



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
C U A U T I T L A N**



**“ EVALUACION DEL PROBABLE EFECTO PROTECTOR DEL
SELENIO EN LA INTOXICACION SUBAGUDA POR PLOMO
Y CADMIO EN LA RATA ADULTA Y RECIEN DESTETADA ”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

LUCIA HERNANDEZ CARREON

ASESORA : DRA. MA. ESTELA MELENDEZ C.

COASESORA : MVZ. LUCIA A. GARCIA C.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN



EVALUACION DEL PROBABLE EFECTO PROTECTOR DEL
SELENIO EN LA INTOXICACION SUBAGUDA POR PLOMO
Y CADMIO EN LA RATA ADULTA Y RECIEN DESTETADA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
LUCIA HERNANDEZ CARREON

ASESORA : DRA. MA. ESTELA MELENDEZ C.

COASESORA : MVZ. LUCIA A. GARCIA C.

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1995



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:
"Evaluación del probable efecto protector del selenio en la intoxicación
subaguda por plomo y cadmio en la rata adulta y recién destetada".

que presenta la pasante: Lucía Hernández Corneón
con número de cuentas: 8008241-3 para obtener el TITULO de:
Médica Veterinaria Zootecnista

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de noviembre de 1994

PRESIDENTE M. en C. Rita del Castillo Rodríguez

VOCAL QRP. Guillermo Valdivia Ando

SECRETARIO MVZ. Lucía García Camacho

PRIMER SUPLENTE MVZ. Rodolfo Córdoba Ponce

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Ma. Luz Montero Villeda

GRACIAS SEÑOR PADRE MIO

**POR DARMÉ LA OPORTUNIDAD DE VER LA LUZ DE CADA DÍA,
POR PODER COMPARTIR MI VIDA CON MI ESPOSO E HIJOS Y CON
TODA MI FAMILIA.**

GRACIAS A MIS PADRES

**OFELIA Y ADÁN POR TODAS SUS ENSEÑANZAS,
Y POR INCULCÁRME EL VALOR Y AMOR DE LO
SOY.**

**CON AMOR Y AFECTO A MIS HERMANOS Y HERMANAS
Y SUS RESPECTIVOS CONYUGES POR SU APOYO Y AYUDA.**

A MI ASESORA

**DR.A. MA. ESTELA MELLENDEZ CAMARGO
POR TODA LA AYUDA PROPORCIONADA PARA LA
REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.**

CON TODO MI AMOR Y CARIÑO PARA TI REMANDO
POR TODO TU APOYO, COMPRESION Y AYUDA PARA
CUMPLIR ESTA META.

CON MUCHO AMOR PARA ADOLESCENTES
Y EMBAJADOR.

GRACIAS A TODOS LOS QUE COLABORARON
PARA LA ELABORACION Y ACEPTACION DE
ESTE TRABAJO.

ESTA TESIS FUE REALIZADA EN LA ESCUELA NACIONAL
DE CIENCIAS BIOLOGICAS DEL INSTITUTO POLITECNICO
NACIONAL EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
LABORATORIO DE FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA ANIMAL.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVOS.....	30
MATERIAL Y METODOS.....	31
RESULTADOS.....	37
DISCUSION.....	63
CONCLUSIONES.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	76

RESUMEN

Entre los contaminantes más frecuentes y peligrosos que nos rodean en el medio ambiente se encuentran el plomo y el cadmio.

El plomo ocasiona daños importantes en sistema nervioso, hematopoyético, gastrointestinal, renal, reproductivo y endócrino, especialmente en individuos jóvenes.

El cadmio provoca daño a nivel renal, hepático, gastrointestinal, sobre la función respiratoria; en cerebro (cerebelo) y sistema reproductor.

Se ha encontrado que el selenio en la dieta, parece tener un efecto protector en los organismos expuestos a los metales pesados mencionados anteriormente.

Con el propósito de evaluar el efecto del Se sobre la toxicidad producida por el Pb y el Cd sobre las funciones renal y hematológica, así como sobre el consumo de alimento, peso corporal e ingesta de agua.

Se utilizaron ratas Wistar hembras recién destetadas y adultas, las cuales fueron divididas aleatoriamente en cinco grupos, con diversos tratamientos, llevando a cabo un registro diario de peso corporal, consumo de alimento y agua y al final del tratamiento, se recolectaron muestras de orina y sangre (para obtener el suero), para realizar pruebas de laboratorio tales como hemoglobina, hematocrito, excreción urinaria de glucosa y proteínas.

Para estimar la capacidad de concentración urinaria se midió la osmolalidad urinaria y se calculó la relación U/P.

El plomo produjo una disminución en la concentración de hemoglobina en la rata adulta.

El cadmio disminuyó la concentración de hemoglobina en las ratas de ambos grupos de edades siendo mayor el efecto en las ratas jóvenes.

La presencia de selenio administrado simultáneamente con Pb antagonizó el efecto de éste sobre la concentración de hemoglobina y disminuyó el efecto del cadmio, sin embargo potencializó el efecto del selenio sobre la hemoglobina.

Se observó un incremento en la excreción de glucosa y proteínas en presencia de plomo en las ratas recién destetadas ($p < 0.05$).

El cadmio incrementó la excreción urinaria de glucosa y proteínas en los grupos de ratas de ambas edades, en cambio en las ratas adultas si hubo modificaciones.

La capacidad de concentración urinaria con administración simultánea de selenio con plomo y cadmio provocó una disminución con respecto a los valores de los grupos testigo.

El plomo administrado simultáneamente con selenio provocó menor ganancia de peso corporal en ambas edades.

