Firoozichahak A, Rahimnejad S, Rahmani A, Paivizimehr A, Aghaei A, Rahimpour R. Effect of occupational exposure to lead on serum levels of lipid profile and liver enzymes: An occupational cohort study. *Toxicol Rep*. 2022 Feb 26;9:269- 275.
747. Daniel V, Kamthan M, Gera R, Dogra S, Gautam K, Ghosh D, Mondal P. Chronic exposure to Pb²⁺ perturbs ChREBP transactivation and coerces hepatic dyslipidemia. *FEBS Lett*. 2019;593(21):3084-3097. doi:10.1002/1873-3468.13538
748. Cave, M.; Appana, S.; Patel, M.; Falkner, K.C.; McClain, C.J.; Brock, G. Polychlorinated biphenyls, lead, and mercury are associated with liver disease in American adults: NHANES 2003-2004. *Environ. Health Perspect*. 2010, 118, 17351742. doi: 10.1289/ehp.1002720.
749. Robertson, R.P. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2006, 6, 615-619. doi:10.1016/j.coph.2006.09.002.
750. Evans, J.L.; Goldfine, I.D.; Maddux, B.A.; Grodsky, G.M. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes* 2003, 52, 1-8. doi: 10.2337/diabetes.52.1.1.
751. Robertson, R.P.; Harmon, J.; Tran, P.O.; Tanaka, Y.; Takahashi, H. Glucose toxicity in beta-cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 2003, 52, 581-587. doi: 10.2337/diabetes.52.3.581.
752. Forte, G.; Pisano, A.; Bocca, B.; Fenu, G.; Farace, C.; Etzi, F.; Perra, T.; Sabalic, A.; Porcu, A.; Madeddu, R. Toxic Metal and Essential Element Concentrations in the Blood and Tissues of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients. *Toxics* 2024, 12, 32. <https://doi.org/10.3390/toxics12010032>
753. T. Wron'ska-Nofer, A. Pisarska, M. Trzcinka-Ochocka, T. Halatek, J. Stetkiewicz, J. Braziewicz, J.-R. Nofer, W. Wa[^]sowicz, Scintigraphic assessment of renal function in steel plant workers occupationally exposed to lead, *J. Occup. Health* 57(2015) 91-99. doi:10.1539/joh.14-0115-OA.
754. Himani, Kumar R, Ansari JA, Mahdi AA, Sharma D, Karunanand B, Datta SK. Blood

- Lead Levels in Occupationally Exposed Workers Involved in Battery Factories of Delhi-NCR Region: Effect on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Indian J Clin Biochem.* 2020;35(1):80-87. doi: 10.1007/s12291-018-0797-z.
755. Leem AY, Kim SK, Chang J, Kang YA, Kim YS, Park MS, Kim SY, Kim EY, Chung KS, Jung JY. Relationship between blood levels of heavy metals and lung function based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV-V. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1559-70. doi:10.2147/COPD.S86182.
756. Zheng G, Xu X, Li B, Wu K, Yekeen TA, Huo X. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013 Jan-Feb;23(1):67-72. doi: 10.1038/jes.2012.84.
757. Little BB, Ignasiak Z, Slawinska T, Posluszny P, Malina RM, Wiegman DL. Blood lead levels, pulmonary function and agility in Polish school-children. *Ann Hum Biol.* 2017 Dec;44(8):723-728. doi: 10.1080/03014460.2017.1387284
758. Madrigal JM, Persky V, Pappalardo A, Argos M. Association of heavy metals with measures of pulmonary function in children and youth: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):871-878. doi:10.1016/j.envint.2018.09.045.
759. Rosa MJ, Tamayo-Ortiz M, Mercado Garcia A, Rivera Rivera NY, Bush D, Lee AG, Solano-González M, Amarasiriwardena C, Téllez-Rojo MM, Wright RO, Wright RJ. Prenatal lead exposure and childhood lung function: Influence of maternal cortisol and child sex. *Environ Res.* 2022;205:112447. doi: 10.1016/j.envres.2021.112447.
760. Khazdair MR, Boskabady MH, Afshari R, Dadpour B, Behforouz A., et al. Respiratory symptoms and pulmonary function testes in lead exposed workers. *Iran Red Crescent Med J.* 2012 Nov;14(11):737-42. doi: 10.5812/ircmj.4134.
761. Hong YC, Hwang SS, Kim JH, Lee KH, Lee HJ, Lee KH, Yu SD, Kim DS. Metals in particulate pollutants affect peak expiratory flow of school children. *Environ Health Perspect.* 2007 Mar;115(3):430-4. doi: 10.1289/ehp.9531.
762. Chung HK, Chang YS, Ahn CW. 2015. Effects of blood lead levels on airflow limitations in Korean adults: Findings from the 5th KNHNES 2011. *Environ Res* 136:274-279. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.027.
763. C. Bagci, A.I. Bozkurt, E.A. Cakmak, S. Can, B. Cengiz. Blood lead levels of the battery and exhaust workers and their pulmonary function tests. *The International Journal of Clinical Practice.* 2004;58(6): 568-572. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.00002.x. Erratum in: *Int J Clin Pract.* 2005 Nov;59(11):1371.
764. Bener A, Almeheidi AM, Alwash R, Al-Neamy FR. A pilot survey of blood lead levels in various types of workers in the United Arab Emirates. *Environ Int.* 2001 Oct;27(4):311-4. doi:10.1016/S0160-4120(01)00061-7.
765. Gupta BN, Rastogi SK, Husain T, Mathur N, Pangtey BS. A study of respiratory morbidity and pulmonary function among solderers in the electronics industry. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1991;52(2):45-51. doi: 10.1080/15298669191364316.
766. Pak YS, Oh A, Kho YL, Paek D. Lung function decline and blood lead among residents nearby to industrial complex. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012 Feb 1. doi: 10.1007/s00420-012-0743-y.
767. McRae N, Gennings C, Rivera Rivera N, Tamayo-Ortiz M, Pantic I, Amarasiriwardena C, et al. Association between prenatal metal exposure and adverse respiratory symptoms in childhood. *Environ Res.* 2022;205:112448. doi: 10.1016/j.envres.2021.112448.
768. Rokadia HK, Agarwal S. Serum heavy metals and obstructive lung disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest.* 2013;143(2):388-397. doi:10.1378/chest.12-0595.
769. Wei W, Wu X, Bai Y, Li G, Feng Y, Meng H, Li H, Li M, Zhang X, He M, Guo H. Lead exposure and its interactions with oxidative stress polymorphisms on lung function impairment: Results from a longitudinal population-based study. *Environ Res.* 187:109645. doi: 10.1016/j.envres.2020.109645.
770. Yang G, Sun T, Han YY, Rosser F, Forno E, Chen W, Celedón JC. Serum Cadmium and Lead, Current Wheeze, and Lung Function in a Nationwide Study of Adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov-Dec;7(8):2653-2660.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.029.
771. Min J.Y., Min K.B., Kim R., Cho S.I., Paek D. Blood lead levels and increased bronchial

- responsiveness. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008;123:41-46. doi:10.1007/s12011-008-8099-6.
772. Wang I.J., Karmaus W.J.J., Yang C.C. Lead exposure, IgE, and the risk of asthma in children. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2017;27:478-483. doi: 10.1038/jes.2017.5.
773. Koh H.Y., Kim T.H., Sheen Y.H., Lee S.W., An J., Kim M.A., Han M.Y., Yon D.K. Serum heavy metal levels are associated with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, allergic multimorbidity, and airflow obstruction. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7:2912-2915.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.015.
774. Mattila T, Santonen T, Andersen HR, Katsonouri A., et al. Scoping Review-The Association between Asthma and Environmental Chemicals. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1323. doi:10.3390/ijerph18031323.
775. Rosa MJ, Gennings C, Curtin P, Alcalá CS, Lamadrid-Figueroa H, Tamayo-Ortiz M, et al. Associations between prenatal metal and metalloid mixtures in teeth and reductions in childhood lung function. *Sci Total Environ.* 2024;938:173352. doi:10.1016/j.scitotenv.2024.173352.
776. Chen Z, Gu H, Zhou R, Cheng S. The Correlation between Metal Mixed Exposure and Lung Function in Different Ages of the Population. *Metabolites.* 2024 Feb 26;14(3):139. doi: 10.3390/metabo14030139.
777. Chen C, Zhang S, Yang T, Wang C, Han G. Associations between environmental heavy metals exposure and preserved ratio impaired spirometry in the U.S. adults. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023 Oct;30(49):108274-108287. doi: 10.1007/s11356-023-29688-y.
778. Kasten-Jolly J, Lawrence DA. Lead modulation of macrophages causes multiorgan detrimental health effects. *J Biochem Mol Toxicol.* 2014 Aug;28(8):355-72. doi: 10.1002/jbt.21572.
779. Gaffney-Stomberg E. The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;188:26-34. doi: 10.1007/s12011-018-1583-8.
780. Wani A.A., Ara A., Usmani J.A. Lead toxicity: A review. *Interdiscip. Toxicol.* 2015;8:55-64. doi: 10.1515/intox-2015-0009.
781. Ayat Al-Ghafari, Ekramy Elmorsy, Emad Fikry, Majed Alrowaili, Wayne G. Carter The heavy metals lead and cadmium are cytotoxic to human bone osteoblasts via induction of redox stress. *PLoS ONE* 2019; 14(11): e0225341.
782. Vidaud C., Bourgeois D., Meyer D. Bone as Target Organ for Metals: The Case of f-Elements. *Chem. Res. Toxicol.* 2012;25:1161-1175. doi: 10.1021/tx300064m.
783. Richardson R.B. A physiological skeletal model for radionuclide and stable element bio-kinetics in children and adults. *Health Phys.* 2010;99:471-482. doi: 10.1097/HP.0b013e-3181d0cd4a.
784. Ciosek Z, Kot K, Kosik-Bogacka D, tancha-Arendarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules.* 2021 Mar 28;11(4):506. doi: 10.3390/biom11040506. PMID: 33800689; PMCID: PMC8066206.
785. Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Med. Arch.* 2017;71:25- 28. doi: 10.5455/medarh.2017.71.25-28.
786. Vahter M., Berglund M., Akesson A., Liden C. Metals and women's health. *Environ. Res.* 2002;88:145-155.
787. Davis JM, Otto DA, Weil DE, Grant LD. The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol Teratol.* 1990;12(3):215-29
788. Potula V, Kaye W. Report from the cdc. Is lead exposure a risk factor for bone loss? *J Womens Health (Larchmt).* 2005; 14:461-464
789. Rodriguez J., Mandalunis P.M. A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. *J. Toxicol.* 2018;2018:4854152. doi: 10.1155/2018/4854152.
790. Monir A.U., Gundberg C.M., Yagerman S.E., van der Meulen M.C.H. et al. The effect of lead on bone mineral properties from female adult C57/BL6 mice. *Bone.* 2010;47:888-894. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.013.
791. Jakoniuk M, Kochanowicz J, Lankau A, Wilkiel M, Socha K. Concentration of Selected Macronutrients and Toxic Elements in the Blood in Relation to Pain Severity and Hydrogen Magnetic Resonance Spectroscopy in People with Osteoarthritis of the Spine. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 9;19(18):11377. doi: 10.3390/ijerph191811377.
792. Ma Y., Fu D., Liu Z. Effect of lead on apoptosis in cultured rat primary osteoblasts. *Toxicol. Ind. Health.* 2012;28:136- 146. doi: 10.1177/0748233711407956.

793. Beier E.E., Sheu T.J., Dang D., Holz J.D., Ubayawardena R., Babij P., Puzas J.E. Heavy metal ion regulation of gene expression: Mechanisms by which lead inhibits osteoblastic bone-forming activity through modulation of the wnt/A-catenin signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 2015;290:18216-18226. doi: 10.1074/jbc.M114.629204.
794. Moser S.C., van der Eerden B.C.J. Osteocalcin-A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front. Endocrinol.* 2018;9:794. doi: 10.3389/fendo.2018.00794.
795. Dowd T.L., Rosen J.F., Mints L., Gundberg C.M. The effect of Pb(2+) on the structure and hydroxyapatite binding properties of osteocalcin. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001;1535:153-163. doi: 10.1016/S0925-4439(00)00094-6.
796. Zeng X, Xu X, Qin Q, Ye K, Wu W, Huo X. Heavy metal exposure has adverse effects on the growth and development of preschool children. *Environ Geochem Health.* 2019;41(1):309-321. doi:10.1007/s10653-018-0114-z
797. Charkiewicz A., Backstrand J. Lead Toxicity and Pollution in Poland. *Int J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:4385. doi: 10.3390/ijerph17124385.
798. Flora G., Gupta D., Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip. Toxicol.* 2012;5:47-58. doi: 10.2478/v10102-012-0009-2.
799. Jurkiewicz A., Wiechula D., Loska K. Cigarette smoking as factor influencing mineral content of head of femur in people with osteoporosis. *J. Orthop. Trauma Surg. Rel. Res.* 2008;2:17-24.
800. Brodziak-Dopierala B., Kwapulinski J., Kosterska E., Toborek J. The influence of cigarette smoking on the content metals in femur capitulum cut the two ways. *Przegl Lek.* 2005;62(10):1075-1078.
801. Tanocha N., Kalisinska E., Kosik-Bogacka D., Budis H. et al. The effect of environmental factors on concentration of trace elements in hip joint bones of patients after hip replacement surgery. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013;20:487-493. PMID: 24069852.
802. Cirillo T., Fasano E., Viscardi V., Arnese A., Amodio-Cocchieri R. Suivey of lead, cadmium, mercury and arsenic in seafood purchased in Campania, Italy. *Food Addit. Contam. Part B Sueill.* 2010;3:30-38. doi: 10.1080/19440041003636646.
803. Pastorelli A.A., Baldini M., Stacchini P., Baldini G. et al. Human exposure to lead, cadmium and mercury through fish and seafood product consumption in Italy: A pilot evaluation. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess.* 2012;29:1913-1921. doi: 10.1080/19440049.2012.719644.
804. Krishnan E, Lingala B, Bhalla V. Low-level lead exposure and the prevalence of gout: an observational study. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):233-41. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00003.
805. Shadick NA, Kim R, Weiss S, Liang MH, Sparrow D, Hu H. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1708-12. PMID: 10914856.
806. Lim Y.C., Chia K.S., Ong H.Y. (2001) Renal dysfunction in workers exposed to inorganic lead. *Annals Academy of Medicine Singapore.* 2001; 30(2), 112-117. PMID: 11379406.
807. Sakai, T. Biomarkers of lead exposure. *Ind. Health* 2000, 38, 127-142. doi:10.2486/indhealth.38.127.
808. Jangid AP, John PJ, Yadav D, Mishra S, Sharma P. Impact of chronic lead exposure on selected biological markers. *Indian J Clin Biochem.* 2012;27(1):83-9. doi:10.1007/s12291-011-0163-x.
809. Santonen T, Schoeters G, Nordberg M. Biological monitoring of metals and biomarkers. En: Nordberg GF, Costa M, eds. *Handbook on the Toxicology of Metals.* 5.^a ed. Academic Press; 2022:217-235. ISBN: 978-0-12-369413-3 doi:10.1016/B978-0-12-823292-7.00007-3.
810. Kosnett MJ. Lead. In: Olson KR, editor. *Poisoning and drug overdose.* 5. New York: McGraw Hill Professional; 2006. ISBN-13: 978-0071443333
811. Wu AH.B. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests.* 4.^a ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006. ISBN: 9781437719871
812. CDC. *Childhood Lead Poisoning Prevention. Guidelines and Recommendations.* Public Health: March 26, 2025. Página web. Accesado el 04-09-25. En: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/php/guidelines/index.html>
813. Gurer-Orhan H, Sabir HU, Ozgunes

- H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*. 2004;195:147-54. doi: 10.1016/j.tox.2003.09.009.
814. Marcus AH, Schwartz J. Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead: effects of iron status. *Environ Res*. 1987;44(2):221-7. doi: 10.1016/s0013-9351(87)80230-x.
815. Mahaffey KR, Annet JL. Association of erythrocyte protoporphyrin with blood lead level and iron status in the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. *Environ Res*. 1986; 41(1):327-38. doi: 10.1016/s0013-9351(86)80194-3.
816. Somashekaraiah BV, Venkaiah B, Prasad AR. Biochemical diagnosis of occupational exposure to lead toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1990;44:268-75. doi: 10.1007/BF01700146.
817. Chisolm JJ, Jr, Thomas DJ, Hamill TG. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children. *Clin Chem*. 1985;31:601-605. PMID: 3978795.
818. Ricci A, Di Pierro E, Marcacci M, Ventura P. Mechanisms of Neuronal Damage in Acute Hepatic Porphyrias. *Diagnostics (Basel)*. 2021. 26;11(12):2205. doi: 10.3390/diagnostics11122205.
819. Brennan MJ, Cantrill RC. Delta-aminolaevulinic acid is a potent agonist for GABA auto-receptors. *Nature*. 1979. 9;280(5722):514-5. doi: 10.1038/280514a0.
820. Paglia DE, Valentine WN, Fink K. Lead poisoning. Further observations on erythrocyte pyrimidine-nucleotidase deficiency and intracellular accumulation of pyrimidine nucleotides. *J Clin Invest*. 1977;60:1362-6. doi:10.1172/JCI108896
821. Nie H, Sanchez BN, Wilker E, Weisskopf MG et al. Bone lead and endogenous exposure in an environmentally exposed elderly population: the normative aging study. *J Occup Environ Med*. 2009;51(7):848-57. doi:10.1097/JOM.0b013e3181aa0106
822. Hu H, Rabinowitz M, Smith D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect*. 1998;106:1-8. doi:10.1289/ehp.981061
823. Hu H, Shih R, Rothenberg S, Schwartz BS. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodologic issues. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):455-62. doi: 10.1289/ehp.9783.
824. Martin D, Glass TA, Bandeen-Roche K, Todd AC, Shi W, Schwartz BS. Association of blood lead and tibia lead with blood pressure and hypertension in a community sample of older adults. *Am J Epidemiol*. 2006;163:467-478. doi: 10.1093/aje/kwj060.
825. Weisskopf MG, Wright RO, Schwartz J, et al. Cumulative lead exposure and prospective change in cognition among elderly men: the VA Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:1184-1193. doi: 10.1093/aje/kwh333.
826. Schaumberg DA, Mendes F, Balaram M, Dana MR, Sparrow D, Hu H. Accumulated lead exposure and risk of age-related cataract in men. *JAMA*. 2004;292:2750-2754. doi: 10.1001/jama.292.22.2750.
827. Park SK, Mukherjee B, Xia X, Sparrow D, Weisskopf MG, Nie H, Hu H. Bone lead level prediction models and their application to examine the relationship of lead exposure and hypertension in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Occup Environ Med*. 2009. 51(12):1422-36. doi:10.1097/JOM.0b013e3181bf6c8d
830. Smith DR, Osterloh JD, Russell F, et al. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. *Environ Health Perspect*. 1996;104:60-66. doi:10.1289/ehp.9610460
831. Bleecker ML, Lindgren KN, Tiburzi MJ, Ford DP. Curvilinear relationship between blood lead and reaction time: differential association with blood lead fractions derived from exogenous and

Recibido a revisión: 09/07/25
Revisión por pares: 09/08/25


ARTICULO DE OPINIÓN

Minería formal en el Perú y su impacto en la salud humana

Formal mining in Peru and its impact on human health

Fernando Osoreo Plenge¹ & Julio Cesar Polo Espinal²

1. Médico Cirujano. Toxicólogo Clínico. Enfermedades infecciosas y Tropicales. Mg. Toxicología Clínica. Lima, Perú.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3938-9474>

2. Médico Cirujano. Medicina Familiar y Comunitaria. Dr. Medio Ambiente y Desarrollo Sostenible. Lima-Perú

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4404-4334>

Resumen

La minería formal en el Perú aporta significativamente ingresos fiscales (impuestos, regalías, canon) que financian servicios de salud y desarrollo social, pero también conlleva probables impactos ambientales y sanitarios locales por contaminación furtiva con exposición a metales pesados y degradación del agua y suelos que pueden perjudicar la salud de las poblaciones cercanas. Por ello en el siglo XXI la minería formal ha requerido de una estricta regulación, fiscalización y desarrollo de tecnologías de mitigación. En contraste, la minería informal/ilegal genera altísimos daños sanitarios y ambientales, evade tributos y deteriora la gobernanza. Este artículo de revisión analiza evidencia nacional e internacional sobre el rol fiscal, sanitario y ambiental de la minería formal del siglo XXI frente a las prácticas formales desreguladas del siglo XX. Se examinan estudios de la OCDE, ONU, Unión Europea, EUA, Canadá y Australia, junto con casos peruanos e internacionales emblemáticos de sostenibilidad y de afectación ecológica. Se concluye que una minería formal, regulada, fiscalizada y socialmente responsable salva vidas, mientras que la minería sin control ni responsabilidad las destruye.

Palabras clave: minería formal, salud pública, contribución fiscal, Perú, contaminantes mineros, sostenibilidad, responsabilidad social, tributación, medio ambiente, derecho médico.

Abstract

Formal mining in Peru contributes significant fiscal revenue (taxes, royalties, royalties) that fund health services and social development, but it also entails potential local environmental and health impacts due to furtive contamination with exposure to heavy metals and water and soil degradation that can harm the health of nearby populations. Therefore, in the 21st century, formal mining has required strict regulation, oversight, and the development of mitigation technologies. In contrast, informal/illegal mining generates extremely high health and environmental damage, evades taxes, and undermines governance. This review article analyzes national and international evidence on the fiscal, health, and environmental role of formal mining in the 21st century compared to the deregulated formal practices of the 20th century. Studies from the OECD, the UN, the European Union, the USA, Canada, and Australia are examined, along with emblematic Peruvian and international cases of sustainability and ecological impact. The conclusion is that formal, regulated, oversight, and socially responsible mining saves lives, while uncontrolled and unaccountable mining destroys them.

Keywords: formal mining, public health, tax contribution, Peru, mining pollutants, sustainability, social responsibility, taxation, environment, medical law.

Introducción

La minería formal moderna y altamente regulada: opera con concesión/permiso, paga tributos (IR, regalías, gravámenes) y está sujeta a EIA detallado a cargo de SENACE y fiscalización por OEFA, además de estándares globales¹⁻⁴. Estos marcos reducen riesgos, obligan a monitoreo, planes de cierre y remediación, y habilitan la trazabilidad del aporte fiscal hacia regiones a través del canon⁵⁻¹²

El Perú es uno de los mayores productores mundiales de cobre, molibdeno, estaño, plata, zinc y oro^{13,14}. La minería formal moderna, regulada y sujeta a fiscalización ambiental y tributaria, contribuye de manera significativa a los ingresos fiscales nacionales¹⁵⁻²²—en 2024 superó los S/ 18 383 millones, equivalentes al 11% de los ingresos del gobierno y más del 60% del presupuesto de salud pública si se hiciera un ejercicio de “caja única” y se destinara de manera hipotética de forma íntegra a ese sector²³⁻²⁵—. De hecho, la minería formal, es decir, aquella que opera bajo concesión, registro legal, cumplimiento normativo y pago de tributos, tiene un peso fiscal sobre las arcas del Estado nacional, regional y local superior a otras actividades económicas^{26,27}.

Aunque los tributos mineros no están etiquetados para el sector Salud, su magnitud de hecho respalda y hace posible la sostenibilidad del gasto social en este sector vía presupuesto general²⁸.

El presupuesto público 2024 asignado a salud en el 2024 ascendió a S/ 29 474 millones (≈ 9–10% del presupuesto total)^{29,30}

La Participación del rubro de “Minería y combustibles” en el PBI (%) de los últimos 5 años según el Banco central de reserva del Perú fue de 11,3 % para el 2020, 12,3 % para el 2021, 12,1 % para el 2022, 12,4 % para el 2023 y 11,5 % para el 2024³¹⁻³⁴. Ver Tablas 1 y 2.

Estos ingresos incluyen el Impuesto a la Renta, regalías, canon minero, impuestos especiales al sector y otros gravámenes específicos. Una proporción de estos recursos puede —y en teoría—

deben estar siendo canalizados hacia la provisión de servicios públicos esenciales, incluido el sector salud, reduciendo brechas territoriales en infraestructura, recursos humanos sanitarios y atención primaria³⁵⁻³⁷.

Sin embargo, la minería formal no es un actor neutro en el ámbito ambiental o sanitario. Sus operaciones pueden generar emisiones furtivas de metales pesados y otros xenobioticos, material particulado, alteración de cuencas hidrográficas y suelos generando pasivos ambientales que afectan la calidad del suelo, el agua y del aire, con un incremento del riesgo de exposición poblacional a contaminantes, y tensiones sociales en comunidades locales no ocupacionalmente expuestas³⁸⁻⁴⁴.