En los grupos con Cd y Cd-Se hubo menor ganancia de peso corporal con respecto al grupo testigo para ambos grupos de animales.

En las ratas adultas los grupos tratados con plomo y Pb-Se fueron los que mayor ingesta de agua tuvieron con respecto al grupo control.

El cadmio afectó la ingesta de agua diaria en las ratas de ambos grupos de edades.

La administración simultánea de Pb-Se en ratas adultas fue el grupo que mayor consumo de alimento mostró.

El cadmio alteró el consumo de alimento en las ratas de ambos grupos de edades.

Por los resultados obtenidos se puede sugerir que a las dosis utilizadas de plomo y cadmio, este último resultó más tóxico. La presencia de selenio a la dosis administrada no protegió en la mayoría de los parámetros evaluados de los efectos de los metales.

INTRODUCCION.

Actualmente uno de los principales problemas de salud es la contaminación ambiental del aire, agua y suelos por metales pesados, en donde algunos de los factores más importantes que la provocan son la inadecuada disposición que se les da a los desechos industriales, la ubicación de industrias en lugares densamente poblados y el incremento en el uso de sustancias químicas, por lo que hay una exposición incidental u ocupacional a una variedad de tóxicos capaces de producir efectos indeseables sobre los organismos (Cavita y col., 1987).

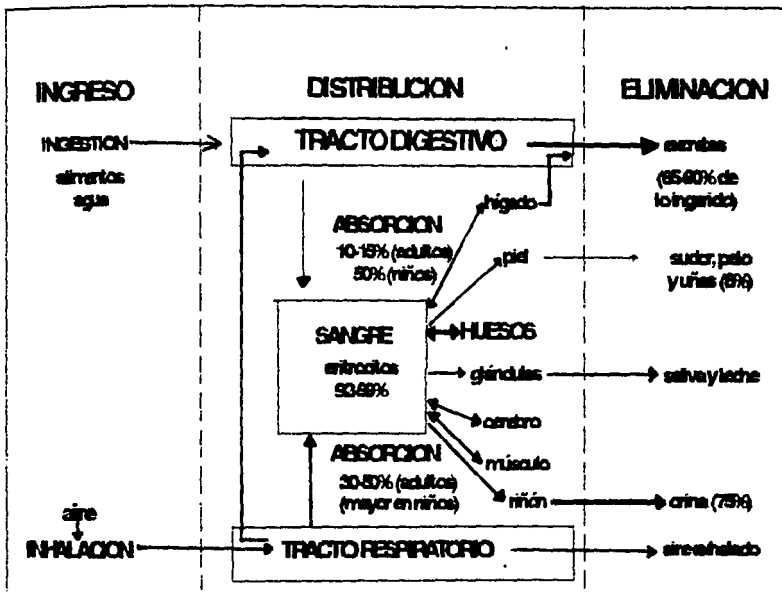
Entre los contaminantes más frecuentes y peligrosos que nos rodean en el medio ambiente se encuentra el plomo y el cadmio; por datos en la literatura se ha encontrado que el selenio en la dieta parece tener un efecto protector en los individuos expuestos a los metales pesados anteriormente mencionados (Rios y col., 1992; Flora y col., 1983; Rana y Boora, 1992).

PLOMO

El plomo en su forma natural tiene poca importancia como fuente de contaminación ambiental, pero es utilizado bajo las formas de diversos compuestos, en diferentes tipos de industrias y actividades como es en la producción de baterías, pigmentos para pinturas, alfarería, cables y productos químicos; además como tetraalquilo de plomo era utilizado como antidetonante en la gasolina (Merck, 1983). Esta gran utilización del plomo ha contribuido a la contaminación del aire, tierra y agua. El plomo es absorbido por inhalación e ingestión y a través de la piel su absorción depende de factores propios del organismo como son edad, estado fisiológico y la integridad de los tejidos. El daño producido por el metal se centra en varios sistemas de los organismos, entre los más importantes tenemos los siguientes: nervioso, hematopoyético, urinario, gastrointestinal, renal, reproductivo y endócrino (Figura 1). El daño tóxico del plomo está dado por tres mecanismos:

- 1.- Competencia con los metales esenciales especialmente el calcio y el zinc en sus sitios de inserción.*
- 2.- La afinidad por los grupos sulfhidrílicos (-SH) de las proteínas, alterando la forma y la función de ellas dado que numerosas proteínas y enzimas poseen grupos -SH.*

FIGURA 1
ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION DEL PLOMO



(Coreq, 1988).

3.- Alterando el transporte de iones esenciales.

La absorción y acumulación del plomo en ciertos animales y plantas son de gran importancia por el peligro de ingestión frecuente y prolongada de éstos por el hombre, ya que se han tenido evidencias de intoxicación por este mecanismo. Anteriormente era frecuente la utilización de plaguicidas conteniendo plomo (arseniato de plomo) en los pastizales y esta situación se considera como un elemento adicional de contaminación de suelos, especialmente agrícolas. De esta forma es como lo reciben y depositan en sus superficies a partir del aire contaminado las frutas, verduras y cereales (Correa, 1989).

En experimentos realizados en animales de laboratorio particularmente en ratones recién destetados, se encontró que después de la exposición al plomo a una dosis de 2.4 - 2.6 mg/100g de peso corporal, durante 21 días, presentaban alteraciones en el comportamiento psicológico. Otro efecto observado en ratones intoxicados por plomo, se manifestó en el aspecto reproductivo, el metal causó alteraciones en la producción de esteroides testiculares, formas y viabilidad de espermia, ciclo estral y maduración sexual. Así como en algunos neurotransmisores y disfunción catecolaminérgica. Alteración del comportamiento materno y una menor sobrevivencia de los productos (Burright, 1989).

El plomo puede causar daño en concentraciones muy pequeñas, el cual puede llegar a producir cambios bioquímicos en el sistema nervioso central sobre todo en niños provocando, encefalopatías que se caracterizan por ataxia y convulsiones a menudo fatales; los sobrevivientes presentan complicaciones neurológicas tales como retardo mental, sordera, ceguera y convulsiones (Goyer, 1993).

En algunos países donde se practica la caza como deporte, se realizó un estudio en que se demostró que el plomo depositado en el suelo en forma de pellets metálicos de tiro de escopeta fue transformado en un material de posta compuesto principalmente de $PbCO_3$ y $Pb_3(CO_3)_2(OH)_2$ (carbonato de plomo e hidróxido y carbonato de plomo), esto provocó que los animales que consumieron los vegetales que crecían en estos suelos, murieran por intoxicación con plomo, ya que el material de las postas es disuelto en un medio ácido, y así es absorbido por los vegetales, lo que conduce a un proceso de consumo de plomo que es tóxico al organismo y entra fácilmente a la cadena alimenticia terrestre. Con esto se demostró que la bioacumulación de tóxicos que existen en ecosistemas terrestres afectan en forma considerable a mamíferos pequeños produciendo una reducción en el peso, crecimiento y también alteración en la relación peso órgano/ peso corporal (Wei-chun-ma, 1989).

Datos en la literatura demostraron que los animales jóvenes (perros) fueron más sensibles a la exposición al plomo al habitar en lugares de producción y desechos de baterías, aceite de cigueñales, grasa, cartón enyesado, pared seca, tablarroca y edificios viejos con pintura de plomo. Los signos agudos son trastornos gastrointestinales, como diarrea y ocasionalmente estreñimiento, cólicos, signos nerviosos como demencia, ceguera y ataques. Esto último debido a que el plomo altera el metabolismo cerebral y provoca edema, cambios hipóxicos y si no se atiende, necrosis cerebrocortical (Fenner, 1989).

La presencia de signos por intoxicación de plomo en las especies domésticas como son ganado vacuno, ovejas y caballos es debido a la ingestión de plantas que crecen en suelos contaminados por lluvia atmosférica que arrastra los contaminantes emitidos por operaciones en fundiciones y minas (Manual Merck, 1981).

En algunos casos puede no presentarse una forma encefalítica y pasar inadvertida como un síndrome de anorexia, debilidad, cólicos leves y vómitos ocasionales (Kjirh, 1985).

En el caso del hombre los síntomas son generales e inespecíficos, tales como decaimiento, fátiga, dolores articulares, tos, impotencia sexual, palidez y temblores. Aunque existe uno muy importante y es de los primeros en aparecer, la alteración de la síntesis del hemo, esto ocurre con mayor frecuencia en hombres y niños (Goyer, 1993).

*La interferencia por el plomo se hace en algunas de las etapas enzimáticas de la biosíntesis del hemo, en la utilización del hierro y en la síntesis de la globina en los eritrocitos. La inhibición de la enzima deshidratasa del ácido delta aminolevulínico (*ALA - D*) y de la hemosintetasa, así como la acumulación en el organismo de los sustratos de estas enzimas son parámetros determinantes de la toxicidad por plomo. Otros mecanismos, de las interferencias, son la alteración (inhibición y estimulación) de la enzima sintetasa del ácido delta aminolevulínico (*ALA - S*) y la inhibición de las enzimas de la transformación del coproporfirinógeno III en protoporfirina IX. Estas interferencias tienen lugar en la médula ósea, en donde se observa una alteración en la producción de la hemoglobina y una estimulación en la eritropoyesis (Correa, 1989).*

Estudios realizados en niños que viven en áreas cercanas a industrias que contaminan con metales, han mostrado que estos presentan alteraciones en el comportamiento conductual, el cual se manifiesta por desórdenes en la atención, que se caracteriza por un pobre desarrollo en el salón de clases, incremento en la agresividad, irritabilidad e hiperkinesis, también alteraciones del desarrollo y mantenimiento de los ritmos cardíacos (Burnight, 1989).

Los niños también han desarrollado anemia, debido a que en la sangre se encuentran los precursores del grupo hemo a concentraciones anormales y clínicamente se manifiesta por una palidez acentuada. El hemograma revela una anemia hipocromica, normocitica o microcitica. Otro de los efectos cardiovasculares es la elevación de la presión sanguínea, el mecanismo por el cual ocurre esto no es bien conocido (Goyer, 1993).

Uno de los tejidos que concentra más plomo por unidad de peso es el cabello, más que cualquier otro tejido o fluido orgánico (incluyendo hueso, la sangre y la orina) y es que las células de la matriz del cabello tienen una alta actividad metabólica que concentran por lo menos 20 minerales, entre ellos el plomo, que por ser un metal pesado se liga firmemente a los grupos -SH del cabello formando complejos insolubles en agua, alcohol, ácidos, jabón y detergentes (García de Alba y col., 1983).

El efecto metabólico que ejerce el plomo sobre el hueso es importante debido a que es el tejido donde más se deposita el plomo de carga corporal, el cual puede ser movilizado durante ciertas condiciones fisiológicas y patológicas tales como la edad, estado endocrino, osteoporosis, enfermedad renal y en particular durante la gestación y lactación. El posible mecanismo por el cual el plomo puede alterar directa o indirectamente varios aspectos de la función celular ósea, es cambiando los niveles circulantes de 1-25-Dihidroxitivitamina D₃, otro es que afecta la habilidad de las células óseas para responder a la regulación hormonal. Una proteína unida al calcio (osteocalcina), sintetizada por los osteoblastos es inhibida a bajos niveles de exposición al plomo dañando la nueva formación ósea, así como la unión funcional de osteoblastos y osteoclastos. Altera la síntesis de componentes de la matriz ósea tales como el colágeno o glicoproteínas óseas (Goyer, 1993).