Por otro lado, la minería informal e ilegal constituye una fuente masiva de contaminación ambiental, trabajo infantil y evasión fiscal, carece de permisos, no paga impuestos ni canon y no cumple EIA ni estándares, generando exposición a metales con daños persistentes (agua/peces/suelo/aire), deforestación, pasivos ambientales sin control además de violencia y economías ilícitas afectando directamente la salud humana y la gobernanza territorial⁴⁹⁻⁷¹.

La minería ilegal e informal usa mercurio para la recuperación del oro principalmente aluvial, así como cianuro en forma no regulada, genera deforestación. En la Amazonía peruana se han documentado prevalencias elevadas de mercurio en población, con neurotoxicidad y afectación infantil; mientras los organismos regionales han exigido al Estado frenar el tráfico ilícito de mercurio y la minería ilegal. En otras regiones el uso sin control de cianuro genera graves efectos a la salud.

Minería informal y pérdida del PBI

Si bien no existe una serie oficial anual consolidada (2000–2024) sobre la pérdida del Producto Bruto Interno (PBI) atribuible a la minería informal e ilegal, diversos puntos de referencia oficiales y sectoriales permiten teorizar una estimación anualizada razonable.

Tabla 1. Valor Agregado de “Minería e Hidrocarburos” 2000 a 2024⁴⁵⁻⁴⁸

Año	VA Minería e Hidrocarburos	Año	VA Minería e Hidrocarburos
2000	29 440	2013	53 104
2001	32 360	2014	52 641
2002	35 582	2015	57 620
2003	36 993	2016	67 010
2004	39 206	2017	69 304
2005	43 236	2018	68 269
2006	44 058	2019	68 235
2007	45 892	2020	59 081
2008	49 148	2021	63 880
2009	49 546	2022	64 209
2010	49 812	2023	69 378
2011	49 546	2024	70 890
2012	50 634		

Tabla 2. Participación de Minería e Hidrocarburos en el PBI (%), 2000–2024^{47,48}

Año	% del PBI	Año	% del PBI	Año	% del PBI
2000	13.25	2009	14.05	2018	12.77
2001	14.47	2010	13.04	2019	12.48
2002	15.09	2011	12.20	2020	12.14
2003	15.06	2012	11.74	2021	11.57
2004	15.21	2013	11.63	2022	11.32
2005	15.78	2014	11.26	2023	12.28
2006	14.96	2015	11.94	2024	12.14
2007	14.36	2016	13.36		
2008	14.09	2017	13.48		

Hallazgos clave que anclan el cálculo probabilístico

El Ministerio de Economía y Finanzas (MEF), a través de su ministro de Economía y Finanzas, Raúl Pérez Reyes -Periodo 2025-, indico: “Tenemos nosotros en la SUNAT una minería ilegal que representa alrededor de 2,7 puntos del PBI⁷²”.

“Entre 2023 y 2025, la minería ilegal en Perú

provocó pérdidas fiscales que superan los S/ 7,500 millones, según estimaciones oficiales” ... “Esta actividad devastó más de 19 millones de hectáreas, con un impacto particularmente grave en la Amazonía, donde se han arrasado 180 mil hectáreas”^{73,74}.

En el 2011 se señalaba que la minería informal controlaba entre el 15 y 18% de la producción de oro en el Perú⁷⁵. Así mismo se estima que entre el 30% Al 74 % de la producción de oro de la Pe-

queña Minería / Minería Artesanal es ilegal^{76,77}.

Recientemente el Instituto Peruano de Economía (IPE), indica que la minería ilegal se ha multiplicado en los últimos 20 años. Y, al cierre del 2023, se calcula que se exportan 80 toneladas de oro ilegal, equivalente a US\$4.833 millones⁷⁸.

A esto hay que agregar que en tan solo tres territorios de las comunidades indígenas de San José de Karene, Puerto Luz y Barranco Chico monitorizados en términos económicos los impactos socioambientales, generados por la deforestación, sedimentación y contaminación de los ríos por mercurio, se estiman en un valor de US \$186,553,147 para 2022 y de US \$407,233,796 durante 2023 hasta el mes de agosto. Con ello “las pérdidas estimadas en este periodo de tiempo superaron en más del doble las estimadas durante todo el 2022. En el período de análisis, la pérdida total asciende a US \$593,786,943^{79,80}”.

Tomando una trayectoria (razonable y conservadora durante el periodo 2000–2024, el Perú probablemente dejó fuera de su PBI formal (o sufrió merma neta equivalente) del orden de 1,6% del PBI por año por minería informal/ilegal, con una clara aceleración hacia $\approx 2,7$ – $2,8\%$ en 2024–2025. Al consolidar esta realidad probable podríamos señalar que la que la minería informal e ilegal ha generado un impacto agregado promedio entre 1,7 % y 2,0 % del PBI nacional por año durante el periodo 2000–2024. Bajo un escenario conservador — considerando un PBI promedio (constante 2015) de US\$ 180 000 millones—, con un costo anual que oscila entre US\$ 3 000 y 3 600 millones, con una acumulación total (24 años) del orden de US\$ 72 000 a 86 000 millones, equivalente al 48 – 58 % del PBI peruano de 2024.

Esta probable pérdida estructural no solo implicaría una erosión fiscal directa —por evasión del Impuesto a la Renta, regalías y canon— sino también un efecto multiplicador negativo sobre las cuentas públicas regionales, la salud ambiental y la gobernanza territorial, afectando la provisión de servicios esenciales en los departamentos más impactados (Madre de Dios, Puno, La Libertad, Cajamarca y Loreto).

Brecha de infraestructura

Una merma del $\approx 1.7\%$ o más del PBI por fondos no recaudados de la minería informal e ilegal equivale a una cifra superior al gasto público total en salud de los últimos 15 años combinados⁸¹. Si consideramos el acumulado en 24 años (2000–2024) se habría podido construir y equipar aproximadamente $\approx 28\ 000$ centros I-4, o $\approx 2\ 800$ hospitales II-1, o ≈ 1070 hospitales II-2, o ≈ 425 hospitales III-2 completamente equipados. Lo que en términos prácticos significaría que el dinero perdido por la minería ilegal podría haber permitido duplicar toda la red pública de salud del país y eliminar la brecha de infraestructura rural en menos de 10 años^{82,83}.

Brecha de recursos humanos en salud

Déficit estimado 2023–2024:

$\approx 69\ 000$ profesionales y técnicos de salud faltantes⁸⁴⁻⁸⁹ o 26 000 médicos o 18 000 enfermeras o 25 000 técnicos asistenciales

Costo promedio anual por profesional (remuneración total + beneficios): $\approx S/ 70000$ ⁹⁰

Costo total para cerrar brecha:

$$69000 \text{ trabajadores} \times S/. 70000 = S/. 4830 \text{ millones / año.}$$

Es decir, con solo el 28 % del dinero perdido anualmente podría cerrarse completamente la brecha de personal de salud del Perú cada año. Lo que equivale que con el acumulado 2000–2024 se podría haber sostenido 70 000 nuevos profesionales de salud durante 25 años y aún sobrarían fondos para infraestructura y medicamentos esenciales.

De esta forma la minería ilegal no solo evade impuestos, sino que sustrae al Estado valiosos recursos para la implementación de políticas de salud en beneficio de todos los peruanos. Esto se traduce en un costo de oportunidad directo de vidas no salvadas, hospitales no construidos y profesionales no contratados. Es claro que una

formalización efectiva y fiscalización ambiental rigurosa de la minería ilegal e informal tendría un efecto de salud pública estructural y no solo ambiental o económico.

Siglo XX vs. siglo XXI: de pasivos ambientales a estándares de desempeño

Siglo XX (Mínimas Regulaciones)

La minería durante gran parte del siglo XX operó con escasa supervisión ambiental formal, lo que ha dejado un legado de pasivos latentes. Durante ese periodo las operaciones mineras, en muchos países como el Perú, carecían de controles sistemáticos hasta bien entrada la segunda mitad del siglo XX⁹¹⁻⁹⁴. Esta realidad del pasado reciente es una pesada herencia de la minería moderna del siglo XXI utilizada por sus detractores más recalcitrantes, no en vano sostienen “que su historia está impregnada de diversos impactos sociales, ambientales y políticos negativos⁹⁵”.

La primera legislación ambiental minera en nuestro país se dio en 1993 bajo el Decreto Supremo N.º 016-93-EM que promulgo el Reglamento de Protección y Gestión Ambiental para las Actividades de Explotación, Beneficio, Labor General, Transporte y Almacenamiento Minero⁹⁶. Dicho reglamento se basó en el Título Décimo Quinto del Texto Único Ordenado de la Ley General de Minería (Decreto Supremo N.º 014-92-EM), promulgado en 1992⁹⁷.

Este rezago regulatorio contribuyó a la generación de pasivos ambientales y a la exposición comunitaria a metales (plomo, arsénico, cadmio)⁹⁸, con impactos probados en salud humana y ecosistemas entre ellos casos emblemáticos como La Oroya y Cerro de Pasco⁹⁹⁻¹⁰³.

Históricamente, el conglomerado privado de Cerro de Pasco Corporation (fundado en 1902) fue expropiado en 1974¹⁰⁴ y sus activos como las unidades mineras de Cerro de Pasco, Yauricocha, Casapalca, Morococha, Cobriza, Cerro de Pasco y San Cristóbal-Andaychagua y el Complejo Metalúrgico de La Oroya transferidos a Centromin Perú durante el gobierno militar (1968–1980); posteriormente, otras operaciones

estatales como Minero Perú administraron y/o desarrollaron unidades (por ejemplo, Cerro Verde) antes de su reprivatización¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Por ende, la minería formal en el Perú durante casi todo el siglo XX operó contextualizada por un marco legal nulo o laxo que dejaron pasivos y exposición comunitaria a metales (plomo, arsénico, cadmio), con efectos en la salud humana materna, infantil y adulta, así como severos impactos a los ecosistemas circundantes.

En perspectiva comparada, el patrón de marcos laxos del siglo XX se observa también en: EE. UU., donde el Mining Law of 1872 permitió por décadas la minería de “hard-rock” sin obligaciones federales de remediación específicas hasta leyes ambientales de los 1970s y la SMCRA 1977 para minería de carbón¹⁰⁹⁻¹¹¹; Europa, con fallas históricas que llevaron a desastres como Aznalcóllar (España - 1998), el vertido de cianuro al Danubio tras la rotura del muro de contención de una balsa de estériles de la fundición Aurul en Baia Mare (Rumanía-2000)¹¹² y motivaron la Directiva 2006/21/CE de residuos mineros^{113,114}; Australia, con descargas ácidas/metalíferas de Mount Lyell que afectó la ecología de los ríos Queen-King y Macquarie Harbour, en el oeste de Tasmania a lo largo del siglo XX, lo que obligo a la Ley de Remediación del Drenaje Ácido del Monte Lyell de 2003 para facilitar el tratamiento de la DMAE heredada¹¹⁵⁻¹¹⁹; y Canadá, con legados tóxicos como Giant Mine (arsénico trióxido, 1948–2004) y Britannia Mine (drenaje ácido hacia Howe Sound)¹²⁰⁻¹²⁴. Estos antecedentes explican el viraje del siglo XXI hacia estándares de desempeño (gestión de relaves, EIA, participación social, debida diligencia, cierre y poscierre) y la convergencia con buenas prácticas de OCDE/EU/IFC/ICMM.

Como fuera tanto la actividad estatal como privada formal minera durante la época de la década de los setenta, ochenta y noventa estuvieron sujetos a una normatividad de responsabilidad socioambiental y debida diligencia escasa y sumamente débil^{125,126,127} generando conductas que hoy en día no serían admitidas ni legales, por lo que la legislación se ha ido fortaleciendo no solo en el Perú sino globalmente en todos los países mineros de la OCDE como Canadá, Australia, Estados Unidos, Etc^{128,129}.

Siglo XXI (altamente regulada)¹³⁰:

A partir de los noventa se impulsaron en el Perú las privatizaciones mineras y el Estado cambió su rol de empresario minero al de facilitador, promotor y regulador de la actividad minera formal^{131,132}. Se promulgó el Decreto Legislativo N° 647 en 1991, que declaró de interés nacional la promoción de inversiones privadas en el sector minero¹³³.

“El proceso de privatizaciones en el sector minero se produjo en un momento en que la minería se encontraba en la mayor crisis de toda su historia, como resultado de un conjunto de factores externos e internos de larga data. Esta crisis atingía a las empresas privadas también, pero en especial a las empresas públicas. En el ámbito de estas últimas, todas atravesaban una difícil situación financiera, acumulaban pérdidas y enfrentaban problemas de liquidez que no les permitía efectuar nuevas inversiones ni reinvertir en reposición o mantenimiento y muchas de ellas afrontaban paralizaciones en la producción por cortes de energía y por ausencia de inventarios para operar¹³⁴”. Claro está que esta situación también se reflejaba en fuertes impactos negativos para el ambiente, la salud humana y el desarrollo de las comunidades asentadas en las zonas de impacto directo e indirecto de estas actividades.

Con el propósito de que la minería formal moderna alcance riesgos residuales mínimos en materia ambiental, sanitaria y social, los Estados implementaron desde fines del siglo XX organismos especializados en evaluación, fiscalización y sanción. Estas entidades buscan asegurar que las operaciones mineras apliquen buenas prácticas verificables, alineadas con los estándares globales de desempeño ambiental y responsabilidad corporativa promovidos por la OCDE, el Banco Mundial y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA)^{110,115,135-138}. En el Perú, este proceso se consolidó con la creación del OEFA (2008) y el SENACE (2012), organismos encargados de la supervisión técnica, el monitoreo del cumplimiento de los estudios de impacto ambiental y la promoción de una minería sostenible y res-

ponsable^{1,139,140}, así como la articulación de la prevención y atención a la salud afectada por metales y otras sustancias químicas a través de un Marco sanitario específico: Ley 31189¹⁴¹ y DS 007-2023-SA¹⁴².

Sin embargo, hay que señalar que aun no existe un Guía oficial para la Elaboración de la Línea Base de Salud en los EIA-d de Proyectos Mineros y su seguimiento.

De acuerdo con el Índice de Gobernanza de los Recursos Naturales (IGR), que evalúa las políticas y prácticas de gobernanza del sector extractivo, el sector minero peruano posee un buen marco normativo. En una escala del 1 al 100, obtuvo una calificación de “buen” desempeño (75 puntos)¹⁴³ quedando un largo camino por mejorar^{144,145}.

Si embargo, hoy en día, la minería formal en el Perú y en los países miembros de la OCDE está sujeta a cada vez más exigentes marcos regulatorios ambientales y sociales que obligan a las empresas a controlar la contaminación del agua, rehabilitar los terrenos intervenidos y reducir su huella de carbono mediante la adopción de energías renovables y prácticas de economía circular, orientadas al uso eficiente de los recursos y la generación de empleos verdes sostenibles¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Asimismo, las operaciones mineras modernas deben cumplir con estándares internacionales de seguridad y salud ocupacional, mantener sistemas de trazabilidad y debida diligencia en derechos humanos, y fomentar la participación social y el desarrollo territorial inclusivo mediante proyectos que beneficien directamente a las comunidades locales^{1,150-153}. Estos compromisos son verificables bajo esquemas como los Principios del ICMM, las Guías de Debida Diligencia de la OCDE y los Estándares de Desempeño de la Corporación Financiera Internacional (IFC), que constituyen la base del modelo contemporáneo de minería responsable y sostenible¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

De esta forma el Perú viene buscando consolidar desde 2008 un sistema de gobernanza ambiental estructurado (MINAM, OEFA, SENACE,

MINSA), equiparable funcionalmente a la EPA (EE. UU.), ECCC (Canadá) y DCCEEW (Australia), con mecanismos de evaluación (SENACE), fiscalización (OEFA) política ambiental (MINAM) y salud humana (MINSA) que busca una alineación a los marcos OCDE e ICMM, incluyendo control de emisiones, cierre de minas, remediación y economía circular.

Además, los esfuerzos por mantener una transparencia pública de datos en especial por parte del MINAM y OEFA refleja una lucha institucional creciente por alcanzar una madurez institucional acorde al modelo OCDE de fiscalización basada en evidencia.

Cabe señalar que durante la gestión del Ministro de Salud Hernando Zevallos (29 de julio de 2021 al 8 de febrero de 2022) se encargó al asesor de salud y asuntos ambientales de la alta dirección, el desarrollo de un marco regulatorio sólido acorde con la rectoría del MINSA que integrara el derecho humano a la prevención y atención integral de la salud humana de forma transversal como uno de los ejes centrales de la sostenibilidad minera sin conflictos, buscando alinear los estándares de la OCDE, la OMS, la IFC y el ICMM, trabajo que quedó inconcluso por la inestabilidad política propia del país.

Inversión minera y Salud

La mayor inversión de la minería formal moderna en el Perú puede contribuir indirectamente a salvar vidas al elevar la recaudación y las transferencias trazables (p.ej., canon y regalías) que financian infraestructura, equipamiento y recursos humanos en salud, bajo reglas claras de distribución y uso definidas por el MEF¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

En 2024 se observó un fuerte desempeño fiscal minero, documentado por análisis sectoriales y por las propias estadísticas tributarias oficiales, lo que refuerza el potencial de mayor inversión con mayor recaudación y, por ende, mayor espacio fiscal para salud^{160,161}. La trazabilidad de los pagos y su verificación pública se respaldan en los informes EITI¹⁶² y reportes de transparencia del sector, así como en el seguimiento macroeconómico del BCRP y en los marcos de

proyección del MEF¹⁶³⁻¹⁶⁶. Sin embargo, se hace necesario fortalecer la gobernanza ambiental de modo que la expansión de la actividad sea mitigable y no pueda deteriorar las condiciones ambientales y sanitarias de las múltiples comunidades en las áreas de influencia directa e indirecta de los proyectos extractivos, lo que exigen una vigilancia y fiscalización constantes y efectivas¹⁶⁷⁻¹⁷⁰.

Además, en la Amazonía, las exposiciones a metales y los impactos del mercurio asociados a minería artesanal/ilegal son un riesgo sanitario serio que no debe confundirse con el segmento formal y que exige políticas diferenciadas.

En suma, el balance neto en salud pública depende de que los ingresos mineros formales se asignen con prioridad a cerrar brechas sanitarias a través de tres canales: **(i)** más recaudación (IR, regalías, IEM) que ingresa al presupuesto general; **(ii)** mayor canon en regiones mineras para infraestructura y servicios (incluida salud); **(iii)** encadenamientos que expanden la base imponible con decisiones presupuestales de priorización programática, asignación territorial, capacidad de gasto para convertir recursos en servicios y de sostener estándares ambientales estrictos. Siempre habrá que tener en cuenta que la salud mejora cuando coexisten: **(a)** ingresos suficientes, **(b)** asignación eficiente a programas de salud costo-efectivos (salud materno neonatal (PP 0002), la reducción de la mortalidad por emergencias y urgencias médicas (PP 0104), la prevención y control del cáncer (PP 0024), el control de enfermedades no transmisibles (PP 0018), el control de TBC-VIH-SIDA (PP 0016), el control y prevención en salud mental (PP 0131), etc.), y **(c)** controles ambientales y de sostenibilidad con desarrollo social robustos en la zona de influencia minera.

Discusión

Aunque sigue existiendo un amplio debate altamente ideologizado y la mayoría de veces poco técnico sobre los aspectos negativos versus los positivos de la actividad minera formal moderna, existe evidencia internacional y nacional fundamentada que indica que la minería formal moderna, cuando se rige por estándares de res-

ponsabilidad social, sostenibilidad y de buena gobernanza¹⁷¹, asociada a Instituciones públicas de calidad regidas por sistemas políticos de gobierno transparente y no corruptos¹⁷² asociados a acciones no populistas¹⁷³⁻¹⁷⁹ contribuye indirecta y directamente a la salud pública al fortalecer la gestión sanitaria social y ambiental, así como, los sistemas de prevención del riesgo¹⁸⁰⁻¹⁸⁷ así como a través de su aporte fiscal¹⁸⁸ que financia servicios y programas sociales¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Esta contribución se potencia con marcos de gestión de riesgos que protegen la salud y seguridad de las comunidades^{192,193} y con estándares globales que buscan el mínimo o cero daño respaldados por evidencia científica sobre la efectividad de medidas de mitigación y remediación cuando se implementan adecuadamente¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Así como, por su aporte fiscal que financia infraestructura y servicios públicos, incluidos salud y saneamiento^{197,198}, fortaleciendo los resultados sociales y ambientales, pudiendo transformar la actividad minera en un agente de bienestar territorial^{199,200}.

Además, la transparencia, innovación y participación social constituyen palancas que pueden transformar la minería en un agente de bienestar al igual que la gobernanza y el desarrollo territorial compartido²⁰¹⁻²⁰⁷.

Sin embargo, un modelo extractivista sin ecualización ambiental puede imponer costos sanitarios locales que afectan desproporcionadamente a poblaciones vulnerables, planteando dilemas de justicia ambiental y desigualdad en salud¹⁸⁷.

A diferencia de la minería formal regulada, la minería ilegal evidencia los efectos devastadores de la ausencia de regulación: exposición a metales pesados (especialmente mercurio), contaminación hídrica y deterioro de ecosistemas esenciales²⁰⁸⁻²¹³.

La minería informal e ilegal produce los mayores daños ambientales y sanitarios y erosiona la confianza social.

En la actualidad son críticos algunos vacíos de conocimiento y riesgos estructurales:

□ La mayoría de los estudios peruanos sobre salud y minería se han centrado en la minería

informal o en impactos ambientales históricos del siglo pasado, con menos análisis específicos que evalúen la minería formal moderna bajo controles ambientales y su correlato en indicadores de salud poblacional²¹⁴⁻²¹⁶.

□ La gran ideologización y demagogia en el debate científico sobre los impactos de la actividad minera formal moderna en el Perú generan noticias e informes engañosos (fakenews) que utilizan y se aprovechan de las legítimas dudas, observaciones y desacuerdos propios de las cosmovisiones, subjetividades e intersubjetividades del imaginario social de los actores impactando en las comunidades para generar daños psicoemocionales marcados por la angustia a la incertidumbre por lo que sucederá (efectos nocivos al medio ambiente, contaminación de los ríos, la vegetación, la salud animal y la salud humana) por quienes viven de mantener la conflictividad a lo largo de lustros alterando decisiones fundamentales para un desarrollo sostenible local, regional y del Perú entero²¹⁷, es lo que con nitidez y sapiencia académica Manrique y Cols. Señalan: “«*Los estallidos de los conflictos se producen tras una ruta de generación de fricciones, de multiplicación de tensiones y de procesos de acumulación de fuerzas que progresivamente genera las condiciones para que sobrevenga una crisis*»”²¹⁸»”.

Mientras tanto la minería ilegal²¹⁹ y otros países aprovechan esta coyuntura para impulsar sus proyectos y traer inversiones mineras altamente reguladas que el Perú pierde²²⁰⁻²²⁴. Sin embargo, hay que dejar en claro que esto no deslegitima el arduo trabajo de defensores y defensoras de derechos humanos que denuncian y luchan contra arbitrariedades, abusos ambientales y sociales por parte de empresas que omiten la debida diligencia en los diversos y complejos tópicos que atañen a la actividad minera formal moderna y responsable y de los cuales ya hemos hablado al inicio de este artículo.

□ La minería formal moderna en el Perú es una fuente sustancial de ingresos fiscales que tiene el potencial de financiar mejoras en el sistema de salud y compensar vulnerabilidades locales. La minería formal moderna constituye un pilar fiscal y tecnológico para el desarrollo y la salud

pública del Perú^{225,226}.

□ En muchos casos, la asignación efectiva de ingresos fiscales mineros hacia salud en las zonas de impacto es opaca, y no existe correlación garantizada entre alta actividad minera y mejores condiciones sociales y sanitarias locales²²⁷.

□ La minería formal moderna “salva vidas” cuando sus ingresos fiscales se destinan efectivamente a fortalecer el sistema de salud local con programas reales y metodológicamente correctos de fortalecimiento de la salud humana relacionada a los impactos ambientales -los que hay que señalar no son exclusivos ni únicos de la actividad minera sino de múltiples actividades productivas humanas-, mitigando riesgos ambientales y promoviendo la equidad territorial. Los mayores costos de la degradación ambiental en el Perú atribuibles a diversas actividades además de la minería como la contaminación por el parque automotor, la agricultura y ganadería, el creciente urbanismo y consumismo social, etc., son, en orden decreciente de magnitud, el suministro inadecuado de agua, saneamiento e higiene, la contaminación atmosférica urbana, los desastres naturales, la exposición al plomo, la contaminación del aire en interiores, la degradación del suelo, la deforestación y los residuos municipales. En conjunto, estos problemas ambientales cuestan 8.200 millones de soles, o el 3,9 % del PIB del Perú. Las poblaciones pobres y vulnerables soportan una parte desproporcionada de este costo.²²⁸⁻²³⁰.