Los efectos tóxicos del plomo en riñón parecen ser localizados primariamente en el túbulo proximal en donde es captado por las células del mismo, caracterizado por el desarrollo de cuerpos de inclusión intranucleares. Dentro del túbulo proximal el sistema de organelos que han sido reconocidos por su alta sensibilidad al plomo son las mitocondrias, estas presentan alteraciones en la estructura morfológica y funcional disminuyendo la función respiratoria que esta vinculada para disminuir la capacidad de transformación morfológica (Fowler, 1992).

CADMIO

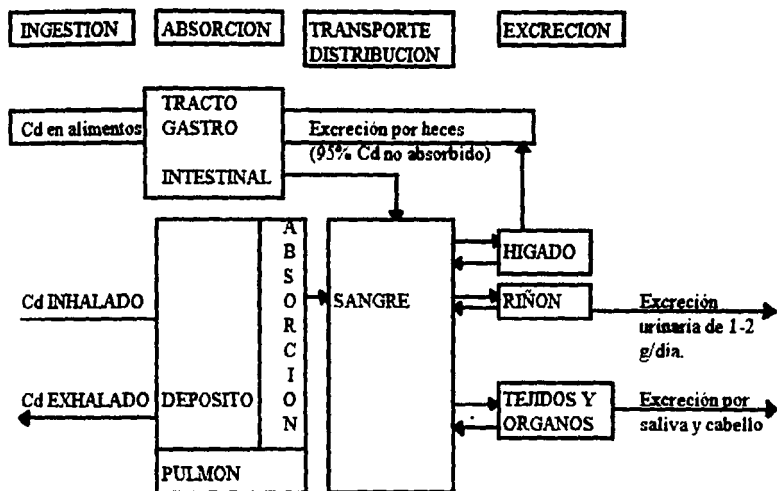
Otro de los contaminantes del medio ambiente más común clasificado dentro de los metales pesados es el cadmio, representando también un problema ecológico. Se obtiene como subproducto del tratamiento metalúrgico del zinc y del plomo (Ramírez, 1986).

Este es ampliamente utilizado en la producción de pigmentos como sulfuro de cadmio, en la elaboración de baterías níquel-cadmio, como estabilizador en la industria del plástico, como complemento en fertilizantes y en múltiples aleaciones. Además, a causa de su alta sección transversal para neutrones las barras de control en los reactores nucleares se hacen de cadmio (Merck, 1983).

El cadmio penetra al organismo por las vías oral y respiratoria; por inhalación causa enfisema y reducción de la función pulmonar en ratas macho, los jóvenes resultan más susceptibles a tal exposición. También se deposita en páncreas, glándulas salivales, músculo, testículos y cabello (Figura 2). Después de la absorción es transportado por la sangre a varios compartimentos del cuerpo y se acumula principalmente en riñón e hígado.

FIGURA 2

METABOLISMO DEL CADMIO



(CAVITA, 1985)

Debido a que el hígado es el principal órgano donde se metabolizan los xenobióticos, así como la importancia del riñón en los procesos de detoxificación de los mismos, es que éstos dos órganos están más expuestos a altas concentraciones de toxinas que otros órganos, así niveles no tóxicos en el plasma pueden alcanzar concentraciones nocivas en los riñones e hígado (Cavita y col., 1989).

Al igual que el plomo la respuesta tóxica por la exposición al cadmio se ve afectada por ciertos factores como son aspectos nutricionales, la edad y en el caso del humano la adicción al tabaco. Se ha reportado que el cadmio provoca disturbios sobre las funciones respiratorias y daño en las membranas celulares, debido a que puede formar complejos covalentes o iónicos con átomos donadores de electrones que forman parte de compuestos tales como proteínas, fosfolípidos y ácidos nucleicos. Siendo además un importante inductor de la metalotioneína que participa en el metabolismo del zinc y en el proceso de detoxificación del organismo (Kudo, 1990).

El mecanismo de intoxicación por cadmio en mamíferos es complejo y todavía no está bien definido, se cree que cambios en la permeabilidad de la membrana permiten el transporte anormal de metabolitos y minerales, efectos antimetabólicos, degradación de energía metabólica celular y la unión a componentes respiratorios celulares son considerados como mecanismos de toxicidad, parece que un mecanismo probable de intoxicación por cadmio en mamíferos es la acción primaria sobre el tejido endotelial. El cadmio tiene una alta afinidad hacia la hemoglobina y metalotioneína, una proteína presente en riñones e hígado de mamíferos. El cadmio se une a los nucleótidos in vitro y presumiblemente puede unirse a los ácidos nucleicos, este forma quelatos estables, el cadmio no puede ser removido de tejidos con agentes quelantes, siendo esto cuantificable. La absorción gastrointestinal en mamíferos, del cadmio es baja, 2 % en ratas y cabras, 5 % en cerdos y corderos, 16 % en vacas. (W.H.O., 1979; Galvao y Corey, 1987).

La absorción de los iones de cadmio de los sitios de inyección parenteral hacia la sangre es rápida y completa. En la sangre el cadmio penetra a eritrocitos y se une a proteínas séricas especialmente alfa globulinas y es rápidamente distribuido a otros tejidos. Cuando la absorción es desde los pulmones seguida a la inhalación de nebulizaciones de cadmio o aerosoles, es rápida y completa, únicamente las sales insolubles tales como sulfuro de cadmio (CdS) permanecen en el pulmón sin absorberse, esto causa inflamación local y ulceración (Curtis, 1991).

La retención de cadmio se da por acumulación en el hígado, los riñones, sistema reproductor y pulmones, otros tejidos que lo acumulan sólo bajo ciertas circunstancias son el páncreas, esófago y omento (Galvao y Corey, 1987).

El cadmio atraviesa la barrera placentaria en ratas y hamsters, y esto se ha demostrado al encontrarse cantidades detectables en el hígado, cerebro y tracto digestivo de los recién nacidos. Esto también se ha reportado con el plomo en la ciudad de México se ha encontrado plomo en sangre de madres con 36 semanas de gestación y se ha observado efecto tóxico, al nacimiento se han detectado concentraciones de plomo en el cordón umbilical, este plomo sanguíneo tiene efecto sobre el desarrollo neurofuncional en los primeros 30 días de vida (Goyer, 1993).

Una vez que el cadmio provoca toxicidad en el hombre y animales presenta una variedad de efectos tóxicos que se relacionan con la dosis. Los síntomas de una intoxicación por vía oral son salivación excesiva, vómito persistente, dolor abdominal, diarrea, vértigo, pérdida del conocimiento.

A la necropsia se observaron severa gastroenteritis ulcerativa congestión y vacuolización citoplásmica a todo lo largo del tracto gastrointestinal hemorragias subdurales, destrucción de microvellosidades del tracto duodenal. A nivel hepático los signos pueden manifestarse como coléctasis y alteraciones en la actividad enzimática, originando un incremento en la actividad de las enzimas plasmáticas, fosfatasa alcalina lactato deshidrogenasa aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (Khandelwal y col, 1991).

El cadmio en hígado se une a macromoléculas dentro de los compartimentos intracelulares y se ha aislado metalotioneina de hígado de rata conteniendo un 4.2 % de cadmio.

El efecto nefrotóxico del cadmio es que inhibe la capacidad de concentración urinaria, provoca alteraciones en el balance hídrico; inhibe la secreción de aniones orgánicos, lo que aumenta la permanencia en el organismo de los fármacos y toxinas con características de ácidos débiles (Carita y col, 1987).

Los principales síntomas seguidos a la inhalación son jadeo, tos, enfisema pulmonar, bronquitis y daño en los nervios olfatorios. A dosis subletales induce hipoplasia pulmonar, inhibición de producción de macrófagos pulmonares y membrana celular, también produce distensión de las paredes de los alvéolos pulmonares (Curtis, 1991).

También se ha reportado que el cadmio bloquea la síntesis renal de 1 - 25 dihidroxicolecalciferol, la forma activa metabólica de la vitamina D; esto puede ser indirectamente responsable de anomalías esqueléticas (Nogawa y col., 1990).

La retención del cadmio causa daño al tejido gonadal en animales experimentales y esterilidad en ambos sexos, atrofia testicular, anulación de la espermatogénesis, cambios vasculares en el ovario. Los efectos producidos en hembras gestantes son destrucción placentaria, muerte fetal y severas malformaciones congénitas a altas concentraciones. La producción láctea es drásticamente disminuida en vacas lecheras alimentadas con 3 g de cadmio como cloruro de cadmio diariamente, entonces se acumula en las glándulas mamarias.

Las ratas toleran 10 ppm de cadmio y no muestran síntomas, sin embargo su longevidad es reducida. Un experimento realizado con corderos que fueron alimentados con 60 ppm de cadmio en forma de cloruro de cadmio ($CdCl_2$) presentaron retardo en el crecimiento; cerdos alimentados con 1350 ppm de cadmio mostraron, una completa alteración del crecimiento y la administración a vacas de 2560 ppm de cadmio produjo alta mortalidad. El cadmio provoca anemia en pollos debido a una absorción intestinal deficiente del hierro, interfiere con el metabolismo del cobre por reducir la absorción y por incrementar su excreción urinaria de este. La retención de dosis inhaladas de sales de cadmio varían según la especie, se ha reportado que es de 10 a 20 % en ratones y alrededor del 40 % en perros (Galvao y Corey, 1989).

El cadmio puede causar efectos parecidos a los producidos por ausencia o falta de zinc, como pérdida del apetito, defectos de la piel (hiperqueratosis), pérdida del pelo y empeoramiento de heridas ya sanadas, estimulación de lipogénesis en cerebro de rata (Kudo, 1990).

La excreción del cadmio en mamíferos es lenta y se lleva a cabo principalmente en las heces, sin embargo, la excreción en la orina puede ser apreciable (Curtis, 1991).

En una intoxicación crónica, hay retardo en el crecimiento, la función renal y la reproductora son anormales, se presenta hipertensión, tumores y efectos teratogénicos. Esto está influenciado por el tamaño de las partículas y el tiempo de exposición. También el cadmio puede causar disminución en el metabolismo mineral y de carbohidratos, de las funciones renales, hepáticas y testicular, distorsión de la integridad del sistema nervioso central (Galvao y Corey, 1987).

En algunos lugares del mundo las sales del cadmio son utilizadas como antihelmínticos, ascaricidas, nematocidas y antisépticos en Medicina Veterinaria, pero estos usos son obsoletos, el sulfito de cadmio es utilizado en el tratamiento de dermatitis seborreica (W.H.O., 1979).