□ Las operaciones mineras formales modernas al igual que cualquier otra acción antropogénica siempre conllevará riesgos ambientales y sanitarios reales los cuales deben ser mínimos y mitigables cuando los mecanismos institucionales y normativos cumplen con su función de transformar los ingresos fiscales en acciones concretas de desarrollo sostenible además de prevención, mitigación y remediación en salud y ambiente^{231,232}.

□ Más inversión minera formal moderna responsable podría traducirse en más recursos para programas de salud, siempre que exista gobernanza, transparencia y asignación eficiente. Sin embargo, el debate ético y sanitario debe

pasar del dilema “minería sí o no” a “qué tipo de minería queremos”: formal, sostenible, fiscal y socialmente justa y ambientalmente segura o informal que representa todo lo contrario.

□ La minería formal moderna es capaz de convertirse en una fuente de habilidades y empleos verdes^{233,235}.

□ Existe una presión mundial por mayor inversión en la extracción de cobre y otros metales críticos desempeñará un papel cada vez más importante en las soluciones de energía verde y el futuro poscapitalista²³⁶⁻²³⁸.

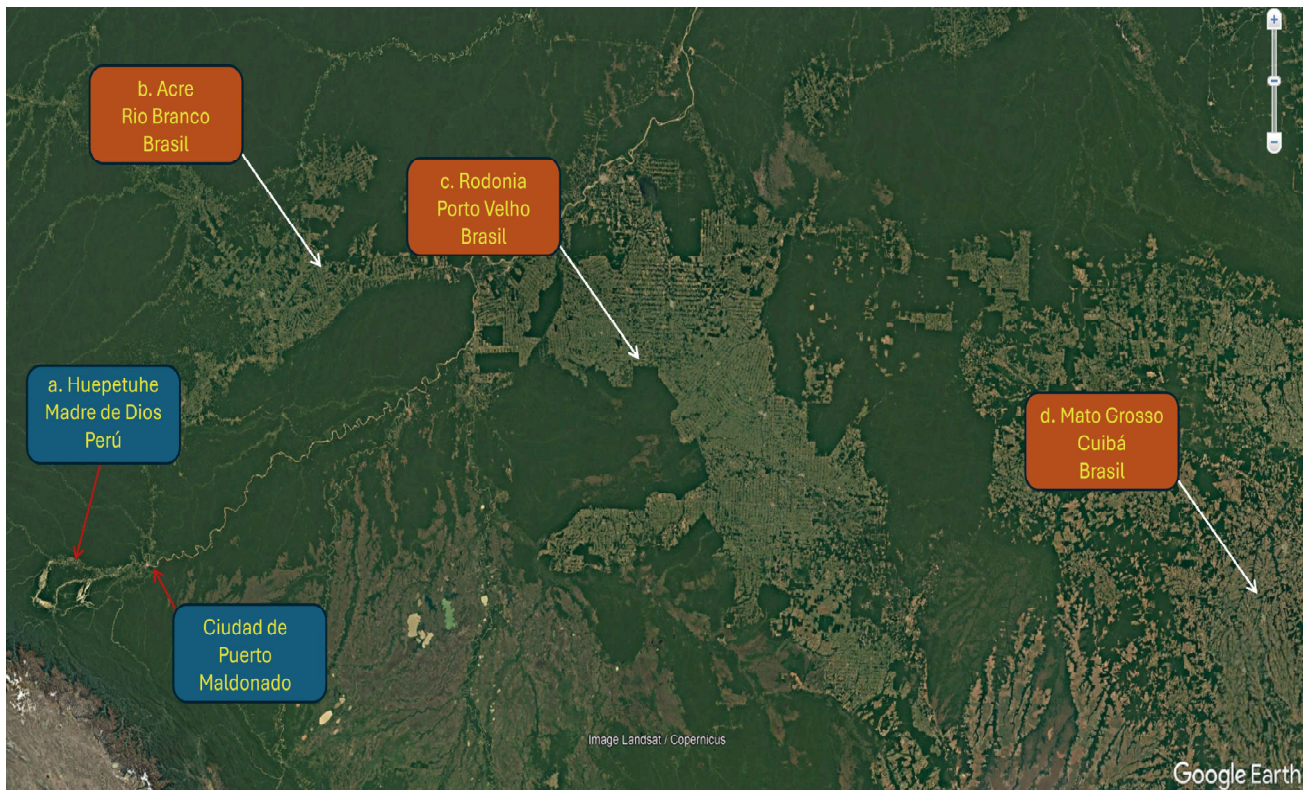
□ Es urgente fortalecer la coordinación intersectorial (minería, ambiente, salud, educación), garantizando la participación comunitaria, haciendo transparente la asignación de recursos fiscales²³⁹ al sector salud consolidando la rectoría del MINS^{240,241}, y promover vigilancia sanitaria proactiva en zonas mineras.

□ Los pasivos ambientales y contaminantes pueden perdurar durante décadas, de modo que la minería formal debe asumir obligaciones de largo plazo, muchas veces más allá de la vida útil operacional del proyecto²⁴².

Existe un riesgo moral si las autoridades presumen que los daños sanitarios se compensan automáticamente con recursos fiscales, sin exigir estándares rigurosos de operación ambiental^{207,244-246}.

□ Según el último reporte de la Evaluación Global de Mercurio de 2018, la minería de oro informal e ilegal (MOII) emitía aproximadamente 838 toneladas de mercurio al año en todo el mundo²⁴⁷. Se calcula de forma conservadora de que aproximadamente unas 200 toneladas de mercurio anualmente se liberan a la atmósfera desde las zonas de MOII de los nueve países del Bioma Amazónico^{244,248-250}. *“se calcula que en los últimos 20 años más de 3000 toneladas de mercurio han sido arrojadas a los ríos amazónicos, contaminando el agua, a los organismos acuáticos y a las poblaciones humanas, que consumen el agua y el pescado. En Madre de Dios se estima que se producen entre 16,000 a 18,000 kg de oro al año, y por cada kg de oro extraído*

Figura 1: Impactos ambientales y sanitarios por actividad minera informal (Huepetuhe - Perú) y actividad agrícola (Acre, Rondonia y mato Grosso – Brasil)



- a. Huepetuhe: Extensa zona amazónica en la selva de Madre de Dios desforestada y contaminada por mercurio por minería informal e ilegal
- b. Acre: Extensa zona amazónica en la selva del Estado de Acre en Brasil desforestada y contaminada por diversos agrotóxicos por la actividad agrícola formal.
- c. Rondonia: Extensa zona amazónica en la selva del Estado de Rondonia en Brasil desforestada y contaminada por diversos agrotóxicos por la actividad agrícola formal.
- d. Mato Grosso: Extensa zona amazónica en la selva del Estado de Mato Grosso en Brasil desforestada y contaminada por diversos agrotóxicos por la actividad agrícola formal.

Bibliografía

- 1 World Bank. Peru Mining Sector Diagnostic. Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/entities/publication/579a53db-81a7-5c84-a949-a349d504c624>
- 2 ICMM. Guía de debida diligencia en materia de derechos humanos del ICMM. Londres, Reino Unido. 2023. https://www.icmm.com/website/publications/pdfs/socialperformance/2023/es/guia_DD-HR.pdf?cb=64843
- 3 ICMM. Land acquisition and resettlement: Lessons learned. Londres, Reino Unido. 2015. https://www.icmm.com/website/publications/pdfs/socialperformance/2015/guidance_land-acquisition-and-resettlement.pdf
- 4 OECD (2016), Regulatory Policy in Peru: Assembling the Framework for Regulatory

- Quality, OECD Reviews of Regulatory Reform, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264260054-en>
- 5 A,B,C of SENACE. MINAM. Edited by: Senace. Lima, Perú. https://www.senace.gob.pe/wp-content/uploads/2018/02/ABC-del-Senace_Ingles.pdf
- 6 SENACE. Manual para la Evaluación de Estudio de Impacto Ambiental Detallado (EIA-d). MINAM. Mayo 2016, Lima, Perú. Página Web. Disponible en: [manual-mineria-mhk2.pdf](#)
- 7 SENACE. Servicio Nacional de Certificación Ambiental para las Inversiones Sostenibles. Página Web. Disponible en: [Servicio Nacional de Certificación Ambiental para las Inversiones Sostenibles - Senace - Plataforma del Estado Peruano](#)
- 8 Ministerio de Salud. Decreto Supremo N.º 007-

2023-SA. 5 de mayo de 2023. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley n° 31189, Ley para fortalecer la prevención, mitigación y atención de la salud afectada por la contaminación con metales pesados y otras sustancias químicas. Pagina Web. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4521746/Decreto%20Supremo%20N%C2%B0%20007-2023-SA.pdf?v=1683325695>

9 Organismo de Evaluación y Fiscalización Ambiental. Ley N° 29325, Ley del Sistema Nacional de Evaluación y Fiscalización Ambiental, modificada por la Ley N° 30011. Página Web. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2212241/Ley%20N%C2%B0%2029325%2C%20Ley%20del%20Sistema%20Nacional%20de%20Evaluaci%C3%B3n%20y%20Fiscalizaci%C3%B3n%20Ambiental%2C%20modificada%20por%20la%20Ley%20N%C2%B0%2030011..pdf?v=1632871573>

10 Global industry standard on tailings management august 2020. Edidt for: Intenational Council on Mining & Metals, United Nations Environment Programme & Principles for responsible investment. Global Tailings Review. August 5, 2020. Página Web. Disponible en: <https://global-tailingsreview.org/wp-content/uploads/2020/08/global-industry-standard-on-tailings-management.pdf>

11 Intenational Council on Mining & Metals. Tailings Management Good Practice Guide. Updated February 2025. Página Web. Disponible en: <https://www.icmm.com/website/publications/pdfs/innovation/2025/tailings-management-good-practice-guide-2nd.pdf?cb=94652>

12 Towards Sustainable Mining (TSM) Verification. The Mining Association of Canada. Last update: March 26, 2024 Página Web. Disponible en: https://mining.ca/wp-content/uploads/dlm_uploads/2024/06/Verification-Guide-2024-ENGLISH-june-2024-english.pdf

13 United States Geological Survey (USGS). Mineral Commodity Summaries 2024: Copper, Zinc, Silver, Gold. Reston, VA: USGS; 2024. Página Web. Disponible en: <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2024/> (consultado el 10 oct 2025).

14 Ministerio de Energía y Minas (MINEM). 2024: Anuario Minero. Documento elaborado por la Dirección General de Promoción y Sostenibili-

dad Minera. Lima: MINEM; 2024. Página Web. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/8155729/6827926-anuario-minero-2024-minem.pdf?v=1749053631> (consultado el 10 oct 2025).

15 BVVA Research. Peru Mining sector outlook 2022: February 3, 2023. Página Web. Disponible en: Peru Mining sector outlook 2022 February 3, 2023

16 Ministerio de Energía y Minas. Ingresos por actividad minera aumentaron en casi 60% el último año. Nota de prensa: 8 de enero de 2022. <https://www.gob.pe/institucion/minem/noticias/574816-ingresos-por-actividad-mineraaumentaron-en-casi-60-el-ultimo-ano>

17 La minería peruana y los objetivos de desarrollo sostenible : Oportunidades y retos que plantean los ODS al sector minero y subsectores comprometidos. Editor Consorcio de Investigación Económica y Social-CIES. Lima, Peru. 2018. Página Web. Disponible en: <https://minsus.net/mineria-sustentable/wp-content/uploads/2019/02/La-mineriaperuana-y-los-objetivos-de-desarrollo-sostenible.pdf>

18 Omar Narrea. Agenda 2030: la minería como motor de desarrollo económico para el cumplimiento de los ODS 8, 9, 12 y 17". EDITOR © Consorcio de Investigación Económica y Social-CIES. Lima, Perú. 2018. Página Web. Disponible en: https://www.up.edu.pe/egp/Documentos/agenda_2030_la_mineria_como_motor_de_desarrollo_economico_para_el_cumplimiento_de_los_ods_8_9_12_y_17.pdf

19 Marina Irigoyen e Isabel Hurtado. Agenda 2030: ¿contra el reloj?, la contribución de la minería al desarrollo sostenible y el cumplimiento de los ODS 13, 14, 15 y 17. © Consorcio de Investigación Económica y Social-CIES. Lima, Perú. 2018. Página Web. Disponible en: https://minsus.net/mineria-sustentable/wpcontent/uploads/2017/03/agenda_2030_contra_el_reloj_la_contribucion_de_la_mineria_al_desarrollo_sostenible_y_el_cumplimiento_de_los_ods_13_14_15_y_17_0.pdf

20 La tributación minera en el Perú: contribución, carga tributaria y fundamentos conceptuales Documento elaborado por el Instituto Peruano de Economía por encargo de la SNMPE. Editado por: © Sociedad Nacional de Minería, Petróleo y Energía Primera edición, enero de 2011. Lima,

Peru. Página Web. Disponible en: [https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con3_uibd.nsf/059028AB8F0A61EE0525785D0059DBE1/\\$FILE/la-tributacion-minera-en-el-peru-contribucion-carga-yfundamentos-conceptuales.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con3_uibd.nsf/059028AB8F0A61EE0525785D0059DBE1/$FILE/la-tributacion-minera-en-el-peru-contribucion-carga-yfundamentos-conceptuales.pdf)

21 Contribución de la minería a la economía nacional. Instituto Peruano de Economía. Editado por © Sociedad Nacional de Minería, Petróleo y Energía. Lima, Perú. Febrero 2021.

22 Marielle del Valle. Ingresos Fiscales por Explotación de Recursos Mineros e Hidrocarburos en Perú. Banco Interamericano de Desarrollo Departamento de Países del Grupo Andino RESUMEN DE POLÍTICAS # IDB-PB-197. 2013. Página Web. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Ingresos-fiscales-porexplotaci%C3%B3n-de-recursos-mineros-e-hidrocarburos-en-Per%C3%BA.pdf>

23 Ministerio de Economía y Finanzas (MEF). Presupuesto público 2024: función Salud S/ 29 474 millones. Lima: MEF; 2024. Página Web. Disponible en: <https://www.mef.gob.pe> (consultado el 10 oct 2025).

24 Minería en 2024: mayor recaudación e inversión, y desafíos por superar. Por Comexperu / Publicado en Febrero 21, 2025 / Semanario 1245 – Actualidad. Página Web. Disponible en: <https://www.comexperu.org.pe/articulo/mineria-en-2024-mayorrecaudacion-e-inversion-y-desafios-por-superar> (consultado el 10 oct 2025).

25 Peru's mining & metals investment guide. Edit: Ernst & Young Consultores S. Civil de R.L. First edition: September 2025. Lima, Perú. ISBN: 978-612-5043-98-6. Página Web. Disponible en: <https://www.ey.com/content/dam/ey-unified-site/ey-com/espe/industries/mining-metals/documents/ey-peru-mining-metals-guide-2025-2026.pdf>

26 Banco Central de Reserva del Perú (BCRP). Producto Bruto Interno por sectores económicos 2000–2024. Lima: BCRP; 2025. Página Web. Accesada el 10-10-25. Disponible en: <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/pbi-por-sectores>

27 Banco Central de Reserva del Perú. Peru in Figures – Quarterly indicators. Lima: BCRP; 2025. Tabla “Share of sectors in GDP (%)”, rubro “Mining and fuel”. PBI por sectores (220 series).

Página Web. Disponible en: <https://www.bcrp.gob.pe/engdocs/Statistics/quarterly-indicators.pdf> / Banco Central de Reserva del Perú (consultado el 10 oct 2025).

28 Ministerio de Economía y Finanzas. Canon. Página Web. Disponible en; https://www.mef.gob.pe/es/?utm_source=chatgpt.com&option=com_content&language=es-ES&Itemid=100959&lang=es-ES&view=article&id=454

29 MEF. Nota de Prensa: Presupuesto histórico 2024 supera los S/ 240 mil millones y prioriza sectores de alto impacto en el bienestar de los ciudadanos https://www.mef.gob.pe/es/?option=com_content&language=esES&Itemid=100236&view=article&catid=833&id=7931&lang=es-ES

30 Ministerio de Economía y Finanzas. Presupuesto Público Gasto Noviembre 2024. Informe 2 de enero de 2025. Página Web. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/7445219/6341739-presupuesto-publicogasto-noviembre-2024.pdf?v=1735838956>

31 Gerencia Central de estudios económicos del BCR. PBI por sectores (220 series). Página Web. Disponible en: <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/pbi-porsectores> (consultado el 10 oct 2025).

32 Banco Central de Reserva del Perú. PBI por sectores – Series anuales. Serie PM04990AA: Producto bruto interno por sectores productivos: Minería e Hidrocarburos; cobertura 1922–2024. Lima: BCRP; 2025. Página Web. Disponible en: <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/pbi-por-sectores> Estadísticas BCRP (consultado el 10 oct 2025).

33 Banco Central de Reserva del Perú. PBI (variación porcentual). Serie PM04863AA: PBI (variación % anual), 1998–2024. Lima: BCRP; 2025. Página Web. Disponible en: <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/resultados/PM04863AA/html> / Estadísticas BCRP (consultado el 10 oct 2025).

34 Grupo Propuesta Ciudadana. PBI real del sector minero y participación en el PBI total, 2013–2023 (base BCRP). Reporte N.º 28; actualizado 20/05/2024. Página Web. Disponible en: Accesada el 10-10-25. Disponible en: <https://extractivas.propuestaciudadana.org.pe/reporte-2024/grafico/pbi-real-del-sectorminero-y-par>

tipicacion-en-el-pbi-total-2013-2023/ (consultado el 10 oct 2025).

35 C. Casas Tragodara, "Asignación, distribución y uso de los ingresos fiscales provenientes de la actividad minera en el Perú", Documentos de Proyectos (LC/TS.2022/38), Santiago, Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), 2022. Página Web. Disponible en: https://eulacfoundation.org/system/files/digital_library/2023-07/asignacion_distribucion_y_uso_de_los_ingresos_fiscales_provenientes_de_la_actividad_minera_en_el_peru_s2200262_es.pdf

36 Ministerio de Economía y Finanzas (MEF). Alcances sobre la distribución y uso del canon y regalía minera. Lima. 2025; MEF. Dirección General de Presupuesto Público. Página Web. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/presu_publ/capacita/2022/20092022_ALCANCE_DISTRIBUCION_USO_CANON_REGALIA_MINERA.pdf?utm_source=chatgpt.com

37 Ministerio de Economía y Finanzas (MEF). Análisis del rendimiento de los tributos 2024. Página Web. Disponible en: https://mef.gob.pe/contenidos/tributos/doc/Analisis_rendimiento_tributos_2024.pdf?utm_source=chatgpt.com

38 Stewart AG. Mining is bad for health: a voyage of discovery. *Environ Geochem Health*. 2020 Apr;42(4):1153-1165. doi: 10.1007/s10653-019-00367-7. Página Web. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7225204/pdf/10653_2019_Article_367.pdf (consultado el 10 oct 2025).

39 Lyatuu I, Winkler MS, Loss G, Farnham A, Dietler D, Fink G. Estimating the mortality burden of large scale mining projects-Evidence from a prospective mortality surveillance study in Tanzania. *PLOS Glob Public Health*. 2021 Oct 13;1(10):e0000008. doi: 10.1371/journal.pgph.0000008. PMID: 36962075; PMCID: PMC10021452. Página Web. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10021452/pdf/pgph.0000008.pdf>

40 Leonardo Lucas da Silva-Rêgo, Leonardo Augusto de Almeida, Juciano Gasparotto. Toxicological effects of mining hazard elements. *Energy Geoscience*. 2022; 3(3):255-252. <https://doi.org/10.1016/j.engeos.2022.03.003>.

41 Jinhe Wang, Xi Zhang, Qing Yang, Kai Zhang, Yue Zheng, Guanhua Zhou. Pollution

characteristics of atmospheric dustfall and heavy metals in a typical inland heavy industry city in China. *Journal of Environmental Sciences*. 2018; 71: 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.05.031>.

42 Birn AE, Shipton L, Schrecker T. Canadian mining and ill health in Latin America: a call to action. *Can J Public Health*. 2018 Dec;109(5-6):786-790. doi: 10.17269/s41997-018-0113-y. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30191461; PMCID: PMC6964541. Página Web. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6964541/pdf/41997_2018_Article_113.pdf

43 Carolyn Stephens & Mike Ahern. Worker and Community Health Impacts Related to Mining Operations Internationally A Rapid Review. *Mining, Minerals and Sustainable Development*, London. Nov, 2001. Página Web. Disponible en: <https://www.iiied.org/sites/default/files/pdfs/migrate/G01051.pdf>

44 Muhammad Aji Satria. Long Term Health Impacts of Mining Activities: Toward Community Based Environmental and Public Health Interventions. *Jurnal Riset Kualitatif dan Promosi Kesehatan*. 2023; 2(2): 118-130. DOI: <https://doi.org/10.61194/jrkpk.v2i2.669>

45 Banco central de reserva del Perú. BCRP, código PM04990AA). <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/resultados/PM04990AA>

46 Banco central de reserva del Perú. <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/pbi-por-sectores>

47 Banco Central de Reserva del Perú. Producto Bruto Interno por sectores productivos (millones de soles de 2007): Minería e Hidrocarburos (PM04990AA). Lima: BCRP; 2025. Disponible en: <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/resultados/PM04990AA> (consultado el 10 oct 2025). Estadísticas BCRP

48 Banco Central de Reserva del Perú. Producto Bruto Interno por sectores productivos (millones de soles de 2007): PBI (PM05000AA). Lima: BCRP; 2025. Disponible en: <https://estadisticas.bcrp.gob.pe/estadisticas/series/anuales/resultados/PM05000AA> (consultado el 10 oct 2025). Estadísticas BCRP

49 Martín Arana Cardó. Minería ilegal en la Amazonía peruana, diagnóstico situacional sobre el avance e impacto de la actividad minera en las

regiones amazónicas de Loreto, San Martín, Amazonas, Ucayali, Madre de Dios y la provincia de Puerto Inca, en Huánuco. Fundación para la Conservación y el Desarrollo Sostenible [FCDS-Perú]; Unidos por los Bosques (2023). Lima: FCDS-Perú. Página Web. Disponible en: https://fcds.org.pe/wpcontent/uploads/2024/07/MINERIA_FINAL_IMPRESION_compressed.pdf

50 Sistema Nacional de Información Ambiental – MINAM. Minería aurífera en Madre de Dios y contaminación con mercurio. Lima: MINAM-SINIA; 2011. Disponible en: mineria_aurifera_en_madre_de_dios.pdf (consultado el 10 oct 2025). SINIA

51 CooperAcción. Minería informal e ilegal – Boletín AMP. Lima: CooperAcción; feb 2025. Disponible en: <https://cooperaccion.org.pe/wp-content/uploads/2025/02/BOLETIN-AMPFEB-2025.pdf> (consultado el 10 oct 2025). CooperAcción -

52 Pedro Gasparinetti, Leonardo Bakker, Victor Araujo et al. Adaptation of the Calculator of Social and Environmental Impacts from Small-Scale Gold Mining in the Amazon: Application in border regions between Brazil, Colombia and Perú. World Bank Group. Washington, 2023. Página Web. Disponible en: https://documents1.worldbank.org/curated/en/099102623072541182/pdf/P1736020eda15c0cf086fc0276d123d46e5.pdf?utm_source=chatgpt.com (consultado el 10 oct 2025).