Debido a que provoca anulación completa de la espermatogénesis, fue utilizado y administrado por vía intravenosa como uso en la práctica de la zootecnia animal para producir una castración química. Se han aislado proteínas similares a la metalotioneína de las glándulas mamarias, éstas se encuentran unidas al cadmio (Cd - Bp), también se han encontrado en el citoplasma hepático y renal, estas proteínas difieren de la metalotioneína en el peso molecular. La síntesis de Cd - Bp es inducida por los incrementos en la carga corporal del cadmio (Fowler, 1992).

El cadmio inhibe la ATPasa de la miosina. En ratones tratados con cadmio en la dieta se incrementaron los niveles de deshidrogenasa málica y de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el tejido hepático y cardíaco, el Ca^{2+} a una dosis de 0.5 mg/ml de sangre in vitro causa citofagia o fagocitosis de los eritrocitos y trombocitos por los leucocitos y alteraciones en la consistencia celular, especialmente alteraciones cardioplasmáticas de elementos absorbidos en dosis masivas de cadmio (Fowler, 1992).

El cloruro de cadmio incrementa enzimas sintetizadoras de AMPcíclico significativamente en el tejido hepático de ratas; cambios en los niveles de AMPc pueden afectar el metabolismo de los carbohidratos en varios tejidos que son blancos de la intoxicación por cadmio (Khandelwal, 1991).

El daño renal es el clásico síndrome de intoxicación por cadmio en humanos. Alta incidencia de proteinuria, la presencia de proteínas séricas de bajo peso molecular en la orina y depósitos amiloides en los riñones son los síntomas clínicos. El daño de los túbulos renales se manifiesta como una absorción de proteínas ineficiente desde el filtrado glomerular.

La presencia de ligeras cadenas de inmunoglobulinas en la orina durante la intoxicación por cadmio es atribuida a la inhibición por cadmio de las peptidasas presentes en los riñones y responsables para el normal rompimiento de estas inmunoglobulinas (W.H.O., 1979).

SELENIO

Por otro lado el selenio se encuentra en varias formas alotrópicas sobre la tierra, de las cuales se han reconocido seis; se le reconoce una estructura amorfa o cristalina. Su color es casi rojo en forma de polvo y negro en forma vítrea. Tiene una acción fotoconductiva causando una disminución de la resistencia eléctrica con un incremento en la iluminación por lo que se utiliza para la producción de fotoceldas, celdas solares y rollos fotográficos, otra de sus funciones es semiconductor y con esta propiedad se utiliza en la electrónica. También se usa en la serigrafía, en la industria del vidrio y en cosmetología para dar color al barniz (Weast, 1981).

El selenio elemental es prácticamente no tóxico y es considerado un elemento traza; sin embargo el selenito de hidrógeno a una concentración de 1.5 ppm es tóxico para el hombre. Vegetales que crecen en suelos que tienen un alto contenido de selenio, concentran este elemento y pueden causar toxicidad cuando se emplea para alimentar ganado. El selenio es considerado como un elemento esencial en cantidades trazas en la dieta animal, en niveles alrededor de 0.1 ppm (Merck & Co., 1983). Esto es apoyado por los efectos benéficos nutricionales que se han observado en diferentes especies, y los signos específicos de deficiencia de selenio observados aún con ingestión adecuada de vitamina E. Los sitios potenciales de absorción del selenio son el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y la piel. En la mayoría de los animales estudiados, se absorbe más del 95 % del selenio administrado por vía oral. Los alimentos constituyen la principal ruta de exposición al selenio para la población en general. Algunos ejemplos de las concentraciones encontradas en algunos alimentos son: 0.4 - 1.5 mg/kg en hígado, riñón y mariscos; 0.1 - 0.4 mg/kg en carne; < 0.1 - 0.8 mg/kg en cereales; < 0.1 mg/kg en la mayoría de las frutas y vegetales. La leche humana contiene entre 0.013 - 0.018 mg/l.

Se han identificado varias selenoenzimas, o sea enzimas que requieren selenio para su actividad. Entre ellas se incluyen la glutatión peroxidasa de los animales superiores y bacterias, así como la formiato deshidrogenasa de las bacterias (Bhagavan, 1983).

Estudios realizados mostraron que ratas tratadas simultáneamente con plomo y selenio tenían un nivel de crecimiento y consumo alimenticio casi normal. También observaron que la actividad enzimática de la hidrataza ácido delta aminolevulínica (ALA-D) en sangre completa, hígado, riñón y la actividad en el hígado de la enzima P-450 era normal (Rastogi y col, 1976).

Con respecto al cadmio informaron que el metal produjo daño testicular y que a dosis crónicas de selenio de 5, 10 y 15 ppm administrado en el agua de bebida por un periodo de ocho semanas, podían proteger el daño testicular. Concluyendo que el papel protector del selenio parece ser igual para cubrir una intoxicación con otros metales pesados como plata, metilmercurio y plomo (Kar y col, 1960).

El selenio puede prevenir reducciones inducidas del cadmio en el metabolismo de drogas hepáticas y la actividad de la glutatión peroxidasa y también por la actividad reducida de enzimas gluconeogénicas resultantes del tratamiento con cadmio (Wahiba y col, 1993).

El selenio es utilizado en Medicina Veterinaria para la prevención de una enfermedad degenerativa de los músculos en borregos (Merck, 1983). Estos elementos alcanzan concentraciones altas por hígado y riñones, además de que éstos últimos son una de sus vías de eliminación, también se ha mencionado que la síntesis del grupo hemo se ve importantemente afectada.

FUNCION RENAL

Anatómicamente el sistema urinario está integrado por los siguientes órganos: los riñones, uréteres, vejiga y uretra. Los riñones que forman la orina, tienen una apariencia externa propia de cada especie animal.