53 Diagnóstico del sector minero Perú. Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento/ Banco Mundial. Washington, 2021. Página Web. Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/server/api/core/bitstreams/409a93a2-8e6f-5c89-8d16-92e544349412/content>

54 Making mining “Forest-Smart”- Executive Summary, World Bank, 2019. Página Web. Disponible en: https://documents1.worldbank.org/curated/en/369711560319906622/pdf/Making-Mining-Forest-Smart-Executive-Summary-Report.pdf?utm_source=chatgpt.com

55 Interpol. Illegal mining and associated crimes. Norwegian, 2022. Página Web. Disponible en: <https://www.interpol.int/content/download/17495/file/ILM%20-%20Illegal%20mining%20-%20Report.pdf>

56 United Nations Office on Drugs and Crime (UNDOC). Responding to illegal mining and

trafficking in metals and minerals a guide to good legislative practices. United Nations. Vienna, 2023. Página Web. Disponible en: https://sherloc.unodc.org/cld/uploads/pdf/Illegal_Mining_and_Trafficking_in_Metals_and_Mineral_s_E.pdf?utm_source=chatgpt.com

57 Defensoría del Pueblo – república del Perú. Gestión del Estado frente a la Minería Informal e Ilegal en el Perú. Supervisión a la implementación de los Decretos Legislativos promulgados al amparo de la Ley N° 29815. Serie Informes Defensoriales - Informe N° 160. Lima, Perú, enero de 2013. Página Web. Disponible en: https://www.defensoria.gob.pe/wpcontent/uploads/2018/05/informe-defensorial-160.pdf?utm_source=chatgpt.com

58 Víctor Torres Cuzcano. Minería Ilegal e Informal en el Perú: Impacto Socioeconómico. Editado por: CooperAcción – Acción Solidaria para el Desarrollo, Lima, Perú, 2015. Página Web. Disponible en: https://cooperaccion.org.pe/wpcontent/uploads/2015/10/Libro_Mineria_Ilegal%2C%20Victor%20Torres%20Cuzcano.pdf?utm_source=chatgpt.com

59 World Bank. 2020. 2020 State of the Artisanal and SmallScale Mining Sector. Washington, D.C.: World Bank. Página Web. Disponible en: https://documents1.worldbank.org/curated/en/884541630559615834/pdf/Delve-2020-State-of-the-Artisanal-and-Small-Scale-Mining-Sector.pdf?utm_source=chatgpt.com

60 Víctor Torres Cuzcano. Minería ilegal, evasión fiscal y lavado de activos. Ciad. Lima, Perú. 2016. Página Web. Disponible en: https://www.ciad.org/mineria-ilegal-evasion-fiscal-y-lavado-de-activos/?utm_source=chatgpt.com

61 Superintendencia de Banca, Seguros y AFP. Análisis de la minería ilegal como delito precedente del lavado de activos: 2012 – 2022. SBS. Lima, Perú. 2023. Página Web. Disponible en: https://www.sbs.gob.pe/Portals/5/jer/estudio-sestrategicos/analisis%20de%20riesgos/Informe%20N%2000022-2023-DAE-UIFSBS.pdf?utm_source=chatgpt.com

62 Julia Yansura. Environmental Crimes Pose Unique Illicit Finance Challenges and Require Specific Solutions. FACT Coalition. 2024. Página Web. Disponible en: https://thefactcoalition.org/wp-content/uploads/2024/08/Environmental-Crimes-Policy-Brief-FACT-ENG.pdf?utm_source=-

chatgpt.com

63 Informe minería ilegal de oro, corrupción y crimen organizado violan derechos humanos en el Perú. Editado por CEAMA/Colectivo PAS/DPLF. Perú. 2025. Página Web. Disponible en: <https://dplf.org/wp-content/uploads/2025/09/Mineria-ilegal-de-oro-corrupcion-y-crime-organizado-violan-derechos-humanos-en-el-Peru-Informe-Al-Comite-DESC.pdf>

64 CEPLAN. Fracaso en la mitigación de la minería ilegal. Publicación: agosto 2022. Actualización: diciembre 2024. Página web. Disponible en: https://observatorio.ceplan.gob.pe/ficha/r1_madre

65 Rumbo Minero. De Piura a Madre de Dios: son 10 zonas donde avanza la minería ilegal y podrían convertirse en la próxima Pataz. Publicado el 26 mayo, 2025. Actualizado: 26 mayo, 2025. Página Web. Disponible en: <https://www.rumbominero.com/peru/noticias/mineria-de-piura-a-madre-de-dios-son-10-zonas-donde-avanza-la-mineria-ilegal-y-podrian-convertirse-en-la-proxima-pataz/>

66 Servindi. La minería ilegal se expande en Chumbivilcas. Página Web. Disponible en: <https://www.servindi.org/seccion-ambiente-actualidad-noticias/25/11/2024/mineria-ilegal-se-expande-en-chumbivilcas>

67 U.S department of States. Illicit Mining: Threats to U.S. National Security and International Human Rights. Washington 2019. Página Web. Disponible en: <https://2017-2021.state.gov/illicit-mining-threats-to-u-s-national-security-and-international-human-rights/?safe=1>

68 UNODC, Global Analysis on Crimes that Affect the Environment – Part 2b: Minerals Crime: Illegal Gold Mining (United Nations publication, 2025). Pagina we. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/Crimes%20on%20Environment/ECR25_P2b_Minerals_Crime.pdf?utm_source=chatgpt.com

69 IPSOS. 81% de peruanos cree que la minería ilegal amenaza la seguridad nacional. Publicado el 13 de may de 25 . Página Web. Disponible en: <https://www.ipsos.com/espe/81-de-peruanos-cree-que-la-mineria-ilegal-amenaza-la-seguridad-nacional>

70 Weinhouse C, Gallis JA, Ortiz E, Berky AJ, Morales AM, Diringer SE, Harrington J, Bullins P, Rogers L, Hare-Grogg J, Hsu-Kim H, Pan WK.

A population-based mercury exposure assessment near an artisanal and small-scale gold mining site in the Peruvian Amazon. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2021 Feb;31(1):126-136. doi: 10.1038/s41370-020-0234-2.

71 Valle Díaz, F.R.; Apaza-Apaza, O.; Rodriguez-Peceros, R.I.; Huamán-Cuya, A.; ValleS-herón, J.F.; Luque-Rivera, J.V.; Dávila-Ignacio, C.V.; Chaccara-Huachaca, H. Sustainability of Informal Artisanal Mining in the Peruvian Andean Region. *Sustainability* 2023, 15, 15586. <https://doi.org/10.3390/su152115586>

72 Energiminas. Publicado el 11 de Julio 2025. Página Web. Disponible en: https://energiminas.com/2025/07/11/mef-mineria-ilegal-en-peru-representa-alredordel-2-7-del-pbi/?utm_source=chatgpt.com

73 Gabriela Llontop. Minería ilegal costará más de S/ 7.800 millones al Perú hasta 2025, advirtió el Ejecutivo. Rumbo Minero. Publicado el 14 julio, 2025. Página Web. Disponible en: <https://www.rumbominero.com/peru/noticias/mineria-mineria-ilegal-costara-masde-s-7-800-millones-al-peru/>

74 Minería ilegal le costó al Perú S/7.500 millones en impuestos no pagados entre 2023 y 2025. Publicado el 14 de julio de 2025. Página Web. Disponible en: <https://iimp.org.pe/noticias/interna/mineria-ilegal-le-costo-al-peru-s7500-millones-en-impuestos-no-pagados-entre-2023-y-2025>

75 Marion Mueller. Perú: Minería informal de oro representa el 18% de la producción anual. Publicado el 7 junio 2011. Página Web. Disponible en: <https://www.oroymas.com/2011/06/peru-mineria-informal-de-oro-representa-el-18-de-la-produccion-anual/>

76 FCDS. Estimaciones sobre la dimensión de la minería ilegal en el Perú – 2025. Perú, Mayo, 2025. Página Web. Disponible en: https://fcds.org.pe/wpcontent/uploads/2025/05/Estimaciones-mineria-ilegal-2025_final.pdf?utm_source=chatgpt.com

77 Derecho, Ambiente y Recursos Naturales - DAR. (2023). Desafiando la legalidad y la justicia: La minería ilegal en Madre de Dios. Lima, Perú. 92 pág. Página Web. Disponible en: <https://dar.org.pe/wp-content/uploads/2024/08/Mineria-ilegal-en-Madre-de-Dios-version-final.pdf>

78 IPE. Análisis de la minería ilegal en el Perú.

Publicado el 20 de mayo de 2024. Página Web. Disponible en: https://ipe.org.pe/analisis-de-la-mineria-ilegal-en-elperu/?utm_source=chatgpt.com

79 MAAP #196: Calculadora de Impactos de la Minería Ilegal de Oro: Análisis en 3 Comunidades Indígenas de la Amazonía sur peruana. 22 de mayo de 2024. Página Web. Disponible en: <https://www.maaprogram.org/es/maap-196-calculadora-de-impactosde-la-mineria-ilegal-de-oro-analisis-en-3-comunidades-indigenas-de-la-amazonia-surperuana/>

80 MAAP #233: Situación actual de Minería de Oro en la Amazonía Peruana 29 de septiembre de 2025. Página Web. Disponible en: <https://www.maaprogram.org/es/mineria-oro-peru-2025/>

81 Ministerio de Economía y Finanzas del Perú. Presupuesto público 2024: función Salud. Lima: MEF; 2024

82 Programa Nacional de Inversiones en Salud (PRONIS). Manual de Operaciones del Programa Nacional de Inversiones en Salud (MOPE) / Manual de costos referenciales de infraestructura y equipamiento sanitario. <https://www.gob.pe/institucion/pronis/colecciones/12827-manual-de-operaciones-delprograma-nacional-de-inversiones-en-salud-mope>

83 José Luis Bonifaz Roberto Urrunaga Julio Aguirre Paulo Quequezana. Brecha de infraestructura en el Perú. Estimación de la brecha de infraestructura de largo plazo 2019-2038. p. cm. — (Monografía del BID ; 838). 2020 Banco Interamericano de Desarrollo. file:///C:/Users/Fernando%20Osores/OneDrive/Escritorio/Downloads/Brecha-deinfraestructura-en-el-Peru-Estimacion-de-la-brecha-de-infraestructura-de-largo-plazo-2019-2038.pdf

84 Ministerio de Economía y Finanzas del Perú. Informe Anual de Deuda Pública 2024. Lima: MEF; 2025. (Anexo 13: PBI nominal 2024 = S/ 1 072 915 millones). Página Web. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/deuda_public/documentos/Informe_Deuda_Publica_2024.pdf

85 Ministerio de Economía y Finanzas del Perú. Presupuesto público 2024: sector Salud. Lima: MEF; 2024. <https://www.mef.gob.pe/guia-presupuesto-publico-2024/>

86 Ministerio de salud (Minsa) Guía técnica para la metodología de estimación de las brechas de re-

ursos humanos en salud para los servicios asistenciales del segundo y tercer nivel de atención. Minsa, Lima, 2014.). Página Web. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/389500/Gu%C3%ADa_t%C3%A9cnica_para_la_metodolog%C3%ADa_de_estimaci%C3%B3n_de_las_brechas_de_recursos_humanos_en_salud_para_los_servicios_asistenciales_del_segundo_y_tercer_nivel_de_atenci%C3%B3n20191015-26158-19t5yb4.pdf?v=1571195540 / https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/320837-guia-tecnica-para-la-metodologia-de-estimacion-de-las-brechas-de-recursos-humanos-en-saludpara-los-servicios-asistenciales-del-segundo-y-tercer-nivel-de-atencion?utm_source=chatgpt.com

87 Palomino Carrasco, Cecilia Coila Paricahua, Edgar Juan Perez Illescas, Daniel Soto Becerra, Percy Aylas Barranca, Fabio. Desarrollo y Validación de Nueva Metodología para Determinar la Brecha de Profesionales Médicos Según el Perfil Epidemiológico de la Demanda de Consulta Externa: Caso Aplicado a la Red Prestacional Rebagliati. Reporte de resultados de investigación 07-2024. EsSalud. Dirección de Investigación en Salud – IETSI. Essalud. Lima 2024.). Página Web. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wpcontent/uploads/2024/10/RRI-07-2024-brechas.pdf>

88 Política sobre el personal de salud 2030: fortalecimiento de los recursos humanos para la salud a fin de lograr sistemas de salud resilientes. Washington D.C.: OPS; 2023. Página Web. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/politica-sobrepersonal-salud-2030-fortalecimiento-recursos-humanos-para-salud-fin>

89 Ministerio de Salud Diagnóstico de la Situación de Brechas de infraestructura o de acceso a servicios del Sector Salud 2026-2028. 19 de agosto de 2024.). Página Web. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/5887860-diagnostico-de-la-situacion-de-brechas-de-infraestructura-o-de-acceso-a-servicios-del-sector-salud-2026-2028>

90 Nueva política remunerativa reduce brecha salarial del sector Salud en todo el país. 13 de setiembre de 2013. Página Web. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noti->

- pdf
- 106 Noel Maurer. Much Ado About Nothing: Expropriation and compensation in Peru and Venezuela, 1968-75. Working Paper 11-097. Harvard Business School, USA. 2011. Página Web: disponible en: <https://www.hbs.edu/ris/Publication%20Files/11-097.pdf>
- 107 Luis Pasara. Algunas hipótesis sobre las reformas de la minería del cobre. Página Web. Lima, Perú. 1974. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5084880.pdf>
- 108 Decreto Ley N° 18225. Lima, Perú, 1970. Página Web. Disponible en: <https://docs.peru.justia.com/federales/decretos-leyes/18225-apr-14-1970.pdf>
- 109 U.S. Congress. General Mining Law of 1872—Policy Topics and Background. CRS Report R46278. Washington (DC): Congressional Research Service; 2020. Página Web. Disponible en: https://www.congress.gov/crs_external_products/R/PDF/R46278/R46278.2.pdf
- 110 U.S. Congress. Surface Mining Control and Reclamation Act of 1977 (SMCRA). Página Web. Disponible en: <https://www.osmre.gov/laws-and-regulations/chronology-of-majorsmrc-relatedevents#:~:text=August%203%2C%201977,in%20an%20environmentally%20sound%20manner.>
- 111 CRS. Mining on Federal Lands. CRS Issue Brief IB89130. Washington (DC): CRS; 2003. Página Web. Disponible en: https://www.everycrsreport.com/files/20030403_IB89130_dc4e7315bd26402526c66fd22bc0cfa055119547.pdf
- 112 Comunicación de la Comisión La seguridad de la minería: informe de seguimiento de los últimos accidentes ocurridos en el sector. COM(2000) 664 final. Comisión de las Comunidades Europeas. Bruselas, 23-10-2000. <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2000:0664:FIN:ES:PDF>
- 113 European Parliament Research Service. Mining Waste Directive 2006/21/EC—Implementation assessment. Brussels: EPRS; 2017. Página Web. Disponible en: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2017/593788/EPRS_STU%282017%29593788_EN.pdf
- 114 EFFACE/ Ecologic Institute. The Aznalcóllar and Kolontár mining accidents—criminal responsibility and EU framework. 2010. Página Web. Disponible en: https://www.ecologic.eu/sites/default/files/news/2015/eU%27ace_the_aznalcollar_and_kolontar_mining_accidents_revised.pdf
- 115 Nascimento, S.C., Cooke, D.R., Townsend, A.T. et al. Long-Term Impact of Historical Mining on Water Quality at Mount Lyell, Western Tasmania, Australia. *Mine Water Environ* 42, 399–417 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10230-023-00943-5>
- 116 Australian Government – Supervising Scientist. Estimation of water quality over time within the Queen and King River system (Mount Lyell). SSR-121; 2008. <https://www.dcceew.gov.au/sites/default/files/documents/ssr121.pdf>
- 117 Dept. Climate Change, Energy, Environment & Water (AU). Review of historical literature... Mount Lyell lease site. 2021. Review of historical literature and data on the sources and quality of eUluent from the Mount Lyell lease site - DC-CEEW
- 118 Nascimento, SC, Cooke, DR, Townsend, AT et al. Impacto a largo plazo de la minería histórica en la calidad del agua en el Monte Lyell, Tasmania Occidental, Australia. *Mine Water Environ*. 2023; 42: 399–417. <https://doi.org/10.1007/s10230-023-00943-5>
- 119 Tasmania Government. Mt Lyell Acid Drainage Reduction Act 2003. Version current from 1 July 2008 to date (accessed 20 October 2025 at 8:26). Tasmanian Legislation: Tasmania's consolidated legislation online. Página Web. Disponible en: <https://www.legislation.tas.gov.au/view/whole/html/inforce/current/act-2003-058>
- 120 Giant Mine Remediation Project. Government of Canada. Date modified: 2024-04-26. Página Web. Disponible en: <https://www.rcaanc-cirnac.gc.ca/eng/1100100027364/1617815941649>
- 121 CIRNAC (Canadá). Arsenic trioxide and underground issues at Giant Mine (resumen histórico y manejo actual). 2024. Arsenic trioxide and underground issues at Giant Mine
- 122 Mackenzie Valley Review Board. Giant Mine—Historical Summary. 2012. https://review-board.ca/upload/project_document/EA0809-001_Giant_Mine__History_Summary.PDF
- 123 J.A. Grout, C.D. Levings. Effects of acid mine drainage from an abandoned copper mine, Britannia Mines, Howe Sound, British Columbia, Canada, on transplanted blue mussels (*Mytilus edulis*). *Marine Environmental Research*. 2001; 51(3):265-288. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(01\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(01)00011-1)

org/10.1016/S0141-1136(00)00104-5.

124 Britannia mine. © 2025 EPCOR. All rights reserved. Página Web. Disponible en: <https://www.epcor.com/ca/en/about/our-company/where-we-operate/britanniamine.html>

125 Bebbington A, Humphreys Bebbington D, Bury J, Langan J, Muñoz JP, Scurrah M. Mining and social movements: Struggles over livelihood and rural territorial development in the Andes. *World Development*. 2008;36(12):2888–2905.

126 Orihuela JC. The environmentalization of mining in Colombia, Chile, and Peru: The role of institutions and ideas. *The Extractive Industries and Society*. 2021;8(2):100878. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214790X2030280X?via%3Dihub>

127 Dore E. Long-term trends in Latin American mining. *Environment and Society Portal*, 2013. https://www.environmentandsociety.org/sites/default/files/key_docs/dore-6-1.pdf

128 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *OECD Due Diligence Guidance for Responsible Supply Chains of Minerals from Conflict-Affected and High-Risk Areas*. 3rd ed. Paris: OECD Publishing; 2016. Página Web. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/04/oecd-duediligence-guidance-for-responsible-supply-chains-of-minerals-from-conflict-affected-and-high-risk-areas_g1g65996/9789264252479-en.pdf

129 United Nations Environment Programme (UNEP). *Mine Tailings Storage: Safety Is No Accident*. Nairobi: UNEP; 2017. https://miningwatch.ca/sites/default/files/2017-11-unepgrid-minetailingssafety-finalreport_0.pdf

130 KPMG Global Mining Institute. *Peru country mining guide February 2016*. Febrero, 2016. Lima Perú. Página Web. Disponible en: <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/pdf/2016/03/peru-mining-country-guide.pdf>

131 La industria de la minería en el Perú: 20 años de contribución al crecimiento y desarrollo económico del país. Editores: Jesús Francisco Roberto Tamayo Pacheco, Julio Salvador Jácome, Arturo Leonardo Vásquez Cordano & Víctor Raúl Zurita Saldaña. Organismo Supervisor de la Inversión en Energía y Minería, Osinergmin. Magdalena del Mar, Lima, Perú ISBN: 978-612-47350-1-1. Página Web. Disponible

en:https://www.osinergmin.gob.pe/seccion/centro_documental/Institucional/Estudios_Economicos/Libros/Osinergmin-Industria-Mineria-Peru-20anios.pdf

132 Paliza, Rosendo, 1999. "Impacto de las privatizaciones en el Perú," *Revista Estudios Económicos*, Banco Central de Reserva del Perú, issue 4, pages 9-37. Página Web. Disponible en: <https://www.bcrp.gob.pe/docs/Publicaciones/Revista-EstudiosEconomicos/04/Estudios-Economicos-4-1.pdf>

133 Decreto Legislativo No. 647. Declaran de interés nacional la promoción de inversiones privadas nacionales y/o extranjeras, para la ampliación y modernización de las empresas Minero Perú, Centromín Perú y Hierro Perú. Página web. Disponible en: <https://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/DecretosLegislativos/00647.pdf>

134 Ariela Ruiz Caro. Capítulo V: Impacto de las privatizaciones en el Perú. Pag:70-71. CEPAL - SERIE Gestión pública N° 22. CEPAL. Santiago de Chile, julio de 2002. Página Web. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/c34a8f89-e79f-476d-aebb-6ef5cd-21c5b8/content>

135

136 International Council on Mining and Metals (ICMM). *Good Practice Guidance for Mining and Biodiversity*. London: ICMM; 2006. Página Web. Disponible en: https://www.icmm.com/en-gb/mining-metals/responsiblemining?gad_source=1&gad_campaignid=22530193845&gbraid=0AAAAAkBgRC_GhH3hLAPxOTGEFT5QIYTJ&gclid=Cj0KC-QjwJL3HBhCgARIsAPUg7a57sXFmNRMiSMJTVI56IYVXnoNe_8vg6rsmmUxXPwzL-TOaDdy36LQ0aAoUkEALw_wcB / <https://www.icmm.com/website/publications/es/guia-de-buenas-practicas-para-lamineria-y-la-biodiversidad.pdf>

137 World Bank. 2010. *Assessment of the Environmental Regulatory Framework of the Mining Sector*. © World Bank. <http://hdl.handle.net/10986/2886> License: CC BY 3.0 IGO." doi:10.1596/2886. Página Web. Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/bitstreams/5a633e88-18U-5376-8ec8-12e14a1aa900/download>

138 International Finance Corporation (IFC).

Environmental, Health, and Safety Guidelines for Mining. Washington, DC: World Bank Group; 2007. <https://www.ifc.org/content/dam/ifc/doc/2000/2007-mining-ehs-guidelines-en.pdf>

139 Organismo de Evaluación y Fiscalización Ambiental (OEFA). Memoria Institucional 2010–2023. Lima: OEFA; 2024. <https://www.gob.pe/institucion/oeфа/colecciones/1671-memoria-institucional>

140 Ministerio del Ambiente (MINAM). Ley N.º 29325 – Ley del Sistema Nacional de Evaluación y Fiscalización Ambiental (SINEFA). Diario Oficial El Peruano, 2009. <https://www.minam.gob.pe/wp-content/uploads/2017/04/Ley-N%C2%B0-29325.pdf>

141 Ley 31189: Ley para fortalecer la prevención, mitigación y atención de la salud afectada por la contaminación con metales pesados y otras sustancias químicas. El peruano. Lima, Perú. Fecha de publicación: 04/05/2021. Pagina Web. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/1949664-1>

142 Decreto Supremo N.º 007-2023-SA. Lima, Perú. 5 de mayo de 2023. Aprobación del Reglamento de la Ley N.º 31189, Ley para fortalecer la prevención, mitigación y atención de la salud afectada por la contaminación con metales pesados y otras sustancias químicas. Pagina Web. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4521746/Decreto%20Supremo%20N%C2%B0%20007-2023-SA.pdf?v=1683325695>

143 Natural resource Governace Institute. 2021 Índice de Gobernanza de los Recursos Naturales Perú. 24 de junio de 2021. https://resource-governance.org/sites/default/files/documents/indice_de_gobernanza_de_los_recursos_naturales_2021_peru_mineria.pdf

144 Minería: Informe de diagnóstico y línea de base. Plan Nacional de Acción sobre Empresas y Derechos Humanos 2021-2025. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Lima, Perú. 2021. Pagina Web. Disponible en: https://globalnaps.org/wpcontent/uploads/2023/01/Peru_Mineria-Informe-de-DLB-del-PNA-2021-2025.pdf

145 Riesgos de corrupción en el sector minero: informe Perú Un análisis de vulnerabilidades y riesgos de corrupción en el otorgamiento de licencias, permisos y contratos relacionados con el sector minero. Proética. Lima Perú.

2019. <https://www.proetica.org.pe/wpcontent/uploads/2019/02/estudio-mineria-proetica.pdf>
146 OECD. OECD Due Diligence Guidance for Responsible Supply Chains of Minerals from Conflict-Affected and High-Risk Areas. 3rd ed. Paris: OECD Publishing; 2016. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/04/oecd-duediligence-guidance-for-responsible-supply-chains-of-minerals-from-conflict-affected-and-high-risk-areas_g1g65996/9789264252479-en.pdf

147 IFC / World Bank Group. Environmental, Health, and Safety (EHS) Guidelines — Mining. Washington, DC: IFC; 2007. Disponible en: <https://www.ifc.org/content/dam/ifc/doc/2000/2007-mining-ehs-guidelines-en.pdf>

ICMM. Mining Principles: Performance Expectations. London: International Council on Mining and Metals. Disponible en: <https://pimcore.icmm.com/website/publications/pdfs/mining-principles/miningprinciples.pdf>

148 World Bank. Climate-Smart Mining: Minerals for Climate Action. Recuperado de: <https://www.worldbank.org/en/topic/extractiveindustries/brief/climate-smart-miningminerals-for-climate-action>
OECD. Handbook on Environmental Due Diligence in Mineral Supply Chains. Paris: OECD Publishing; 2023. Disponible en: https://www.oecd.org/en/publications/handbookon-environmental-due-diligence-in-mineral-supply-chains_ed05507f.html

149 World Bank. Environmental, Health, and Safety Guidelines – General Guidelines. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/157871484635724258/pdf/112110-WPFinal-General-EHS-Guidelines.pdf>

149. OECD. Recommendation of the Council on Due Diligence Guidance for Responsible Supply Chains of Minerals from Conflict-Affected and High-Risk Areas. OECD Legal Instruments; 25 May 2011. Disponible en: <https://legalinstruments.oecd.org/public/doc/268/268.en.pdf>

150 ICMM (International Council on Mining and Metals). Mining Principles: Performance Expectations. Disponible en: https://www.icmm.com/en-gb/mining-metals/responsible-mining?gad_source=1&gad_campaignid=22530193845&g-braid=0AAAAA-kBgRDe0zqGDH7AP-olmb_vy-vvR5&gclid=CjwKCAjwu9fHBhAWEiwAzGRC__

qBQPhnTypy9a1JQIOPGpl-gvguVvIRXeWAH-fkyelY3kp8xrTjbsHoC8xYQAvD_BwE

151 ICMM. Human Rights Due Diligence Guidance. Disponible en: https://www.securityhumanrightshub.org/media/pdf/resources/guidance_human-rightsdue-diligence.pdf

152 World Bank. Environmental and Social Framework (ESF) / Environmental and Social Standards. Recuperado de: <https://projects.worldbank.org/en/projectsoperations/environmental-and-social-framework/brief/environmental-and-socialstandards>

153 BGR / Proyecto-Consult / MINSUS. Free Prior Informed Consent (FPIC) in the mining sector: solution-oriented approaches from Canada and their implications for Chile and Peru. Disponible en: https://minsus.net/mineria-sustentable/wpcontent/uploads/2021/09/BGR_FPIC_Studie.pdf

154 ICMM. Integrated Mine Closure Good Practice Guide. Disponible (versión PDF) en: https://www.researchgate.net/publication/335990477_Introducing_the_International_Council_on_Mining_and_Metals%27_Integrated_Mine_Closure_Good_Practice_Guide

155 OECD. Handbook on Environmental Due Diligence in Mineral Supply Chains. (2023). Disponible en: https://www.oecd.org/en/publications/handbook-on-environmental-duediligence-in-mineral-supply-chains_ed05507f.html

156 OECD. Due Diligence Guidance – About the OECD Due Diligence Guidance. Disponible en: <https://mneguidelines.oecd.org/mining.htm>

157 Ministerio de Economía y Finanzas (Perú). Canon Minero: definición y base legal. MEF. Lima, Perú: Disponible en: <https://www.mef.gob.pe/es/transferencias-a-gobierno-nacionalregional-y-locales/base-legal-y-aspectos-metodologicos/canon>

158 Ministerio de Economía y Finanzas (Perú). Alcances sobre la distribución y uso del canon y regalía minera. Lima: MEF; 2022. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/presu_publica/capacita/2022/20092022_ALCANCE_DISTRIBUCION_USO_CANON_REGALIA_MINERA.pdf

159 Ministerio de Economía y Finanzas (Perú). Transferencias a Gobiernos Locales y Regionales (consulta y metodología). Lima: MEF; s. f. Disponible en: <https://www.mef.gob.pe/es/trans->

ferencia-y-gasto-social/transferencia-a-gobiernos-locales-y-regionales

160 ComexPerú. Minería en 2024: mayor recaudación e inversión, y desafíos por superar. 21 feb 2025. Disponible en: <https://www.comexperu.org.pe/articulo/mineria-en-2024-mayor-recaudacion-e-inversion-y-desafios-por-superar>

161 Ministerio de Economía y Finanzas (Perú). Análisis del rendimiento de los tributos 2024. Lima: MEF; 14 ago 2025. Disponible en: https://mef.gob.pe/contenidos/tributos/doc/Analisis_rendimiento_tributos_2024.pdf

162 Noveno Informe Nacional de Transparencia : periodos 2021-2022. Iniciativa para la transparencia de las Industrias extractivas. Comisión multisectorial permanente (CMP) - EITI Perú Creada por Decreto Supremo 028-2011-EM. Autor del Documento: Consorcio BDO Consulting S.A.C. / Laub & Quijandria – Consultores y Abogados S.C.R.L. Mayo 2024. Pagina Web. Disponible en: <https://eiti.org/sites/default/files/2024-06/IX%20Informe%20Nacional%20de%20Transparencia%20%282021-2022%29%20VERSION%20FINAL.pdf?hash=1760781600>

163 Iniciativa para la Transparencia de las Industrias Extractivas (EITI). Validación de Perú 2021–2022. Oslo: EITI; 18 jun 2025. Disponible en: <https://eiti.org/document/25012>

164 OECD. Responsible mineral supply chains – OECD. Disponible en: <https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/due-diligence-guidance-for-responsible-business-conduct/responsible-mineral-supply-chains.html>

165 Banco Central de Reserva del Perú (BCRP). Reporte de Inflación – Junio 2025. Lima: BCRP; 12 jun 2025. Disponible en: <https://www.bcrp.gob.pe/docs/Publicaciones/ReporteInflacion/2025/junio/report-de-inflacion-junio-2025.html>

166 Ministerio de Economía y Finanzas (Perú). Informe de Actualización de Proyecciones Macroeconómicas 2025–2028 (IAPM). Lima: MEF; 26 abr 2025. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/pol_econ/marco_macro/IAPM_2025-2028.pdf

167 Banco Mundial. Perú: Cómo reducir la contaminación y ampliar los servicios de control de la calidad ambiental (Notas de Política). Washington, DC: Banco Mundial; 2016. Disponible en: <https://documents.worldbank.org/cu->

rated/en/928271476428971072/pdf/109077-BRIP160939-Series-Per%C3%BA-Notas-de-Pol%C3%ADtica-2016-PUBLICCmore-reducirlacontaminacionyampliarlosserviciosdecontroldecalidadambiental.pdf

168 Sistema Nacional de Información Ambiental (MINAM). Análisis Ambiental del Perú: retos para un desarrollo sostenible. Lima: MINAM; 2007 (reimp.). Disponible en: <https://sinia.minam.gob.pe/sites/default/files/sinia/archivos/public/docs/analisisambiental.pdf>

169 Organismo de Evaluación y Fiscalización Ambiental (OEFA). Resolución N.º 742-2024-OEFA/TFA-SE. Lima: OEFA; 14 oct 2024. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/oefa/informes-publicaciones/6135714-resolucion-n-742-2024-oefa-tfa-se>

170 Ministerio del Ambiente (Perú) – OGASA. Informe N.º 07-2024 (conflictos socioambientales de atención prioritaria). Lima: MINAM; 25 jul 2024. Disponible en: <https://sinia.minam.gob.pe/sites/default/files/archivos/public/docs/07.Informe%20OGASA-JUL2024%20F.pdf>

171 El MINEM y la responsabilidad social en industrias extractivas. MINEM. Lima – Perú. 2013. Pagina Web. Disponible en: <https://centroderesursos.cultura.pe/sites/default/files/rb/pdf/memoria%20La%20Responsabilidad%20Social%20y%20la%20OGGS.pdf>

172 Chloe Schalit, Supriya Sadagopan, Mario G. Picon. The management of mining revenue in Peru. June 29, 2021. Página Web. Disponible en: <https://r4d.org/blog/the-management-of-mining-revenue-inperu/#:~:text=Going%20beyond%20the%20recent%20election,minerals%20for%20an%20energy%20transition.>

173 Halvor Mehlum, Karl Moene, Ragnar Torvik. Institutions and the Resource Curse. *The Economic Journal*. 2006; 116 (508): 1-20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0297.2006.01045.x> 174 Anne D. Boschini, Jan Pettersson, Jesper Roine. Resource Curse or Not: A Question of Appropriability. *The Scandinavian Journal of Economics*. 2007; 109 (3): 593-617. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9442.2007.00509.x>

175 Mehlum, H., Moene, K. and Torvik, R. (2012) Mineral Rents and Social Development in Norway. In: Hujo, K., Ed., *Mineral Rents and the Financing of Social Policy, Social Policy in a Development Context*, Palgrave Macmillan, London, 155-184.

https://doi.org/10.1057/9780230370913_6

176 Álvarez, R., García-Marín, Á., & Ilabaca, S. (2021). Commodity price shocks and poverty reduction in Chile. *Resources Policy*. 2021; 70, 101177. <https://doi.org/10.1016/j.resourpol.2018.04.004>

177 Rehner, J., Rodríguez, S., & Murray, W. E. Ciudades en auge en Chile: rol de la actividad exportadora en la dinámica del empleo urbano. *Revista EURE - Revista De Estudios Urbano Regionales*. 2018; 44(131). <https://doi.org/10.4067/S0250-71612018000100151>

178 Reeson, A. F., Measham, T. G., & Hosking, K. Mining activity, income inequality and gender in regional Australia. *Australian Journal of Agricultural and Resource Economics*. 2012; 56(2), 302-313. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8489.2012.00578.x>

179 Parra, C., & Weldegiorgis, F. (2015). Mining development and opportunities for poverty reduction and human development in Latin America. Available at SSRN 2699021. SSRN Electronic Journal DOI:10.2139/ssrn.2699021 / <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2699021>

180 Ministerio del Ambiente (Perú). Evaluación Inicial del Convenio de Minamata – Perú. Lima: MINAM; 28 oct 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minam/informes-publicaciones/1300349-evaluacioninicial-del-convenio-de-minamata>

181 OECD. OECD Due Diligence Guidance for Responsible Supply Chains of Minerals from Conflict-Affected and High-Risk Areas. 3rd ed. Paris: OECD Publishing; 2016. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/04/oecd-duediligence-guidance-for-responsible-supply-chains-of-minerals-from-conflict-affected-and-high-risk-areas_g1g65996/9789264252479-en.pdf OECD

182 International Council on Mining and Metals (ICMM). *Mining Principles: Performance Expectations*. London: ICMM; 2020. Disponible en: <https://pimcore.icmm.com/website/publications/pdfs/mining-principles/miningprinciples.pdf?cb=59962> pimcore.icmm.com

183 Intergovernmental Forum on Mining, Minerals, Metals and Sustainable Development (IGF). *Mining Policy Framework*. Ottawa: IGF; 2023 (act.). Disponible en: <https://www.igfmining.org/resource/igf-mining-policy-framework/>

- 184 Omar Narrea. Agenda 2030: La minería como motor de desarrollo económico para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible 8, 9, 12 y 17. EDITOR © Consorcio de Investigación Económica y Social-CIES. Lima, Perú. 2018. Página Web. Disponible en: https://www.up.edu.pe/egp/Documentos/agenda_2030_la_mineria_como_motor_de_desarrollo_economico_para_el_cumplimiento_de_los_ods_89_12_y_17.pdf
- 185 Camilo Ferreira Franco Olcese. Actividad minera y su impacto en calidad de vida en su entorno a nivel distrital. Instituto de Ingenieros de Minas del Peru. Lima Peru. 2022. Página Web. Disponible en: <https://app.ingemmet.gob.pe/biblioteca/pdf/PERM35-158.pdf>
- 186 Impacto Económico de la Actividad Minera en el Perú. Documento elaborado por Macroconsult por encargo de la SNMPE. Lima Peru. 2008. Página Web. Disponible en: [https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con_uibd.nsf/575C73851FB5444B052574FE0012B558/\\$FILE/LibroMacroconsult.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con_uibd.nsf/575C73851FB5444B052574FE0012B558/$FILE/LibroMacroconsult.pdf)
- 187 Taušová, M., Čulková, K., Domaracká, L., Drebenstedt, C., Muchová, M. S., Koščo, J., & Benčöová, B. The importance of mining for socio-economic growth of the country. *Acta Montanistica Slovaca*. 2017; 22(4), 359-367.
- 188 Philip Bazel Jack Mintz Gerardo Reyes-Tagle. Taxation of the Mining Industry in Latin America and the Caribbean: Analysis and Policy Institutions for Development Sector Fiscal Management. BID. Division TECHNICAL NOTE N° IDB-TN-2698 June 2023. Copyright© 2023 Inter-American Development Bank. Página Web. Disponible en: <https://publications.iadb.org/en/publications/english/viewer/Taxation-of-the-Mining-Industry-in-Latin-America-and-the-Caribbean-Analysis-and-Policy.pdf>
- 189 International Monetary Fund (IMF). Resource revenue. *Finance & Development*; 2013. Disponible en: <https://www.elibrary.imf.org/downloadpdf/journals/022/0050/003/articleA008-en.pdf>
- 190 Gómez, J. R., Rios-Campos, C., Puma, M. T. V., Huanaco, Y. P. V., Hubeck, J. A. A., Pantaleón, A. J. S., González, J. E. R., & Condori, F. R. H. *South Florida Journal of Development*. 2021; 2 (4): 6382-6402. DOI: 10.46932/sfjdv2n4-009
- 191 Andrea Rey-Martí, Alfredo Valencia-Toledo, Nuria Chaparro-Banegas, Alicia Mas-Tur, Norat Roig-Tierno. Developing models to assess the social impact of mining: An exploratory study through necessary conditions analysis (NCA). *Resources Policy*. 2023; 83:103704. <https://doi.org/10.1016/j.resourpol.2023.103704>.
- 192 International Finance Corporation (IFC). Performance Standard 4: Community Health, Safety and Security. 2012. Disponible en: <https://www.ifc.org/content/dam/ifc/doc/2010/2012-ifc-performance-standard-4-en.pdf>
- 193 UNEP; ICMM; PRI. Global Industry Standard on Tailings Management (GISTM). 2020. Disponible en: <https://www.unep.org/resources/report/global-industry-standard-tailingsmanagement>
- 194 International Finance corporation. Performance Standard 4 Community Health, Safety, and Security January. Word Bank. 1, 2012. <https://www.ifc.org/content/dam/ifc/doc/2010/2012-ifc-performance-standard-4-en.pdf>
- 195 United Nations Environment Programme (UNEP); ICMM; PRI. Global Industry Standard on Tailings Management. Nairobi: UNEP; 2020. Disponible en: <https://www.unep.org/resources/report/global-industry-standard-tailingsmanagement>
- 196 Haddaway NR, Smith A, Taylor JJ, et al. Evidence of the impacts of metal mining and the effectiveness of mining mitigation measures on social-ecological systems in Arctic and boreal regions: a systematic map. *Environmental Evidence*. 2022;11:30. Disponible en: https://research.ulapland.fi/files/26091733/Haddaway_et_al_2022_Environmental_Evidence.pdf
- 197 Ministerio de Economía y Finanzas (Perú). Canon Minero: base legal y aspectos metodológicos. Disponible en: <https://www.mef.gob.pe/es/transferencias-a-gobiernonacional-regional-y-locales/base-legal-y-aspectos-metodologicos/canon> Ministerio de Economía y Finanzas
- 198 EITI Perú. IX Informe Nacional de Transparencia de las Industrias Extractivas (2021–2022). 2024. Disponible en: <https://eiti.org/sites/default/files/2024-06/IX%20Informe%20Nacional%20de%20Transparencia%20%282021-2022%29%20VERSI%C3%93N%20FINAL.pdf>
- 199 World Bank. Climate-Smart Mining: Minerals for Climate Action. 2020–. Disponible en:

<https://www.worldbank.org/en/programs/climate-smart-mining> Organización Panamericana de la Salud

200 Extractive Industries Transparency Initiative (EITI) & ICMM. The Critical Minerals Rush: Why is contract transparency essential? 2023. Disponible en: https://eiti.org/sites/default/files/2023-11/ICMM_EITI_Briefing_Critical-Minerals-Rush.pdf

201 Extractive Industries Transparency Initiative (EITI); ICMM. The Critical Minerals Rush: Why is contract transparency essential? 2023. Disponible en: https://eiti.org/sites/default/files/2023-11/ICMM_EITI_Briefing_Critical-Minerals-Rush.pdf EITI

202 World Bank. Climate-Smart Mining Initiative: Minerals for Climate Action. Washington, DC: World Bank; 2020-. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/programs/climate-smart-mining> Banco Mundial

203 United Nations Development Programme (UNDP); World Economic Forum; CCSI. Mapping Mining to the Sustainable Development Goals: An Atlas (Executive Summary). New York: UNDP; 2016. Disponible en: https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/publications/Mapping_Mining_SDGs_An_Atlas_Executive_Summary_FINAL.pdf

204 OECD. Toolkit to Measure Well-Being in Mining Regions. París: OECD Publishing; 2023. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/01/toolkit-to-measure-well-being-in-mining-regions_data-c25e4b/5a740fe0-en.pdf (oecd.org)

205 Sanborn HMCA; INGEMMET. La minería en el Perú: aportes y desafíos. Lima: INGEMMET; (año). Disponible en: <https://app.ingemmet.gob.pe/biblioteca/pdf/LIB-329.pdf>

206 Norman Loayza, Jamele Rigolini. The Local Impact of Mining on Poverty and Inequality: Evidence from the Commodity Boom in Peru. World Development. 2016; 84: 219-234. <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2016.03.005>.

207 David Brereton, Alvaro Cano & Alvaro Paredes. Social Management Practices in the Peruvian Mining Industry: Key Findings from the National Society of Mining, Oil and Energy (SNMPE) Member Company Survey A Project Commissioned and Funded by the SNMPE. Universidad del Pacífico. Centro de Estudios so-

bre Minería y Sostenibilidad. Lima, Perú. Abril, 2018. Página Web. Disponible en: https://www.up.edu.pe/SiteAssets/Lists/Prensa%20Noticias/AllItems/Brereton_Cano_Paredes_Social%20Management%20Practices%20in%20the%20Peruvian%20Mining.pdf

208 Pan American Health Organization (PAHO/WHO). Artisanal and small-scale gold mining and health. 2017. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/artisanaland-small-scale-gold-mining-and-health-2017> Organización Panamericana de la Salud

209 United Nations Environment Programme (UNEP). Ending the toxic trail of small-scale gold mining. 2023. Disponible en: <https://www.unep.org/news-and-stories/story/ending-toxic-trail-small-scale-gold-mining> UNEP - UN Environment Programme

210 Minamata Convention on Mercury. Artisanal and small-scale gold mining – Insights. Disponible en: <https://minamataconvention.org/en/topics/artisanal-and-small-scale-goldmining/insights> Convención de Minamata

211 World Bank. Artisanal and Small-Scale Gold Mining (brief). Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/server/api/core/bitstreams/59366932-d999-5ddfbdc-d-1b881ed-1f2a1/content> Open Knowledge

212 Osorio-Plenge F. Minería informal e ilegal y contaminación con mercurio en Madre de Dios. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012. Disponible en: https://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172012000100012&script=sci_arttext SciELO Perú

213 Ministerio del Ambiente – SINIA. Minería aurífera en Madre de Dios y... (compendio documental sobre mercurio). Disponible en: https://sinia.minam.gob.pe/sites/default/files/siarpuno/archivos/public/docs/mineria_aurifera_en_madre_de_dios.pdf

214 Verónica Hurtado - Tania Ramírez. La minería en el Perú: Balance y perspectivas de cinco décadas de investigación. a edición: © Universidad del Pacífico. 1.ª edición: enero de 2021. Lima, Perú. <https://repositorio.up.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/85ca26U-0154-4b6a-942e-36305b204c52/content>

215 Aquino-Canchari CR, et al. Enfermedades ocupacionales en minería en el Perú, 2011-2020. Rev Peru Salud Ocupacional. 2022; (edi-

ción). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S3020-11602022000300004&script=sci_arttext (scielo.isciii.es)

216 Kuramoto, Juana & Glave, Manuel. La minería peruana: lo que sabemos y lo que aún nos falta saber. En: Investigación, políticas y desarrollo en el Perú. Lima: GRADE, 2007. ISBN 978-9972-615-42-9. GRADE. Lima, Perú. 2007.

217 Quispe-Mamani, E., Chaiña Chura, F. F., Salas Avila, D. A., y Belizario Quispe, G. (2022). Imaginario social de actores locales sobre la contaminación ambiental minera en el altiplano peruano. *Revista de Ciencias Sociales (Ve)*, XX-VIII(1), 303-321.

218 Martín Tanaka y Ludwig Huber, Bruno Revesz, Alejandro Diez, Xavier Ricard y José de Echave. Minería y conflicto social. *Economía y Sociedad* 65, CIES, octubre 2007. Página Web. Disponible en: <https://cies.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/01-revesz.pdf>

219 Instituto de estudios economicos. Si no aprovechamos el potencial minero de Perú, lo hará la minería ilegal con todos los efectos nocivos que trae". Publicado el : 7 de agosto de 2024. Página Web. Disponible en: <https://ipe.org.pe/si-no-aprovechamos-el-potencial-minero-de-peru-lo-hara-la-mineria-ilegal-con-todos-los-efectos-nocivos-quetrae/>

220 Eduardo Manrique & Hugo S. Cuadros Rodríguez. La minería en el Perú: un arma de doble filo para el progreso nacional. *Revista Sapientia & Iustitia*. 2023 ; 4(7):115-140

221 Gabriela Llontop. Chile y Argentina impulsan US\$ 21.000 millones en proyectos de cobre con foco en integración minera. *Rumbo minero*. 17 de setiembre 2025. Lima, Perú. Pagina Web. Disponible en: <https://www.rumbominero.com/peru/noticias/internacionales/chile-y-argentina-impulsan-us-21-000-millones-en-proyectos-de-cobre-con-foco-en-integracion-minera/>

222 Junio 2023 Serie de estudios para el Desarrollo Minero Exploración en Argentina. Dirección Nacional de Promoción y Economía Minera Subsecretaría de Desarrollo Minero. Secretaría de Minería – Ministerio de Economía de Argentina. Pagina Web. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_de_exploracion_en_argentina_2023_1.pdf

223 Localidades de América Latina atractivas para las inversiones mineras. *El Economista*. Publicado: 03.08.2025 - 12:30 Actualizado: 03.08.2025

- 12:30 <https://www.eleconomista.com.mx/empresas/localidades-america-latina-atractivas-inversiones-mineras-20250803-770938.html>

224 Julio Mejía and Elmira Aliakbari. Annual Survey of Mining Companies 2024: Natural resources. Fraser Institute. EUA, July 2025. https://www.fraserinstitute.org/sites/default/files/2025-07/annual-survey-of-mining-companies-2024_0.pdf

225 Eugenio Figueroa B, Carlos Orihuela R, Enrique Calfucura T. Green accounting and sustainability of the Peruvian metal mining sector. *Resources Policy*. 2010; 35(3): 156-167

226 Edith Vera Arela. El impacto de la minería en la economía del departamento de Arequipa para el periodo del 2000-2015" Tesis para optar el grado de Magíster en Maestría en Regulación, Gestión y Economía Minera. Pontificia Universidad católica del Perú. 2017.

[https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5_uibd.nsf/2B81302720FE5572052581E-7005FA98A/\\$FILE/VERA_ARELA_EDITH_IMPACTO_DE_LA_MINERIA_arequipa.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con5_uibd.nsf/2B81302720FE5572052581E-7005FA98A/$FILE/VERA_ARELA_EDITH_IMPACTO_DE_LA_MINERIA_arequipa.pdf)

227 Ridde V, Campbell B, Martel A. Mining revenue and access to health care in Africa: Could the revenue drawn from well-managed mining sectors finance exemption from payment for health? (Artículo). Página Web. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/281059424_Mining_revenue_and_access_to_health_care_in_Africa_could_the_revenue_drawn_from_wellmanaged_mining_sectors_finance_exemption_from_payment_for_health

228 Landa, Yuri. Revenue from the Extractive Industries and Copper Mining in Peru. *Prob. Des* [online]. 2017; 48(189): 141-168. Página Web. [citado 2025-10-18]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/prode/v48n189/0301-7036-prode-48-189-141-en.pdf>

229 Republic of Peru Environmental Sustainability: A Key To Poverty Reduction In Peru Country Environmental Analysis Volume 2: Full Report May, 2006. World Bank. Página Web. Disponible en: <https://sinia.minam.gob.pe/sites/default/files/sinia/archivos/public/docs/364.pdf>

230 Report No. 40190-PE Republic of Peru Environmental Sustainability: A Key to Poverty Reduction in Peru Country Environmental Analysis. June 2007. World Bank. Página Web. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/896441468296943537/pdf/401900PE.pdf>

231 Peru Analytical Advisory Activity The World

Bank. Wealth and Sustainability: The Environmental and Social Dimensions of the Mining Sector in Peru. Página Web. Disponible en: https://icsidfiles.worldbank.org/icsid/icsidblobs/onlineawards/C3004/C-032_Eng.pdf

232 OECD/ECLAC (2017), OECD Environmental Performance Reviews: Peru 2017, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264283138-en>.

233 Moshood Onifade, Tawanda Zvarivadza, John A. Adebisi, Khadija Omar Said, Oluwatobi Dayo-Olupona, Abiodun Ismail Lawal, Manoj Khandelwal. Advancing toward sustainability: The emergence of green mining technologies and practices. *Green and Smart Mining Engineering*, 2024; 1(2):157-174. <https://doi.org/10.1016/j.gsme.2024.05.005>

234 Mining for talent Addressing regional workforce challenges in a changing resources industry OCDE. 2025. Página Web. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2025/06/mining-for-talent_ca2ef39b/d89677f7-en.pdf

235 Eureka Rosenberg. Report on Research for the Mining Qualifications Authority. Green Skills for the Mining Sector. Rhodes University Environmental Learning Research Centre (ELRC).EUA. 2015. Página web. Disponible en: <file:///C:/Users/Fernando%20Ososres/OneDrive/Escritorio/Downloads/MQAR-reportGreenSkillsforMining.pdf>

236 Minerales críticos para la transición energética y la electromovilidad: oportunidades para el desarrollo económico con desafíos socioambientales. CEPAL. 8 Dic 2024. <https://www.cepal.org/es/enfoques/minerales-criticos-la-transicion-energetica-laelectromovilidad-oportunidadesdesarrollo#:~:text=La%20transici%C3%B3n%20energ%C3%A9tica%20hacia%20fuentes,%2C%20el%20n%C3%ADquel%2C%20entre%20otros>.