Básicamente las dos funciones principales del riñón consisten en excretar los productos de desecho del metabolismo (urea o ácido úrico, creatinina, amoníaco y los iones de hidrógeno), y regular los constituyentes necesarios y deseables (agua, glucosa, aminoácidos y "cationes fijos") mediante la reabsorción selectiva con objeto de mantener los líquidos tisulares y el equilibrio electrolítico del cuerpo.

La primera función es competencia de los glomérulos y se realiza por simple filtración del plasma; el filtrado, cuyo volumen varía de acuerdo con los glomérulos que funcionan, la presión osmótica del plasma y la presión hidrostática en los capilares renales, normalmente no contiene o contiene pequeñas cantidades de proteínas. La acción selectiva realizada por los túbulos asegura la retención de aquellas sustancias que son necesarias para el metabolismo y la excreción de los productos de desecho. Cuando los riñones están funcionando normalmente hay una amplia variación en el volumen de la orina excretada y en la concentración de solutos urinarios. La reabsorción de agua desde el filtrado glomerular por el tubo contorneado proximal se lleva a cabo por medio del fenómeno físico de la ósmosis, y puede reducir el volumen hasta un 20 %.

Otras hormonas adicionales, de importancia en el control de la función renal, son las secreciones de esteroides de la corteza adrenal y la hormona de la glándula paratiroidea. El propio riñón secreta dos importantes sustancias endócrinas: la eritropoyetina, que contribuye a la regulación de la hematopoyesis, y la renina, que regula la secreción de la aldosterona por la corteza adrenal (Kelly, 1980).

ELEMENTOS SANGUINEOS

La sangre está constituida por un medio líquido en el que están suspendidos los elementos celulares precedentes de los tejidos hematopoyéticos, que circulan por todo el cuerpo a través del sistema vascular sanguíneo, todo ello impulsado por el corazón. Las células de la sangre se forman en los órganos hematopoyéticos que comprenden la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido reticuloendotelial. Sus principales funciones son aportar a las células tisulares oxígeno, nutrientes esenciales, enzimas, hormonas, agua, electrolitos y sistemas de amortiguamiento, también retirar los productos metabólicos de desecho como primer paso para su eliminación del cuerpo. La eritropoyesis que es la formación de los eritrocitos o glóbulos rojos está sujeta a un control de refección, ya que es inhibida por el alza del nivel de eritrocitos circulantes a valores supernormales y estimulada por la anemia. La eritropoyesis está controlada por una hormona glucoproteica llamada eritropoyetina que es secretada por los riñones. Los eritrocitos transportan a la hemoglobina en la circulación. Son discos bicóncavos elaborados en la médula ósea.

En los mamíferos pierden sus núcleos antes de pasar a la circulación. En el hombre sobreviven en ella 120 días en promedio. El pigmento rojo de los eritrocitos que transporta al oxígeno en los vertebrados es la hemoglobina, que es una molécula globular constituida por cuatro subunidades. Cada subunidad contiene una mitad hemo conjugada a un polipéptido. El hemo es un derivado porfirínico que contiene hierro. Los polipéptidos son referidos colectivamente como la porción globina de la molécula de hemoglobina. Los dos tipos de polipéptidos son llamados cadenas α y β , conteniendo 141 y 146 residuos de aminoácidos respectivamente (Ganong, 1992).

Cualquier proceso o sustancia que altere la síntesis o degradación de la hemoglobina, modificarán importantemente la función de ésta, con las consecuencias previstas.

OBJETIVO:

Estudiar el efecto tóxico del plomo y cadmio; así como el probable efecto protector del selenio en la intoxicación subaguda con estos elementos en la rata adulta y recién destetada.

Objetivos específicos

- 1.- Determinar el efecto tóxico del plomo a 10 ppm y cadmio a 5ppm sobre la función renal en la rata adulta y recién destetada.*
- 2.- Evaluar el efecto hematotóxico del plomo y cadmio.*
- 3.- Determinar si el selenio a 0.5 ppm administrado simultáneamente con plomo o cadmio protege de los efectos nefrotóxicos y hematotóxicos de éstos en la rata adulta y recién destetada.*
- 4.- Observar si hay alguna alteración en el consumo de alimento y agua o en el incremento de peso corporal.*

MATERIA Y METODOS.

Se trabajó con 75 ratas Wistar hembra recién destetadas (21 días de edad) que permanecieron durante 5 días en un periodo previo de adaptación al bioterio, se dispusieron al azar en tres lotes de 5 ratas por cada tratamiento y 100 ratas adultas (200 ± 20 g de peso corporal), las que fueron divididas aleatoriamente en 4 lotes de 5 ratas por cada grupo.

Estos animales fueron tratados durante 21 días produciendo una intoxicación aguda. La vía de administración fue oral, utilizando jeringas insulínicas y cánulas especiales.

Se formaron cinco grupos:

- a) Grupo testigo, al cual se le administró sólo el vehículo siendo agua desionizada.
- b) Grupo tratado con Plomo, a una dosis de 10 mg/kg de plomo como acetato de plomo [$Pb(CH_3COO)_2$].
- c) Grupo tratado con cadmio, a una dosis de 5 mg/kg de cadmio como cloruro de cadmio ($CdCl_2$) en solución acuosa.

d) Grupo tratado con plomo y selenio simultáneamente, a una dosis de 10 y 0.5 mg/kg respectivamente; el selenio como selenito de sodio (Na_2SeC_3) en solución acuosa y administrado de 30 a 60 minutos después del plomo.

e) Grupo tratado con cadmio y selenio simultáneamente, a una dosis de 5 y 0.5 mg/kg respectivamente; el selenio como selenito de sodio (Na_2SeC_3) en solución acuosa y administrado de 30 a 60 minutos después del cadmio.