237 Walter Noceda. Minerales críticos para la transición energética: ¿Cuál es el potencial para Perú?. Lima Perú. 2024. <https://amcham.org.pe/news/minerales-criticos-para-latransicion-energetica-cual-es-el-potencial-para-peru/>

238 Critical Transitions: Circularity, equity, and responsibility in the quest for energy transition minerals. UNEP. 18 November 2024. https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/46623/critical_transitions.pdf?s equence=3&isAllowed=y

239 José Jorge Nava Tolentino, Francis Jean Pierr Sebastian Rodriguez & Julio César Pacheco Lama. Formalización minera, control tributario y sostenibilidad: una visión integral del sector minero en el Perú. <https://revistas.sunat.gob.pe/index.php/tya/article/download/68/31>

240 Ministerio de Salud. Ley N° 30895, Ley que for-

talece la Función Rectora del Ministerio de Salud. Página Web. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/264011/1727064-2.pdf?v=1546010230>

241 MINSA. Reporte de cumplimiento de la Política Nacional Multisectorial de Salud 2024 (indicadores de exposición a metales pesados). Lima: MINSA; 16 jun 2025. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/Recursos/OTRANS/09GestionIns/indicadores/2025/Reporte-cumplimiento-Politica-Nacional-Multisectorial-Salud-2024.pdf>

242 Maier RM, et al. Socially Responsible Mining: the Relationship between Human Health and Mining. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(7):6378-6394. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4739650/>

243 Brereton D. An essay on mining and the moral obligation not to harm the environment and community. *Energy Policy*. 2024;175:113524. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301420724006925> ScienceDirect

244 Adom RK, Simatele M D. Assessing the implications of organised illegal and informal mining activities on the environment in South Africa. *Ambio*. 2025. doi:10.1007/s13280-025-02251-4. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13280-025-02251-4> SpringerLink

245 Social and environmental impacts of mining activities in the EU. European Parliament Research Service. IPOL_STU(2022)729156_EN. 2022. Disponible en: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2022/729156/IPOL_STU%282022%29729156_EN.pdf Parlamento Europeo

246 Socio-Environmental Impacts in the Mining Sector. Natural Resource Governance Institute (NRGI). Diagnosing Corruption Module. Dec 2023. Disponible en: https://anticorruptiontool.resourcegovernance.org/wp-content/uploads/2023/12/NRGI_DiagnosingCorruption_Module_Socio-Environmental-.pdf

247 UN Environment, 2019. Global Mercury Assessment 2018. UN Environment Programme, Chemicals and Health Branch Geneva, Switzerland ISBN: 978-92-807-3744-8. Página Web. Disponible en: <file:///C:/Users/Fernando%20Ososres/OneDrive/Escritorio/Downloads/GMA2018.pdf>

248 Progress Report 2020. Overview of the Minamata Convention on Mercury activities. UNEP/MINAMATACONVENTION/2021/1. Página Web. Disponible en: <https://mercuryconvention.org/sites/default/files/2021-06/Minamata-Progress-report-2020.pdf>

249 Global Mercury Program Strategy. PURE EARTH. July 2023. Página We. Disponible en: <https://www.pureearth.org/wp-content/uploads/2023/10/Mercury-Programmatic-Strategy.pdf>

250. Sebastián Rubiano Galvis. El Bioma Amazonico frente a la contaminación por mercurio: Balnces de flujos comerciales, ciencia y política en los países Amazonicos. GAIA Amazonas. Editor: Gaia Amazonas / ONU® - medio ambiente / WWF. 2019. Pagina Web. Disponible en: https://wwfint.awsassets.panda.org/downloads/reporte_esp_1.pdf#:~:text=contaminada%20con%20mercurio%20es%20transportada%20desde%20Brasil,se%20libera%20al%20mar%20Caribe%20v%C3%ADa%20r%C3%ADo
- 251 Greenhouse gas emissions from agrifood systems Global, regional and country trends, 2000–2020: FAOSTAT ANALYTICAL BRIEF 50. FAO 2022. Página Web. Disponible en: [Greenhouse gas emissions from agrifood systems](https://www.fao.org/gas-emissions)
- 252 Oberle, B., Brereton, D., Mihaylova, A. (eds.) (2020) Towards Zero Harm: A Compendium of Papers Prepared for the Global Tailings Review. London: Global Tailings Review. <https://globaltailingsreview.org/>
- 253 Acciones realizadas en la unidad fiscalizable Florencia Tucari, en atención a la problemática de contaminación del río Tambo. INFORME N° 00112-2024-OEFA/DSEM. 2024-E01-059893. OEFA. Pagina Web. Disponible en: [https://www.congreso.gob.pe/Docs/comisiones2023/PueblosAndinos/files/ofic-repres01/1564315-oficio-00333-2024-oeфа_pcd-20240710_\(1\).pdf](https://www.congreso.gob.pe/Docs/comisiones2023/PueblosAndinos/files/ofic-repres01/1564315-oficio-00333-2024-oeфа_pcd-20240710_(1).pdf)
- 254 Hannah Ritchie (2020) - "Sector by sector: where do global greenhouse gas emissions come from?" Published online at [OurWorldinData.org](https://ourworldindata.org/ghg-emissions-by-sector). Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/ghg-emissions-by-sector' [Online Resource]. Pagina Web. Disponible en: <https://ourworldindata.org/ghg-emissions-by-sector>
- 255 Global Energy Review 2025. International Energy Agency. March 2025. Página Web. Disponible en: <https://iea.blob.core.windows.net/assets/5b169aa1-bc88-4c96-b828-aaa50406ba80/GlobalEnergyReview2025.pdf>
- 256 Arrobas, Daniele La Porta ; Drexhage, John Richard ; Hund, Kirsten Lori ; McCormick, Michael Stephen ; Ningthoujam, Jagabanta . El papel creciente de los minerales y metales para un futuro con bajas emisiones de carbono (inglés). Washington, D. C.: Grupo del Banco Mundial. Página Web. Disponible en: <http://documents.worldbank.org/curated/en/207371500386458722>
- 257 Policy brief How to assess the carbon externality of metals. Haut-commissariat à la Stratégie et au Plan website. Published on : 28/10/2020. Página Web. Disponible en: <https://www.strategie-plan.gouv.fr/en/publications/evaluer-lexternalite-carbone-metaux#:~:text=The%20extraction%20and%20refining%20of,metals%20studied%20in%20this%20report.>
258. United Nations Environment Programme (2024). Climate Risks in the Metals and Mining Sector. Geneva. Pagina Web. Disponible en: <https://www.unepfi.org/wordpress/wp-content/uploads/2024/05/Climate-Risks-in-the-Metals-and-Mining-Sector-1.pdf>
259. Guest post: These 553 steel plants are responsible for 9% of global CO2 emissions. Carbon Brief: Clear on Climatic.29 june 2021. Página Web. Disponible en: <https://www.carbonbrief.org/guest-post-these-553-steel-plants-are-responsible-for-9-of-global-co2-emissions/>
- 260 Aluminium Sector Greenhouse Gas Emissions. Intenational aluminium. 2024. Página Web. Disponible en: <https://international-aluminium.org/statistics/greenhouse-gas-emissions-aluminium-sector/?publication=greenhouse-gas-emissions-aluminium-sector&filter=%7B%22row%22%3Anull%2C%22group%22%3Anull%2C%22multiGroup%22%3A%5B%5D%2C%22dateRange%22%3A%22annually%22%2C%22monthFrom%22%3Anull%2C%22monthTo%22%3Anull%2C%22quarterFrom%22%3A1%2C%22quarterTo%22%3A4%2C%22yearFrom%22%3A2023%2C%22yearTo%22%3A2023%2C%22multiRow%22%3A%5B71%2C72%2C73%2C74%2C75%2C76%2C77%5D%2C%22columns%22%3A%5B83%2C84%2C85%2C86%2C87%2C88%2C89%2C90%2C91%5D%2C%22activeChartIndex%22%3A1%2C%22activeChartType%22%3A%22table%22%7D>
- 261 Carbon Footprint of Copper Production Best Practice Guidance for Greenhouse Gas Measurements. International Copper Association: Copper Alliance. October 2022 1ST Edition. Página Web. Disponible en: <https://internationalcopper.org/wp-content/uploads/2022/10/ICA-GHG-Measurement-202210-Final-Spreads.pdf>
- 262 Gold and Climate Change Research. Word Gold Council. 2025. Página Web. Disponible en: <https://www.gold.org/goldhub/esg/gold-and-climate-change-research#:~:text=The%20WGC's%20research%20indicates%20that,sectors%2C%20relatively%20simple%20and%20accessible.>
263. International Resources Panel. UNEP. 2023. <https://www.resourcepanel.org/>

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Ética y deontología en el ejercicio de la profesión médica

Ethics and professional conduct in the practice of the medical profession

Clúber Fernando Aliaga Lodtmann¹

1. Abogado. Doctor en derecho. Ex ministro del Interior . Lima, Perú.

 ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-9819->

Correspondencia: Clúber Fernando Aliaga Lodtmann. caliaga@bausate.edu.pe

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en relación a lo descrito en este artículo.

Resumen

La ética y la deontología en el ejercicio de la profesión médica, tratan del esfuerzo de comprender los fundamentos lógico, racionales y filosóficos que orientan la actuación correcta del médico en pro del bien común. El ejercicio profesional de la medicina, exige a todo médico anteponer la dignidad, el bienestar, la integridad física y el derecho a la vida del paciente, frente a todo interés opuesto sea este personal o institucional. Por lo tanto, el médico no solo debe ser un profesional altamente calificado sino debe ser un profesional de reconocida solvencia moral y ética.

Palabras clave: Ética, moral, deontología, medicina y trabajo médico

Abstrac

Ethics and deontology in the practice of the medical profession involve the effort to understand the logical, rational, and philosophical foundations that guide the correct actions of the physician for the common good. The professional practice of medicine requires every doctor to prioritize the dignity, well-being, physical integrity, and the right to life of the patient above any opposing interest, whether personal or institutional. Therefore, a doctor must not only be a highly qualified professional but also a professional with recognized moral and ethical integrity.

Keywords: Ethics, morality, deontology, medicine, and medical work

Introducción

La profesión médica, desde sus orígenes hipocráticos hasta la actualidad, ha sido considerada una de las más nobles y de mayor trascendencia social. Su esencia no reside únicamente en la aplicación rigurosa de la ciencia, sino en la interacción directa con la fragilidad, el sufrimiento y la esperanza humana, en síntesis el amor a la medicina, es una forma de manifestar el amor por la humanidad. En este contexto, la ética y la deontología emergen no como meros apéndices normativos, sino como el eje fundacional

que sostiene la práctica clínica¹⁻³.

La medicina moderna, si bien ha alcanzado cimas tecnológicas impresionantes, enfrenta dilemas cada vez más complejos, que van desde el manejo de la información genética y el final de la vida, hasta la distribución equitativa de recursos. Es aquí donde la reflexión sobre la "buena manera de ser" o la "sabiduría de la acción", conceptos que la filosofía griega vinculaba a la ética, se vuelve vital. El objetivo del presente artículo es el de reflexionar precisamente sobre la ética,

la moral y la deontología, y su relación indisoluble con la medicina y el ejercicio profesional del médico, demostrando que la excelencia técnica es vacía si carece de integridad moral.

Material y metodo

Para el efecto se ha seleccionado lo más reciente de la literatura sobre el tema, del cual se ha extraído solo el material relevante, de manera sucinta a fin de lograr analizar un tema amplio y complejo en los términos más breves posibles.

La metodología empleada ha sido la del análisis de contenido literario sobre el tema planteado, tratando de entender la esencia de los diversos planteamientos teóricos existentes y enunciando finalmente reflexiones teóricas propias debidamente fundamentadas, para propiciar el análisis y el debate académico.

Resultados

1. La Ética: La Belleza Interior

La ética es estudiada y entendida desde diversos enfoques, pero entre ellas, quiero destacar aquella que la entiende como la perfección interior del ser humano, aquella que encarna la belleza interior del ser humano, aquella que privilegia la prevalencia de la subjetividad positiva que se orienta al bien común y que logra imponerse en la acción material o externa del ser humano.

Cuando decimos que la ética encarna la belleza o la perfección del ser humano, nos referimos a la mejor forma que puede alcanzar una cosa, a la mejor forma en que se puede actuar dentro de los parámetros del bien común. Para reconocer y comprender bien estos parámetros es necesario su comprensión filosófica.

La filosofía griega entendía la ética como la "buena manera de ser" o la "sabiduría de la acción", es decir aquella acción correcta y positiva, aquella existencia práctica del ser humano centrado en el Bien. Para Aristóteles la excelencia no solo debía ser un acto, sino convertirse en un hábito¹. Para los estoicos la ética es el corazón o centro de la sabiduría filosófica. Para ellos, sabio es aquel que, sabiendo discernir las cosas que dependen de él de aquellas que no depen-

den, organiza su voluntad alrededor de las primeras y resiste impasiblemente a las segundas.

En la época moderna, desde Descartes, la cuestión del sujeto es central; ética es casi sinónimo de moralidad. Para Kant³, la ética es la razón práctica. Así, se entiende que la ética contiene los principios que nos permiten juzgar las acciones de un sujeto, individual o colectivo. Hegel, por su parte, distingue una fina diferencia entre "ética" (Sittlichkeit) y "moralidad" (Moralität), entendiendo que el principio ético rige la acción inmediata, mientras que la moralidad se orienta a la acción reflexiva.

Nosotros observamos que la conducta ética es siempre actual y voluntaria, de allí su principal diferencia con el derecho (que contiene normas obligatorias). La ética es un saber práctico, se manifiesta como la libertad humana para decidir su acción entre lo que es bueno y lo que es malo en cada ocasión, entre lo que es correcto o incorrecto³. Para nosotros, la ética es la belleza interior del alma y del espíritu humano, la correspondencia entre lo que decimos y hacemos aún en la soledad de nuestra propia habitación. Es personalísima, existe incluso fuera de la mirada de los demás, sin testigos, evidenciándose con la integridad, donde el hombre dice y hace conforme a lo que es correcto y bueno, incluso cuando pierde materialmente, porque sabe que siempre gana espiritualmente.

Por otro lado, veo a la moral como algo más público, aquella conducta correcta pero a los ojos de la sociedad, por lo que la moral se refiere a la conducta correcta y buena ante la sociedad que es testigo y juez de nuestras acciones. Hay que tener en cuenta que se pueden presentar casos en los que las personas muestran una conducta moral correcta y buena, pero tienen una conducta ética incorrecta en su vida privada o íntima; puede darse el caso de personas que saben actuar ante los demás, pero en realidad no actúan con integridad.

2. Deontología: El Deber Profesional

La palabra deontología deriva de dos vocablos griegos que significan el conocimiento de lo que es justo y conveniente. Históricamente, Jeremy

Bentham (1836)⁴ la concibió como la ciencia de la moral. Es aquella parte del dominio de las acciones que no está bajo el imperio del derecho. En cuanto arte, es lo que es conveniente hacer; en cuanto ciencia, es conocer lo que conviene hacer en cada ocasión. En cuanto a la conducta individual, real y práctica de cada persona, es saber qué conducta correcta tomar en cada ocasión.

En el contexto profesional, la deontología se materializa en los códigos de conducta o códigos de ética profesional. Estos documentos recogen los deberes mínimos exigibles a los miembros de una profesión. Para el médico, la deontología no es opcional; es el marco normativo que garantiza a la sociedad que la acción profesional estará orientada por el bien del paciente y no por intereses personales o corporativos. Es la operacionalización de la ética en el quehacer diario, asegurando que el conocimiento (la ciencia) se aplique con rectitud (el deber).

A decir de Kant⁴, la persona solo debe "Obra solo según una máxima tal que puedas querer al mismo tiempo que se convierta en ley universal." (El imperativo categórico).

3. Profesión Médica: Ciencia y Humanismo

Los médicos son los profesionales de la salud, con las competencias necesarias para enfrentarse contra las enfermedades y el sufrimiento que causan a las personas. Su trabajo demanda de un esfuerzo continuo de preparación y de actuación empática que transmita valores éticos y deontológicos que lo erigen como defensor de la vida y la dignidad de sus pacientes.

La profesión médica es especialmente relevante, no solo porque se sostiene sobre bases científicas, sino porque se encarga de la persona humana (que es el fin supremo de la sociedad y el estado), en especial, cuando esta se encuentra en situación de sufrimiento, aunque también actúa de manera preventiva. El profesional médico debe saber expresar no solo el vasto conocimiento científico que posee, sino una alta calidad humana, de un ser que expone su propia vida para salvar la de otro ciudadano.

En términos generales debemos precisar respecto de la profesión médica que⁵⁻⁶:

El médico debe ejercer su profesión con el mayor respeto por el derecho a la vida y a la integridad física de las personas y de la comunidad. Debe dar prioridad a la seguridad y bienestar del paciente, procurando identificar y minimizar todo riesgo.

Debe incluir en su práctica clínica la búsqueda, identificación y notificación de incidentes y eventos adversos.

El médico debe procurar que todas sus actuaciones estén enmarcadas dentro de guías clínicas o protocolos aceptados⁵.

4. Ejercicio Profesional del Médico: El Compromiso con la Vida

La medicina es la profesión que tiene como objetivo primordial el aliviar el sufrimiento humano, preservar la salud y salvar vidas. Encarna un compromiso con la vida de cada paciente, asumir la responsabilidad de tomar decisiones complejas, por lo que siempre debe procurar estar preparado.

El médico, requiere no solo contar con conocimientos actualizados y precisos de la biología y la patología, sino también tener la capacidad para poder escuchar, consolar y acompañar a su paciente en sus momentos más vulnerables. Así como los retos profesionales son desafiantes, las recompensas son incomparables.

La satisfacción de ver a un paciente recuperarse, el agradecimiento de una familia. La medicina, ofrece la oportunidad de contribuir de manera directa al bienestar de la comunidad y de ser un agente de cambio positivo. Solo hay que recordar que como médico podremos devolverle un padre a un hijo, darle un hijo a una madre, mantener la vida por más tiempo, etc. Son retos y objetivos que solo pueden ser alcanzados por un médico. La correcta aplicación de la ética y la deontología es lo que permite que esta profesión se mantenga como un pilar de la confianza social⁷.

Conclusiones

El análisis de la ética, la moral y la deontología en el marco de la profesión médica nos lleva a establecer las siguientes reflexiones conclusivas:

La Ética como Integridad Personal: La ética, entendida como la belleza interior y la integridad personal que se manifiesta incluso en la ausencia de testigos, es el fundamento ineludible del buen médico. Un profesional puede ser moral (aparentemente correcto ante la sociedad), pero sin una ética sólida y personal, su compromiso con el paciente será frágil y susceptible a intereses ajenos al bien común.

La Deontología como Garantía Social: La deontología opera como la traducción práctica y obligatoria de la ética en el ejercicio profesional. Los códigos de ética médica son herramientas esenciales que formalizan el compromiso del gremio con el respeto a la dignidad, la vida y la seguridad del paciente. Actúan como una salvaguarda contra la mala praxis y la deriva de los intereses económicos o institucionales.

Prioridad Absoluta al Paciente: El ejercicio de la medicina, por su naturaleza, exige la subordinación de todo interés personal, económico o corporativo al bienestar, la integridad física y el derecho a la vida del paciente. El médico es, ante todo, un defensor de la vida humana en sus momentos de mayor vulnerabilidad.

La Doble Exigencia: Competencia y Solvencia Moral: Se reafirma que la vocación médica demanda una doble excelencia: la científica (conocimientos actualizados, apego a protocolos) y la humana (empatía, capacidad de consolar y acompañar). Un médico debe ser tan competente en su saber cómo solvente en su conducta moral y ética, siendo esta última la que legitima su autoridad para intervenir en la vida de otro ser humano.

En última instancia, la ética y la deontología no son accesorios de la medicina; son la estructura ósea que soporta el juramento profesional, asegurando que la ciencia se ponga siempre al servicio de la persona humana.

Bibliografía

1. Aristóteles. (2002). *Ética a Nicómaco* (Traducción al español). Gredos. <https://infolibros.org/libro/la-etica-aristoteles/>
2. Badiou, A. (2004). *La ética. Ensayo sobre la conciencia del mal*.
3. Kant, I. (2007). *Fundamentación para una metafísica de las costumbres* (Varias ediciones y traducciones). Espasa Calpe Madrid. https://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/fundamentacion-de-la-metafisica-de-las-costumbres--0/html/dcb0941a-2dc6-11e2-b417-000475f5bda5_3.html
4. Bentham, J. (1836). *Deontología o ciencia de la moral*. Librería de Hallen y Sobrinos.
5. Ciprés, L. (2025). Código de ética y deontología médica: los valores de nuestra profesión. *Revista Atalaya Médica*, (30), 31-37.
6. Polo, L. (1997). *Ética. Hacia una versión moderna de los temas clásicos*.
7. Vicent, M. M. (2016). La ética del cuidado y Carol Gilligan: una crítica a la teoría del desarrollo moral de Kohlberg para la definición de un nivel moral postconvencional contextualista. *Daimon. Revista Internacional de Filosofía*, (67), 83-98.

ARTICULO DE OPINIÓN

Los médicos y la justicia

Doctors and Justice

Francisco Alejandro Flores Alva¹

1. Gerente General – Estudio Jurídico Yanapaqui Abogados. Lima, Perú.

Correspondencia: Francisco Alejandro Flores Alva. abog.franco.flores@gmail.com

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en relación a lo descrito en este artículo.

Resumen

El artículo analiza la creciente judicialización del ejercicio médico en el Perú y los dilemas ético-legales que enfrentan los profesionales de la salud ante denuncias por supuesta mala praxis. Se plantea que el derecho médico debe consolidarse como una especialidad autónoma dentro del ámbito jurídico, capaz de equilibrar la defensa del paciente con la protección del médico inocente. El autor destaca la necesidad de unificar el lenguaje técnico entre médicos y juristas, promoviendo la comprensión mutua para que el derecho sea instrumento de justicia y no de persecución. Finalmente, se resalta el papel del derecho médico como garante de la práctica ética, segura y justa para los profesionales de la salud y la sociedad en general.

Palabras clave: derecho médico, responsabilidad profesional, mala praxis, ética médica, justicia sanitaria.

En el transcurso de varios años litigando a favor de los profesionales médicos y de nuestro sistema de salud, hemos podido identificar diversas problemáticas legales, o de criterio, desde diferentes frentes y situaciones que han generado preocupación en miles de médicos desde que comienzan su etapa de serumnista, al inicio de su actividad profesional bajo un contrato sujeto a un régimen laboral, contrato civil ya sea en el sector público o privado hasta en su etapa de residente médico camino a la especialidad y al final de su carrera con su jubilación¹⁻³.

Abstrac

This article analyzes the increasing judicialization of medical practice in Peru and the ethical and legal dilemmas faced by healthcare professionals when faced with allegations of alleged malpractice. It argues that medical law should be consolidated as an autonomous specialty within the legal sphere, capable of balancing the defense of patients with the protection of innocent physicians. The author emphasizes the need to unify technical language between physicians and lawyers, promoting mutual understanding so that the law serves as an instrument of justice rather than persecution. Finally, the author highlights the role of medical law as a guarantor of ethical, safe, and fair practice for healthcare professionals and society at large.

Keywords: medical law, professional responsibility, malpractice, medical ethics, healthcare justice.

Sería posible pensar que para un médico resulta más fácil entender la evolución celular que data hace unos 3,800 millones de años en el pasado, pero le resulta incongruente y falto de lógica el hecho de la antijuridicidad del acto médico⁴. El derecho y los códigos adjetivos deben ser herramientas de justicia, pero en ocasiones, en manos equivocadas, no buscan que el derecho genere lucidez; por el contrario, pretenden en un gran porcentaje iniciar procesos amparados en supuesta mala praxis o faltas en el cumplimiento de sus funciones⁵⁻⁷.

Es una verdad innegable pensar que nuestros médicos —la primera línea de defensa de los ciudadanos frente a los abates de la salud— se enfrentan en ocasiones al martillo de la indefensión⁸. Quienes pugnan por tu salud frente a la delgada línea de la vida y la muerte deben afrontar una enfermedad silenciosa: la injusticia. En muchos casos, el profesional debe demostrar que es un médico intachable que lucha no solo contra virus, bacterias o pandemias, sino que ahora debe luchar por su honra frente a una enfermedad llamada injusticia^{9,10}.

Debe quedar claro que la postura legal en defensa de los médicos y profesionales de la salud no pretende de ninguna manera dejar de lado las causas injustas o los delitos comprobados. Si existen negligencias reales, la comunidad médica y los demás agentes del sistema de salud deben aportar elementos de probanza frente a investigaciones con indicios claros y comprobados^{11,12}. Por el contrario, también es fundamental que la justicia sancione a quienes de verdad deben ser sancionados y proteja de falsas denuncias a quienes son inocentes¹³.

Durante las muchas líneas que esta revista nos invite a compartir, ahondaremos en este espacio jurídico los detalles relevantes en casos tratados en el ámbito penal, civil, laboral y administrativo, exponiendo interpretaciones normativas en aras de consolidar y fortalecer los conocimientos de nuestros médicos^{14,15}.

Finalmente, nuestro estudio jurídico se ha fortalecido y enriquecido por el contacto directo con los profesionales de la salud que confiaron en nosotros. Hoy comprendemos la necesidad de impulsar el derecho médico como especialidad jurídica autónoma^{16,17}. Es necesario que el lenguaje y los criterios médicos y jurídicos se unifiquen: esta comprensión entre el acto médico y las leyes que lo regulan coadyuvará a una sincronía que finalmente impartirá justicia¹⁸.

Debe entenderse, por ende, que el derecho médico debe apartarse como especialidad propia dentro de las ciencias jurídicas para lograr la tan ansiada justicia y entender que el derecho no es

enemigo del acto médico, sino defensor de una clara evolución constante de la medicina¹⁹⁻²¹.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud del Perú. Situación laboral de los profesionales de la salud en el Perú. Lima: MINSAL; 2022.
2. Organización Panamericana de la Salud. Recursos humanos en salud en América Latina: desafíos y perspectivas. OPS; 2023.
3. Colegio Médico del Perú. Informe anual sobre condiciones laborales médicas 2023. CMP; 2024.
4. García A. La antijuridicidad del acto médico: análisis desde la teoría del delito. *Rev Peru Med Leg.* 2021;12(2):45-53.
5. Serrano L, Pinto M. Responsabilidad civil médica en el contexto latinoamericano. *Rev Chil Derecho.* 2020;47(3):115-128.
6. Guevara C. La mala praxis médica y el principio de no punición del acto médico. *Derecho y Salud.* 2021;31(1):25-34.
7. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Manual de responsabilidad médica en el Perú. Lima: MINJUSDH; 2022.
8. Organización Mundial de la Salud. Protección de los trabajadores de salud frente a la violencia y la estigmatización. OMS; 2021.
9. Flores A, Castillo R. Defensa jurídica del personal médico en contextos de pandemia. *Rev Bioética Latinoam.* 2022;8(1):18-27.
10. Rodríguez-Morales AJ et al. The health worker as a victim of stigma during COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis.* 2021;104:150-152.
11. Tribunal Constitucional del Perú. Sentencia N.º 02042-2015-PA/TC. Lima: TC; 2015.
12. Mendoza J. La prueba en los procesos de responsabilidad médica. *Rev Derecho Med.* 2020;26(3):45-54.
13. Salazar P. Justicia y error judicial en los procesos médicos. *Gac Med Peru.* 2021;38(2):120-127.
14. Flores F. El derecho médico como disciplina jurídica en expansión. *Rev Juridica Peruana.* 2023;45(1):33-41.
15. Castillo E. Ámbitos de responsabilidad del profesional de la salud en el Perú. *Acta Bioeth.* 2022;28(1):67-76.
16. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y

- Deontología Médica. 9.^a ed. Lima: CMP; 2022.
17. Gómez A. La especialización del derecho médico en Latinoamérica: un enfoque comparado. *Rev Iberoam Derecho Salud*. 2023;11(2):57-65.
18. Hortal A. Ética médica y derecho: convergencias y tensiones contemporáneas. *Rev Med Ética*. 2020;26(4):210-217.
19. OMS. World Health Report 2022: Building health systems resilience. Geneva: WHO; 2022.
20. Jurado R. Derecho médico: evolución, límites y futuro. *Rev Derecho Salud*. 2024;12(1):1-9.
21. Organización Panamericana de la Salud. Marco ético para la práctica médica en las Américas. OPS; 2023.

El Acto Médico: ¿Salva vidas o condena médicos?

The Medical Act: Does it save lives or condemn doctors?

Francisco Alejandro Flores Alva¹

1. Gerente General – Estudio Jurídico Yanapaqui Abogados. Lima, Perú.

Correspondencia: Francisco Alejandro Flores Alva. abog.francisco.flores@gmail.com

Los autores no tienen interés financiero o de propiedad en relación a lo descrito en este artículo.

Resumen:

Este artículo examina el concepto jurídico y ético del acto médico en el marco de la legislación peruana, sustentado en el Decreto Legislativo N.º 559 (Ley del Trabajo Médico) y su Reglamento (D.S. N.º 024-2001-SA). Se analizan las responsabilidades, garantías y límites del ejercicio médico, destacando la obligación del Estado de asegurar condiciones adecuadas para la práctica profesional. El autor enfatiza que el acto médico no debe ser interpretado como un elemento incriminatorio, sino como expresión del deber ético y legal de preservar la vida. Asimismo, propone fortalecer el derecho médico como disciplina especializada que promueva equilibrio entre justicia, ética y ejercicio profesional.

Palabras clave: acto médico, responsabilidad médica, derecho sanitario, ética profesional, legislación peruana.

Abstrac

This article examines the legal and ethical concept of medical practice within the framework of Peruvian legislation, based on Legislative Decree No. 559 (Medical Labor Law) and its Regulations (D.S. No. 024-2001-SA). The article analyzes the responsibilities, guarantees, and limits of medical practice, highlighting the State's obligation to ensure adequate conditions for professional practice. The author emphasizes that medical practice should not be interpreted as an incriminating element, but rather as an expression of the ethical and legal duty to preserve life. The article also proposes strengthening medical law as a specialized discipline that promotes a balance between justice, ethics, and professional practice.

Keywords: medical practice, medical liability, health law, professional ethics, Peruvian legislation.

En el Perú, el acto médico ha sido frecuentemente vinculado con los conceptos de negligencia o responsabilidad civil médica¹⁻³. Sin embargo, en muchos casos este término ha sido erróneamente utilizado como elemento de prueba en procesos judiciales de índole penal, civil o administrativa, desvirtuando su verdadero propósito: la búsqueda de la salud y bienestar del paciente^{4,5}.

No debemos olvidar que, en determinadas circunstancias, el análisis del acto médico también debe vincularse con la búsqueda de justicia⁶. Para desarrollar un criterio jurídico y ético unificado, es indispensable entender cómo se conceptualiza el acto médico en el Perú.

El Decreto Legislativo N.º 559 – Ley del Trabajo Médico, y su reglamento aprobado me-

dante el Decreto Supremo N.º 024-2001-SA, constituyen los pilares normativos sobre los cuales se define el acto médico y las responsabilidades derivadas de su ejercicio^{7,8}.

Según el Artículo 4 de la Ley del Trabajo Médico, “el acto médico es lo fundamental del trabajo del Médico Cirujano, por el cual tiene la más alta responsabilidad moral y legal de sus efectos”. Asimismo, el Estado debe garantizar las condiciones necesarias para que dicho trabajo se realice dentro de los objetivos de la ciencia médica⁹.

El Artículo 5 dispone que el acto médico se rige por el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú y los tratados internacionales ratificados por el Estado Peruano¹⁰. Por tanto, ningún médico puede ser privado de su libertad por el solo ejercicio de su profesión, salvo mandato judicial expreso o flagrante delito¹¹.

Por su parte, el Reglamento (D.S. N.º 024-2001-SA) en su Artículo 4 enfatiza que el acto médico se basa en el principio de responsabilidad y abnegación, siendo exclusivo del médico-cirujano¹². Se reconoce como acto médico toda acción de diagnóstico, terapéutica o pronóstico que realiza el médico en la atención integral del paciente¹³.

El Artículo 6 establece que el médico asume responsabilidad legal por los efectos del acto médico, pero también garantiza que el Estado debe proveer condiciones de infraestructura, equipos e insumos adecuados para una práctica ética e idónea¹⁴. De no cumplirse tales condiciones, el médico no puede ser obligado a ejercer el acto médico, salvo en situaciones de emergencia¹⁵.

Estos artículos permiten una amplia comprensión e interpretación jurídica del acto médico, así como una clara delimitación de quiénes son los profesionales legalmente facultados para ejercerlo^{16,17}. Además, establecen los límites de la responsabilidad y los elementos esenciales que configuran el acto médico, fundamentales para evitar decisiones judiciales erróneas que puedan condenar injustamente a los profesionales de la salud¹⁸⁻²⁰.

Resulta crucial que tanto los médicos como los operadores del sistema judicial comprendan que el acto médico no es una he-

rramienta para castigar, sino una manifestación del compromiso profesional orientado a preservar la vida y la dignidad humana^{21,22}.

El fortalecimiento del derecho médico como disciplina jurídica especializada permitirá equilibrar la relación entre la práctica médica y la administración de justicia^{23,24}. Solo así se logrará un sistema equitativo que respete la ética médica y garantice el debido proceso para quienes ejercen la medicina en beneficio de la sociedad²⁵⁻²⁷.

Bibliografía

1. Delgado A. Responsabilidad médica y acto médico: precisiones conceptuales en el derecho peruano. *Rev Peru Derecho Salud*. 2022;10(1):15–22.
2. Peña M, Rojas E. El acto médico y su repercusión jurídica en América Latina. *Rev Iberoam Derecho Méd*. 2021;8(3):45–53.
3. Organización Panamericana de la Salud. Marco jurídico de la práctica médica en las Américas. OPS; 2023.
4. Vázquez R. Negligencia médica y límites de la responsabilidad penal. *Rev Derecho Penal*. 2020;42(2):89–101.
5. Gómez L. La responsabilidad médica en tiempos de pandemia: análisis del caso peruano. *Rev Bioética Latinoam*. 2022;8(1):33–40.
6. Gutiérrez F. Justicia y medicina: dilemas contemporáneos del acto médico. *Rev Ética Médica*. 2021;17(2):50–58.
7. Congreso de la República del Perú. Decreto Legislativo N.º 559 – Ley del Trabajo Médico. Lima: Diario Oficial El Peruano; 1990.
8. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo N.º 024-2001-SA que aprueba el Reglamento de la Ley del Trabajo Médico. Lima: MINSA; 2001.
9. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología del CMP. 9.ª ed. Lima: CMP; 2022.
10. Naciones Unidas. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. París: UNESCO; 2005.
11. Tribunal Constitucional del Perú. Sentencia N.º 05293-2017-PA/TC. Lima: TC; 2018.
12. Rivas A. El principio de abnegación en el ejercicio médico. *Rev Ética Prof*. 2020;13(1):21–29.
13. OPS/OMS. Lineamientos sobre las competencias profesionales en medicina clínica. Was-

hington D.C.: OPS; 2021.

14 López M. Infraestructura hospitalaria y responsabilidad del Estado en el acto médico. *Rev Salud y Derecho*. 2023;11(2):63–70.

15. Ministerio de Salud del Perú. Directiva sanitaria N.º 043-2022-MINSA: Atención médica en emergencias. Lima: MINSA; 2022.

16. Castillo E. Configuración legal del acto médico y su reconocimiento judicial. *Rev Juridica Peruana*. 2021;44(2):15–23.

17. Bravo C. Elementos constitutivos del acto médico y responsabilidad profesional. *Rev Derecho Med*. 2020;26(4):58–65.

18. Salas G. El error médico y la valoración judicial de la pericia médica. *Rev Forense Perú*. 2023;9(1):88–96.

19. Espinoza M. Interpretación del acto médico en el ámbito penal peruano. *Rev Crim Justicia*. 2022;17(3):31–39.

20. Colegio Médico del Perú. Guía de responsabilidad profesional del médico. CMP; 2023

21. OMS. Health worker rights and legal protection framework. Geneva: WHO; 2021.

22. Castañeda J. La protección jurídica del acto médico en Latinoamérica. *Rev Iberoam Bioet*. 2024;12(1):11–20.

23. Flores F. Derecho médico: fundamentos, principios y aplicación práctica en el Perú. Lima: Fondo Editorial CMP; 2023.

24. Hernández L. El derecho médico como especialidad jurídica emergente en Iberoamérica. *Rev Derecho Salud*. 2022;11(1):55–63.

25. OPS. Recomendaciones para la protección del personal sanitario en procesos judiciales. OPS; 2022.

26 Martínez O. Deontología médica y debido proceso en casos de responsabilidad profesional. *Rev Ética Médica*. 2023;18(2):75–82.

27. Guevara C. La relación entre ética médica, derecho y justicia restaurativa. *Rev Bioetica Latinoam*. 2024;9(2):42–50.

ARTICULO DE OPINIÓN

La línea roja: negligencia médica y sus graves consecuencias penales

The red line: medical negligence and its serious criminal consequences

Felix Aníbal Avila Loli & Rosa Ivette Polo Suarez

1 Abogado

2 Bachiller en derecho

Correspondencia:

Resumen:

El presente artículo analiza la responsabilidad penal de los profesionales médicos derivada de la mala praxis. Se examina la distinción fundamental entre el mero error y la conducta criminal, centrándose en el delito culposo por violación de la Lex Artis ad hoc (negligencia, imprudencia, impericia). El eje central del análisis radica en la frontera crítica entre la culpa consciente (donde el médico confía en que el daño no ocurrirá) y el dolo eventual (donde el médico prevé el daño como probable y lo acepta o asume), citando jurisprudencia relevante. Finalmente, se abordan las consecuencias penales aplicables, como el Homicidio y las Lesiones (culposas o dolosas) y la pena accesoria de inhabilitación profesional..

Palabras clave: Mala praxis, responsabilidad penal, Lex Artis ad hoc.

Abstrac

This article analyzes the criminal liability of medical professionals resulting from malpractice. It examines the fundamental distinction between simple error and criminal conduct, focusing on the culpable offense due to violation of the Lex Artis ad hoc (negligence, recklessness, incompetence). The core of the analysis lies in the critical boundary between conscious fault (where the doctor trusts that harm will not occur) and eventual intent (dolo eventual, where the doctor foresees harm as probable and accepts or assumes it), referencing relevant case law. Finally, the applicable criminal consequences, such as Homicide and Injuries (culpable or intentional) and the accessory penalty of professional disqualification, are discussed.

Keywords: Malpractice, criminal liability, Lex Artis ad hoc.

Introducción

La labor de los profesionales de la medicina exige y normalmente obtiene una confianza absoluta por parte de los pacientes o de los familiares que actúan en su representación, quienes ponen en sus manos el bien jurídico más valioso del cual dispone el ser humano: su vida y su salud. Obviamente, los profesionales médicos independientemente de su formación o

capacidad, toman decisiones que presentan un inevitable margen de error, lo cual genera la probabilidad de que las acciones u omisiones en el desarrollo de su actividad produzcan un daño. Cuando esa eventualidad se materializa, es posible que nos encontremos ante un caso de una mala praxis.

Los casos de lesión o muerte ocasionados por una mala praxis médica acarrea consecuencias

civiles (indemnización económica) y éticas (sanciones colegiales) al profesional de la salud, pero las más graves son las consecuencias penales. Para que un acto médico sea criminalizado, debe ir más allá del simple error y encuadrarse en una conducta que el Código Penal sanciona. Así, al daño sufrido por el paciente y la vinculación causal con la acción u omisión del profesional médico, debe sumarse un componente interno o subjetivo: la culpa (ya sea negligencia, imprudencia o por la inobservancia de normas específicas) o en casos extremos, el dolo (intención).

Material y Métodos

El presente artículo se fundamenta en un análisis dogmático y jurídico-penal de la responsabilidad médica, utilizando la siguiente base de materiales y metodología:

1. Materiales de Análisis:

Fuentes Doctrinales: Textos fundamentales de la Teoría del Delito y de la Imputación Objetiva de la dogmática penal¹⁻⁵.

Fuentes Normativas: El Código Penal peruano, específicamente los artículos que tipifican el Homicidio, Lesiones, y la pena de Inhabilitación⁷.

Fuentes Jurisprudenciales: Sentencias y Casaciones de la Corte Suprema que fijan criterios sobre la distinción entre culpa y dolo eventual en el contexto de la mala praxis⁶.

2. Metodología:

Se empleó un método analítico-conceptual para desglosar la tipicidad del delito culposo y los elementos del deber de cuidado (Lex Artis).

Se aplicó un método de contraste dogmático para establecer la frontera entre la culpa consciente y el dolo eventual, contrastando la posición doctrinal con la jurisprudencia nacional.

Se utilizó un enfoque deductivo para determinar las consecuencias penales aplicables según la gravedad del resultado (lesión o muerte) y el grado de intencionalidad atribuible al médico.

Resultados

1. La Negligencia Médica como Delito Culposo. La gran mayoría de los casos de responsabilidad penal por actividad médica son considerados como formas típicas de un delito culposo o imprudente. Esto ocurre cuando el profesional de la salud, sin tener la intención de causar daño, lo provoca por haber actuado con falta de cuidado o diligencia exigible.

El delito culposo se configura por la violación del deber objetivo de cuidado. Este deber está definido por la Lex Artis ad hoc, que viene a ser el conjunto de reglas técnicas, conocimientos y buenas prácticas que rigen una profesión y que deben aplicarse diligentemente al caso concreto.

Las formas más comunes de imprudencia médica son:

La negligencia, la imprudencia, la impericia y la inobservancia de los reglamentos. Ver Tabla 1.

El resultado (lesión o muerte) debe ser una consecuencia directa y previsible de la violación de este deber de cuidado. Si el daño era imprevisible, inevitable o se produjo como consecuencia de un riesgo calculado pero necesario, no podría atribuirse responsabilidad penal en el profesional de la salud [4].

2. La Frontera Crítica: Culpa Consciente vs. Dolo Eventual

La máxima complejidad penal surge cuando el médico prevé el posible daño, pero aun así decide actuar. Aquí es donde se establece la sutil, pero dramática, distinción entre culpa consciente y dolo eventual. Para entender la diferencia entre ambos conceptos, a veces difusa incluso para los propios abogados, es necesario entender en qué consiste cada uno.

a. La Culpa Consciente (La Imprudencia más Grave)

En este escenario, el médico prevé el resultado lesivo como posible, pero confía sinceramente

Ver Tabla 1. Formas mas comunes de imprudencia médica

Acción	Definición Jurídica	Ejemplo Médico
Negligencia	No hacer lo que se debe hacer (omisión).	No realizar una interconsulta o prueba diagnóstica vital a tiempo.
Imprudencia	Hacer lo que no se debe hacer (acción riesgosa).	Administrar una dosis excesiva de un medicamento por error de cálculo.
Impericia	Falta de conocimiento técnico o habilidad específica.	Un médico general que intenta realizar una cirugía especializada compleja.
Inobservancia de Reglamentos	No seguir normas o protocolos obligatorios.	No seguir el protocolo de esterilización de instrumentos o la verificación de identidad del paciente.

en que, gracias a su pericia, a la suerte o a cualquier factor externo, el daño no se materializará.

•Actitud: Hay una confianza imprudente. El médico, aunque es descuidado, rechaza psíquicamente el resultado y no lo acepta.

•Consecuencia Penal: Se mantiene la imputación por delito culposo, aunque la pena puede ser mayor debido al alto grado de imprudencia.

b. Dolo Eventual (La Aceptación del Riesgo)

Ocurre cuando el profesional prevé el resultado como altamente probable y, a pesar de ello, actúa, asumiendo o aceptando el riesgo de que el paciente sufra la lesión o muera⁵.

•Actitud: Hay indiferencia o conformidad. El médico piensa: "Sé que puede pasar, y si pasa, me es indiferente o lo asumo".

•Consecuencia Penal: Se imputa el delito a título de dolo (ej. Homicidio Simple o Lesiones Graves Dolosas), lo que conlleva penas sustancialmente mayores.

La Corte Suprema Peruana exige que, para aplicar una sanción por un delito cometido mediante dolo eventual, debe demostrarse que el evento incluyó:

•La creación de un riesgo altísimo y evitable sin justificación terapéutica.

•El conocimiento pleno de que la acción u omi-

sión llevaría casi inevitablemente a un resultado dañoso.

Así, en el fundamento sexto de la Casación Nro. 082-2012 MOQUEGUA, la máxima instancia judicial precisó que: "En el caso concreto, es de tener en consideración que según la doctrina mayoritaria, el dolo está constituido por la consciencia y voluntad de realizar el tipo objetivo de un delito; y según se presente con mayor o menor intensidad el elemento intelectual volitivo distinguimos entre dolo directo o indirecto y dolo eventual, en este último el sujeto probabiliza el resultado, se representa este resultado como de probable producción y aun cuando no lo quiera este sigue actuando, admite su eventual realización, no está demás señalar que este es el límite, la frontera con la imprudencia (...)"⁶.

3. Consecuencias Penales Aplicables

Las consecuencias penales dependen de la gravedad del resultado y del elemento subjetivo (culpa o dolo):

a. Si el Resultado es Lesión:

•Lesiones Culposas: Aplicable en la mayoría de los casos de negligencia médica. La pena se gradúa según la gravedad de la lesión (leve, grave o muy grave).

•Lesiones Dolosas: Aplicable si se configura el dolo eventual. La pena es mucho más severa.

b. Si el Resultado es Muerte (Homicidio)
 •Homicidio Culposo (Art. 111 del Código Penal):

Es la consecuencia penal más común en la mala praxis. Se impone cuando la muerte se produce por imprudencia, negligencia, o inobservancia de la Lex Artis. Las penas suelen incluir prisión, inhabilitación y multa.

•Homicidio Doloso (Art. 106 del Código Penal): Solo se aplica si se demuestra el dolo eventual. Se sanciona con prisión severa, entendiendo que el médico actuó con total indiferencia ante la posibilidad de la muerte del paciente.

La Sanción de Inhabilitación

Más allá de la pena privativa de libertad, la principal sanción para el profesional es la inhabilitación. Esta sanción suspende o anula la licencia para ejercer la profesión, afectando permanentemente la carrera del médico. Se aplica de forma obligatoria en la mayoría de los delitos culposos y dolosos cometidos en el ejercicio de la profesión, de conformidad con lo previsto por el Art. 39 del Código Penal⁷.

Conclusiones

La persecución penal de la negligencia médica es una herramienta indispensable para garantizar la seguridad del paciente y la calidad del sistema de salud. El sistema legal no busca castigar el error humano inevitable, sino sancionar la inobservancia del deber objetivo de cuidado. La distinción entre la confianza imprudente (culpa consciente) y la aceptación indiferente del daño (dolo eventual) es el eje central de la justicia penal en este campo. La correcta aplicación de estos conceptos garantiza que la pena sea proporcional al grado de reproche de la conducta del profesional.

Bibliografía

1. Roxin, C. (2014). Derecho penal. Parte general. Tomo I. Fundamentos. La estructura de la teoría del delito. Civitas. (Para la distinción fundamental entre dolo y culpa).
2. Zaffaroni, E. R., Alagia, A. & Slokar, A. (2002). Derecho Penal. Parte General. Ediar. (Desarrollo del concepto de delito culposo y su fundamentación en la violación del deber de cuidado).

3. Bacigalupo, E. (1999). Manual de Derecho Penal. Parte General. Temis. (Sobre el principio de la Lex Artis ad hoc como parámetro del deber objetivo de cuidado en profesiones especializadas).

4. Jakobs, G. (1995). Derecho penal. Parte general. Fundamentos y teoría de la imputación. Marcial Pons. (Para la teoría de la imputación objetiva y el concepto de riesgo permitido).

5. Mir Puig, S. (2011). Derecho Penal. Parte General. Reppertor. (Análisis de los elementos del dolo eventual: elemento cognitivo/intelectual y elemento volitivo/conativo).

6. Perú, Corte Suprema de Justicia de la República. (2013). Casación Nro. 082-2012 MOQUEGUA. [Criterio Jurisprudencial sobre la distinción entre Dolo Eventual y Culpa Consciente].

7. Perú, Congreso de la República. (1991). Decreto Legislativo N°635 - Código Penal. (Artículo 39°).

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, tiene como finalidad difundir el conocimiento médico a la comunidad médica y científica a nivel nacional e internacional.

La revista solo recibe contribuciones originales (previamente no publicadas en otras publicaciones periódicas) vinculados con todas las especialidades médicas, sean clínicas, quirúrgicas o relacionadas con la salud pública, ciencias biomédicas, así como la educación médica. Estas contribuciones pueden pertenecer a alguna de las siguientes secciones:

- Editorial.
- Artículo Original.
- Comunicación corta.
- Protocolo de investigación.
- Reporte de Casos.
- Revisión.
- Artículo Especial.
- Historia de la Medicina.
- Galería Fotográfica.
- Carta al editor.

Todo artículo recibido por la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, evaluado en forma primaria por el Comité Editorial, si es de interés para la revista, cumple los aspectos formales, éticos y metodológicos, será evaluado por pares (expertos en el tema) antes de considerar su posible publicación, excepto las editoriales, galería fotográfica y cartas al editor que solo son evaluadas por el Comité Editorial.

Las normas que se presentan a continuación siguen las recomendaciones del ICMJE, WAME, requisitos de SciELO y MEDLINE, así como de revistas internacionales y locales como la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública

ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

La Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, sigue los patrones de ética en investigación y publicaciones científicas de tal manera que

cuando la investigación se realice en seres humanos se precisa que estos estudios sean aprobados por un Comité de Evaluación Ética en Investigación (CEI) validado, el comité editorial se reserva el derecho de solicitar documentos de aprobación del CEI de los artículos recibidos.

a. No requiere de la aprobación de un comité de ética en investigación:

1. Estudios con base de datos secundarios de acceso público incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios bibliométricos.
2. Intervenciones de vigilancia en salud pública.
3. Investigaciones de brote o emergencias sanitarias.
4. Evaluaciones de programas de salud pública
5. Evaluaciones educativas programadas dentro del currículo académico.

a. Si requiere de la aprobación de un comité de ética en investigación:

Investigaciones realizadas en seres humanos; Investigaciones que utilicen directamente material biológico humano o datos de humanos susceptibles de identificación como muestras de biobancos o registros médicos.

En ambos casos siempre y cuando no estén incluidas en las excepciones planteadas previamente. Este requisito se solicitará para todo el estudio iniciado en el 2022 en adelante, para los estudios realizados previamente, el Comité Editorial evaluará este requisito según el tipo de diseño y riesgo para el participante en cumplimiento con las normas de los siguientes organismos nacionales e internacionales: Declaración de Helsinki 2013, Organización Mundial de la Salud (OMS), The Council for International Organization of Medical Science-CIOMS y el Reglamento Peruano de Ensayos Clínicos.

Con relación al Reporte de Casos no se requiere un reporte del consentimiento informado del paciente a excepción de las que contengan imágenes que pudieran revelar su identidad.

ÉTICA EN PUBLICACIÓN

La Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, evalúa (a) las potenciales faltas contra la ética en publicación como plagio, publicación redundante y manipulación de datos invenciones y (b) las faltas relacionadas con autoría y afiliación institucional.

En caso sea develada alguna de estas faltas, ya sea en el ínterin del proceso de revisión o posterior de su publicación, se proseguirán las recomendaciones del Committe on Publication Ethics (www.publicationethics.org). En caso sea en el ínterin del proceso de publicación, el artículo será rechazado; en caso el artículo haya sido publicado, se procederá a gestar una retractación. Esto previa investigación y descargo de parte de implicados. En ambos casos se comunicará a las instituciones competentes, esto es la institución de origen de los autores, instituciones que los financió, colegios profesionales y comités de ética que consintieron el estudio, de ser conveniente.

Ante determinada duda sobre estas faltas éticas, pueden comunicarse previamente con el Comité Editorial para tener l asesoramiento respectivo.

AUTORÍA Y FILIACIÓN INSTITUCIONAL

Como lo indica la ICMJE “La autoría confiere crédito y tiene importantes implicaciones académicas, sociales y financieras. La autoría también implica responsabilidad y rendición de cuentas por el trabajo publicado.”

Los autores firmantes de la declaración jurada de autenticidad, originalidad y propiedad del escrito son responsables plenos de lo que en ella declaran. Los autores aparecen en el orden que ellos mismos han dispuesto en la declaración jurada y la Revista Científica

Gazzeta Médica Villarrealina, rechazará cualquier articulo si es que se produjera un conflicto de intereses entre los autores que contravenga la ética de la publicación y de la investigación. Para ser autor, se debe cumplir con las recomendaciones de la ICMJE:

1) Contribuciones esenciales y medulares a la concepción o diseño del manuscrito, o a la re-

colección, análisis o interpretación de los datos.

2) Redacción y revisión crítica trascendente para el contenido del manuscrito;

3) La aprobación final de la versión que se publicará.

4) Acuerdo de asumir toda responsabilidad respecto a todos los aspectos del manuscrito, que garanticen que todos los cuestionamientos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del manuscrito han sido adecuadamente investigados y resueltos.

Por ende, ni el grado académico ni la profesión son condición sine qua non para ser autor de un artículo. Sin embargo, dentro de la política editorial de Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, si solicitamos que se especifique la contribución de cada autor.

En cuanto a las interacciones con la revista, la definición que Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, en relación al autor correspondiente, es la de la ICMJE: “El autor correspondiente es la persona que asume la responsabilidad principal de la comunicación con la revista durante el proceso de envío del manuscrito, revisión por pares y publicación. El autor correspondiente generalmente se asegura de que todos los requisitos administrativos de la revista, como proporcionar detalles de autoría, aprobación del comité de ética, documentación de registro de ensayos clínicos y divulgaciones de relaciones y actividades, se completen e informen correctamente, aunque estos deberes pueden delegarse a uno o más. Coautores”.

En el caso de la divulgación de contribuciones, apoyos, relaciones y actividades financieras y no financieras, y conflictos de interés, la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, asume los conceptos de la ICMJE que se hallan en <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities--conflicts-of-interest.html>

Todo autor debe indicar su o sus filiaciones institucionales, las cuales deben corresponder a la

institución donde se encuentra trabajando o estudiando. Los autores deben presentar su nombre como van a aparecer en la revista y en las bases de datos.

En lo que se refiere a la política antiplagio, la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, se adhiere a las recomendaciones del Comité de Ética de Publicaciones y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), en ese sentido asumimos la definición de la Asociación Mundial de Editores Médicos que define el plagio como “el uso de ideas o palabras publicadas y no publicadas de otros (u otra propiedad intelectual) sin atribución o permiso y presentándolas como nuevas y originales en lugar de derivadas de una fuente existente”, así como del Comité de Ética en Publicaciones que indica que “El plagio varía desde el uso sin referencia de ideas publicadas y no publicadas de otros, incluidas las solicitudes de subvenciones para investigación, hasta la presentación con una nueva autoría de un artículo complejo, a veces en un idioma diferente. Puede ocurrir en cualquier etapa de planificación, investigación, redacción o publicación; se aplica a las versiones impresas y electrónicas”, no publicadas de otros (u otra propiedad intelectual) sin atribución o permiso y presentándolas como nuevas y originales en lugar de derivadas de una fuente existente”, así como del Comité de Ética en Publicaciones que indica que “El plagio varía desde el uso sin referencia de ideas publicadas y no publicadas de otros, incluidas las solicitudes de subvenciones para investigación, hasta la presentación con una nueva autoría de un artículo complejo, a veces en un idioma diferente. Puede ocurrir en cualquier etapa de planificación, investigación, redacción o publicación; se aplica a las versiones impresas y electrónicas”.

TIPOS DE ARTÍCULOS POR SECCIONES

La Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, publica variados tipos de artículos en correspondencia con su política editorial, la ulterior tabla expone las particularidades de los artículos que recibe:

Editorial

Son presentados a petición de la Revista Cientí-

fica Gazzeta Médica Villarrealina, la información que contiene será aludido a algún tópico de utilidad sobre la praxis clínica, situación y/o realidad de salud del país, visos de interés ligados al trabajo o ética médica, a la gestión o política editorial de la revista. Debiendo poseer un título definido.

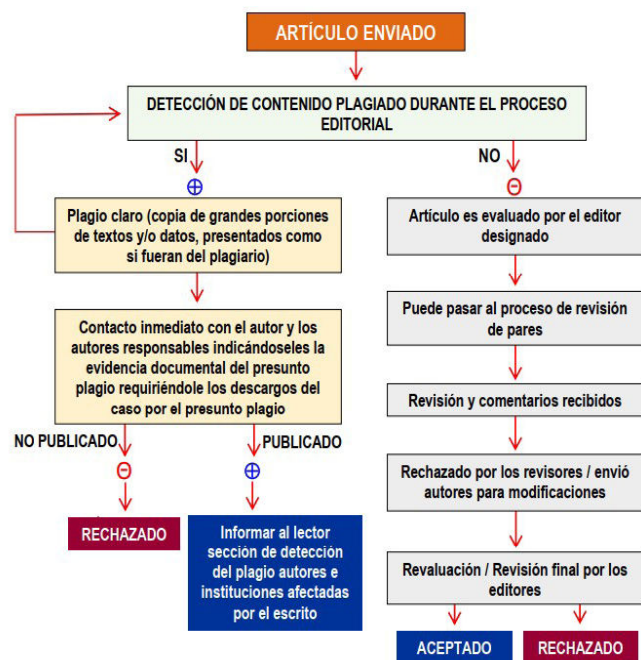
Artículos de investigación

Es la producción original e inédita, que expresa un tema de interés para la revista de contenido científico, tecnológico o académico, producto de procesos de investigación, reflexión o revisión, evaluado y avalado por pares y avalado como un aporte importante al conocimiento en el área.

La Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, publica las investigaciones en tres formatos, artículo original, comunicación corta y carta científica, la disimilitud entre ellos, más allá de la extensión se halla relacionada al diseño del estudio, tamaño de muestra, innovación de los hallazgos, restricción de los estudios y celeridad de la publicación. La elección del tipo de forma de envío es decisión de los autores, no obstante, la revista puede recomendar cambios de formato en el proceso de evaluación del manuscrito.

1. Artículo Original. Son estudios preferentemente de diseños prospectivos, analíticos, con un tamaño muestral apropiado para la pregunta de investigación.

PROCESOS DE LOS ARTÍCULOS



CLASIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Tipo de artículo	Revisión por pares	Autores	Resumen	Contenido	Figuras y tablas	Referencias bibliográficas
Editorial*	NA	5	NA	1500	1	15
Artículo original**	Si	NL	250	3500	6	40
Comunicación corta**	Si	NL	150	2000	3	25
Protocolo de investigación	Si	NL	150	3500	6	40
Reporte de casos	Si	6	150	2000	4	25
Revisión	Si	5	150	5000	6	100
Artículo Especial	Si	NL	150	3500	6	50
Historia de la medicina	NA	5	NA	2000	4	25
Galería Fotográfica	NA	5	NA	1000	10	10
Carta al editor (comentario)	NA	3	NA	500	1	5
Carta al editor (científica)**	Si	NL	NA	1000	1	10

* A solicitud de la revista.

** Artículos de investigación.

NA: No aplica.

NL: No limite.

a. Resumen y Abstract. Organizado en: Antecedentes (implica objetivo), Materiales (Sujetos) y métodos, Resultados e Interpretación. En español e inglés.

b. Palabras clave y Key Word. Debe plantearse un mínimo de tres y un máximo de cinco, en español e inglés. Deben utilizarse los “descriptores en ciencias de la salud” de BIREME (<http://DeCS.bvs.br/>) para el español y los MeSH de la NLM (www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh)

c. Introducción. Debe ser sucinto, va de lo general a lo específico, habitualmente menos del 20% de la amplitud total del artículo, inserta información del qué se sabe (antecedentes relevantes), el qué no se sabe (ligado con la pregunta de investigación), y el qué se va a hacer (objetivos).

d. Materiales (sujetos) y métodos. Reseña la metodología empleada, de modo que se acceda a la reproducción del estudio y la evaluación de la calidad de la información. Se sugiere la revisión de los consensos internacionales para la exposición de artículos según diseños de estudios, por ejemplo, STROBE para observacionales, STARD para pruebas diagnósticas, CONSORT para ensayos clínicos, PRISMA para revisiones sistemáticas, SRQR para estudios cualitativos, CHEERS para evaluaciones económicas, los

que pueden hallarse en www.equator-network.org.

Se sugiere el empleo de subtítulos incorporando la ulterior información según concierne:

- **Diseño de estudio.** Presenta el tipo de estudio, fecha del estudio y lugar donde se efectuó describiendo los aspectos destacados que coadyuven la comprensión del lector de las condiciones donde fue ejecutado y que sean útiles en el apartado de la discusión.

- **Población de estudio.** Detalla la población de estudio, los criterios de selección, cálculo de tamaño de muestra o potencia según competencia, diseño muestral y enrolamiento. Presenta un flujoograma del reclutamiento de participantes.

- **Variables.** Detalla las principales variables de estudio (dependiente e independientes relevantes) de modo que se pueda evaluar que ha sido medida de la mejor forma, indicando la validez del método utilizado con las citas correspondientes, los puntos de corte utilizados en caso de ser categorizado.

- **Procedimientos o intervenciones.** Los detalla en forma exacta de modo que permita su ulterior replicación. Se detalla los procedimientos de acopio e identificación de las plantas medicina-

les cuando se emplean. Identifique los fármacos y compuestos químicos usados, con su nombre genérico, sus dosis y las vías de administración.

▪ **Aspectos éticos.** Detalla la aprobación por comités de ética, autorizaciones obtenidas, consentimiento/asentimiento informado, confidencialidad de los datos, devolución de resultados en caso concierna.

▪ **Análisis de datos.** Detalla el tratamiento de los datos, desde el control de calidad de la base de datos, programa estadístico, valor de p utilizado como significativo, las pruebas utilizadas para el cruce de qué variables, información sobre el cumplimiento de supuestos y forma que desarrollaron los modelos para múltiples variables en caso sea utilizado.

e. Resultados. Mostrados de forma clara, no incluir opiniones ni interpretaciones, salvo, en las de índole estadística. Las tablas y textos deben tener un llamado en el texto, sin repetir información. Pueden incluir subtítulos para simplificar su presentación.

f. Discusión. Muestra los primordiales resultados que responden a los objetivos del estudio, comparándolos con otros estudios, presenta disimilitud o similitudes, y explica el porqué de las mismas. Muestra las limitaciones (sesgos) explicando porque no invalidan sus hallazgos. Precisa las implicancias clínicas, para investigación o salud pública de sus descubrimientos, así como las recomendaciones. Por último, reseña las conclusiones que resumen lo expuesto en la discusión, se sustentan en los resultados obtenidos y responden a los objetivos del estudio.

2. Comunicación corta.

Son resultado de investigación que por sus objetivos, diseño y resultados pueden ser publicados de forma abreviada, son fundamentalmente series de casos, estudios descriptivos no probabilísticos o retrospectivos pequeños.

Sigue la misma estructura de un artículo original, solo con la disimilitud en extensiones referidas anticipadamente. El resumen no coincide o difiere al ser de 150 palabras y no estructurado.

3. Carta Científica. Muestran resultados obtenidos sistemáticamente, por lo común son investigaciones descriptivas, con muestras pequeñas no probabilísticas, puede incluir serie de casos o reportes de casos, que muestran un resultado puntual de interés, o que necesitan una rápida publicación. Tiene hasta 1000 palabras y se presentan sin resumen. Pueden responder o no a un artículo anticipadamente publicado en el número previo de la revista.

4. Protocolo de investigación

Esta clase de artículo solo será para algunos estudios probabilísticos multietápicos a nivel regional o país, estudios multicéntricos, ensayos clínicos o grandes cohortes que posean la eventualidad de generar varios artículos ulteriores del análisis de su data, por lo que se precisa disponer las características básicas de las mediciones y proceso de selección muestral que no se pueden detallar en cada análisis secundario.

Sólo se admitirán luego de su aprobación por el Comité de Ética (intervenciones, multicéntricos) o cuando ya hayan acabado el acopio de datos para poder detallar las particularidades del diseño muestral (encuestas probabilísticas multietápicas). Para su redacción se sugiere seguir la guía SPIRIT (www.equator-network.org) en el caso de ensayos clínicos. Para los demás se sugiere seguir con la ulterior estructura: resumen no estructurado de hasta 150 palabras, introducción, objetivos (describe los objetivos principales y secundarios), métodos prosiguiendo la estructura pormenorizada para artículos originales, pero con énfasis en las características del diseño muestral multietápico, o el reclutamiento de las diversas sedes según incumba, detalles de la validez del modo de medición de todas las variables incluidas, además de los procedimientos proseguídos o a seguir según incumba. En caso ya se haya finalizado el acopio de resultados, debe mostrar un flujograma de cómo se consiguió la población y las características básicas de los sujetos de estudio. En la discusión incorporar los potenciales usos de la data y las limitaciones de la misma, comparar el diseño del protocolo con otros similares en cuanto a las implicancias ulteriores de su uso.

5. Artículo de revisión

Pueden ser narrativas o revisiones sistemáticas que no hayan arribado a meta-análisis, correspondiendo al área de interés de la revista, con la siguiente estructura: resumen no estructurado de hasta 150 palabras, palabras clave, introducción, contenido (estructurado según crean conveniente los autores), discusión (incluye la conclusión) y referencias bibliográficas.

6. Artículo especial

Pueden ser ensayos, opiniones, sistematizaciones o experiencias de interés para la práctica clínica, educación médica, política sanitaria del país o ligados al ejercicio profesional de la medicina. Con la siguiente estructura: resumen no estructurado de hasta 150 palabras, palabras clave, introducción, contenido (estructurado según crean conveniente los autores), discusión (incluye la conclusión) y referencias bibliográficas.

7. Reporte de casos

Puede ser uno o más casos que presenten una enfermedad rara, una presentación inusual de una enfermedad común, eventos adversos no conocidos, asociaciones raras de enfermedades, primeros casos en la casuística peruana, intervenciones nuevas o nuevos usos de medicamentos, los que deben tener un mensaje claro a la comunidad médica.

Para su redacción se sugiere seguir la guía CARE (www.equator-network.org). Tiene la siguiente estructura: resumen no estructurado, palabras clave, introducción (por lo general describe lo conocido), reporte de caso, discusión (donde se resalta el aporte o enseñanza del caso) y referencias bibliográficas. No se debe incluir información que pueda acceder identificar al paciente, en caso se incluya fotografías donde es ineludible exhibir el rostro del paciente por la condición a presentar, debe contar con la autorización expreso del paciente. Las figuras y fotografías deben ser de alta calidad y mostradas en archivo jpg, tiff o png no incorporadas en el archivo Word

8. Historia de la medicina

Se incluirán temas de revisión histórica con trascendencia en el campo de la medicina, puede incorporar notas biográficas de médicos peruanos extintos. No tienen resumen, la estructura queda a juicio del autor, incluyendo hasta 2000 palabras.

9. Galería fotográfica

Contiene fotografías de interés por su excepcionalidad o novedad médica, seguido de un breve comentario del tema y una descripción del origen de las fotos mostradas. El límite de palabras es de 1000 y con un máximo de diez figuras, no tiene resumen. A las figuras deben agregarse una leyenda explicativa.

10. Carta al editor

Esta sección introduce a las cartas científicas, anticipadamente descritas en la sección de investigaciones. Para las cartas que no son científicas (descripción de resultados de investigación) la extensión es de hasta 500 palabras, 5 referencias, 1 figura o tabla y hasta 3 autores. Las cartas pueden ser en respuesta a un artículo publicado en el último número de la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, ampliándose así el proceso de revisión por pares, asimismo pueden ser opiniones cimentadas de aspectos relacionados a la política editorial, sobre temas destacados para la práctica clínica, educación médica, política sanitaria del país o ligados al ejercicio profesional de la medicina, o denuncias vinculadas con faltas éticas en publicación de algún artículo publicado por la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina. Los autores aludidos tienen derecho a la réplica en el mismo número o ulterior de la revista, en casos inusuales podría haber una dúplica.

PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Todo artículo presentado a la Revista Científica Gazzeta Médica Villarrealina, debe estar escrito en idioma español, no haber sido publicado previamente de manera parcial o total, ni enviado simultáneamente a otras revistas, en cualquier

idioma.

Documentación obligatoria

Debe presentar por lo menos tres archivos:

1. Primera página.

- Título en español e inglés,
- Lista de autores con la siguiente información de cada uno de ellos o Nombre como desea aparecer en la revista y base de datos:
 - Filiación institucional
 - Profesión y especialidad
 - Correo electrónico vigente.
- Contribuciones de autoría. Se debe indicar la contribución de cada autor en la realización del estudio.
- Fuente de financiamiento.
- Declaración de conflictos de interés. Debe declarar cualquier relación, condición o circunstancia que pueda reducir la objetividad en la interpretación del artículo; la cual puede ser económica o institucional (consultorías, becas, pagos por viajes, viáticos, etc.). Para una mejor aclaración revisar: www.icmje.org/conflicts-of-interest/
- Agradecimientos (en caso compete, y precisar el motivo de agradecimiento).
- Autor corresponsal, dirección, teléfono y correo electrónico.
- Número de tablas.
- Número de gráficos.
- Número de palabras de resumen.
- Número de palabras del artículo (solo texto, no incluye resumen, bibliografía, tablas y gráficos).
- Número de referencias.

2. Artículo completo anónimo.

Sin estimar lo referido en la primera página, excepto el título. Documento en Word en tamaño A4, margen de 2.5 cm, en letra Times New Roman de 12 puntos a espacio doble. En el texto no se incluirá las tablas o figuras las cuales se adiciona al final de las referencias, debiéndose incluir una llamada en el lugar que les corresponda.

3. Declaración jurada de autoría firmada.

El registro del artículo se efectuará en el momento que se envíe de un modo correcto la documentación indispensable. Los artículos que no cumplan con los requisitos se retornaran a sus autores sin ingresar al proceso de evaluación.

4. Referencias bibliográficas

Solo se incorporarán las que se citan en el texto de la subsiguiente forma si es solo una cita [1] o si incluye más de una [5-8], ordenadas consecutivamente de acuerdo al lugar de aparición. Se empleará el formato Vancouver de acuerdo con las normas del ICMJE (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). De darse el caso de existir más de seis autores, se ubicarán los seis primeros seguidos de et al. De igual modo, el título de la referencia puede asignar un hipervínculo dirigido al sitio web donde se pueda tener acceso a la referencia, siempre que exista la versión electrónica respectiva.

Algunos ejemplos de citación:

1. Artículo de revistas

Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clinics in Dermatology*. 2018 07; 36(4): 459-474.

Goldberg I, Krause I. The role of gender in chronic kidney disease. *EMJ*. 2016;1:58-64.

2. Libros

González L. Metodología de la investigación:

propuesta, anteproyecto y proyecto 4 th ed. Bogotá: Ecoe ediciones; 2009.

3. Capítulos de libros

Mayglothling J. Resuscitation of the Traumatized Patient. In: Hiscock T, Palumbo E, Woznicki S (editors) *Interventional Radiology in Trauma Management*. Thieme Medical Publishers: Jaime Tisnado & Rao Ivatury; 2016.p.5-11.10

4. Tesis

García M. Nuevos aspectos en las actividades catalíticas de tirosinasa [Tesis doctoral]. Murcia: Facultad de Biología, Universidad de Murcia, 2015.

5. Página web

International Committee of Medical Journal Editor [página en Internet]. Defining the role of authors and contributors. Vancouver: ICMJE; 2015. [Accedido: 10-02-16]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

6. Tablas

Deben ser organizadas en números arábigos e incluir la información indispensable, tanto en el contenido como en el título para poder interpretarse sin requisito de atenerse al texto. Solo se aceptará una línea horizontal, que se usará para separar el encabezado del cuerpo de la tabla, de ninguna forma deben incluirse líneas verticales. Las tablas deberán estar en Word o Excel, de ninguna manera como figura, pues requiere estar en un formato modificable para la diagramación. Precise al pie de las tablas el significado de todas las abreviaturas y los símbolos empleados.

7. Figuras

Pueden agregarse como figuras a los gráficos estadísticos, flujogramas, diagramas, fotografías, mapas o esquemas enumerados correlati-

vamente y ser incorporados luego de las tablas. Los gráficos estadísticos y flujogramas pueden presentarse en formato Excel o de los paquetes estadísticos usados. Otras imágenes deben presentarse como archivos independientes en formatos TIFF, JPG o PNG a una resolución mayor de 600 dpi o 300 pixeles y adjuntarse en archivos diversos para su ulterior edición con fines de diagramación. Las leyendas de las microfotografías deberán indicar el aumento y el método de coloración. Los mapas deben tener una escala. En las figuras donde se muestren los rostros de los pacientes se colocará una franja oscura que cubra los ojos para no permitir la identificación del paciente, los autores deben adjuntar la autorización escrita del paciente o su representante legal otorgando su consentimiento para la publicación de las fotos. Si se añadiese una figura antes publicada se debe indicar la fuente de origen y remitir el permiso escrito del titular de los derechos de autor.

8. Consideraciones de estilo

La Revista Científica Gazzeta Médica Villarreolina, usa el Sistema Internacional de Unidades. Los nombres científicos de las especies se pondrán en cursiva. Los títulos de los artículos no deben tener abreviaturas. Si estas se usan a lo largo del texto, se debe poner el nombre completo de lo referido y luego la abreviatura entre paréntesis al instante de la primera mención. Se sugiere para porcentajes un solo decimal (10,1%), para poblaciones menores a 50 no se sugiere el uso de porcentajes sino fracciones (20/50), para medidas de asociación como OR y sus intervalos de confianza se sugiere dos decimales (OR: 2,15; IC95%: 1,10-3,41), para valores de p se sugiere tres decimales (p=0,009).