Se registro diariamente el consumo de agua y de alimento, así como el peso corporal

OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE ORINA Y SUERO

Al término del tratamiento, los animales fueron sometidos a un periodo de 18 a 24 horas sin ingesta de agua, antes y después del cual, cada rata fue mantenida en una jaula metabólica (4 a 6 horas) para coleccionar muestras de orina en ambas condiciones.

Posteriormente, fueron anestesiadas con éter etílico y sacrificadas por decapitación, coleccionando muestras de sangre en tubos de ensayo y luego se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm para lograr la separación del suero (Centrifuga Solvat).

EVALUACION DEL EFECTO HEMATOTOXICO DEL PLOMO, CADMIO Y SU ADMINISTRACION SIMULTANEA CON SELENIO.

Determinación del hematocrito y hemoglobina.

Durante la decapitación de los animales, se tomaron muestras de sangre en capilares heparinizados, que posteriormente se centrifugaron durante 10 minutos para separar el plasma y medir el hematocrito (%) (Microhematocrit DAMON / IEC).

Para la determinación de la hemoglobina se utilizó el método basado en que los derivados de la hemoglobina contenidos en la sangre (excepto la verdiglobina) por medio de cianuro de potasio se transforman cuantitativamente en cianuro de hemoglobina (denominada anteriormente como cianometahemoglobina). La sustancia colorida formada es muy estable y se cuantifica en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 546 nm (Kampen E. y Zijlstra W. 1961).

EVALUACION DEL EFECTO DEL PLOMO , CADMIO Y SU ADMINISTRACION SIMULTANEA CON SELENIO SOBRE LA FUNCION RENAL

Determinación de las concentraciones de glucosa y proteínas en orina.

La cuantificación de glucosa y proteínas se realizó en las muestras de orina colectadas en condiciones de deshidratación, de ratas adultas y recién destetadas testigo y tratadas.

La concentración de glucosa se determinó, empleando el método de GOD-POD en el cual la glucosa oxidasa (GOD), oxida la glucosa a ácido glucurónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona con la 4 aminoantipiridina y el ácido 4 hidroxibenzoico por una reacción peroxidasa 0.1 mol/L de amortiguador de fosfatos; 0.1 mol/L de amortiguador tris, pH 8; 6 kU/L de GOD; 38 kU/L de POD; 0.25 mmol/L de 4 aminoantipirina (4-aminofenazona); el producto oxidado da una coloración, misma que se leyó al espectrofotómetro a 546 nm (William y Lott., 1990).

La cuantificación de proteínas se realizó empleando el método de Bradford, donde la fijación del colorante azul brillante de Coomassie a la proteína provoca un desplazamiento del grado de absorción desde 465 a 595 nm. El grado de reacción se mide por el aumento de absorbancia a 595 nm (Koller, 1990).

Para evaluar la capacidad de concentración urinaria se midieron las osmolalidad urinaria (U) en condiciones sin ingesta de agua y en suero (P) se utilizó un (osmómetro de presión de vapor). Con los datos anteriores se calculó la relación osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática (U/P).

EVALUACION DEL EFECTO DE LA ADMINISTRACION SIMULTANEA DE PB-SE Y CD-SE SOBRE EL PESO CORPORAL Y EL CONSUMO DE AGUA Y ALIMENTO

A partir del primer día de tratamiento se registró el peso corporal, el consumo de agua y de alimento diario durante 21 días.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la evaluación de los resultados se utilizó un análisis de varianza bifactorial, se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS

EFEECTO DEL Cd Y Cd-Se SIMULTANEAMENTE, SOBRE EL HEMATOCRITO Y LA HEMOGLOBINA

En la concentración de hemoglobina, se observó una disminución en el grupo de ratas recién destetadas con cadmio; cuando se administró conjuntamente Cd-Se, la concentración se igualó a la del valor del grupo testigo. En las ratas adultas la concentración de hemoglobina mostró una tendencia a disminuir en presencia de los dos elementos, los efectos más evidentes de cadmio y plomo sobre el hematocrito y la concentración de hemoglobina se muestran en las gráficas 1 y 2 . .

EFEECTO DEL Pb Y Pb-Se SIMULTANEAMENTE, SOBRE EL HEMATOCRITO Y LA CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA

En las ratas adultas y recién destetadas el hematocrito no se modificó en ninguno de los grupos tratados con respecto a los grupos testigo.

En el cuadro 1, se presentan los valores obtenidos para la concentración de hemoglobina y hematocrito y se representa en la gráfica 3.

El hematocrito disminuyó ligeramente en las ratas recién destetadas y adultas tratadas con cadmio, siendo más acentuado el efecto en las ratas recién destetadas (cuadro 2).

EFEECTO DEL Pb Y Pb-Se ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE SOBRE LA FUNCIÓN RENAL.

La excreción urinaria de glucosa se incrementó significativamente en el grupo de recién destetadas tratados con Pb. ($p < 0.05$) (Cuadro 3, gráfica 4) y en las adultas la presencia de selenio no modificó este efecto. El Pb y Se juntos no modificaron la excreción urinaria de proteínas en ninguno de los grupos experimentales, a las edades estudiadas (Cuadro 3).

EFEECTO DEL Cd Y Cd-Se SOBRE LA EXCRECIÓN URINARIA DE GLUCOSA Y PROTEÍNAS

La excreción urinaria de glucosa se incrementó en el grupo de 21 días de edad tratado con Cd, cuando se administró Cd-Se conjuntamente su concentración disminuyó a los valores del grupo testigo.

Sin embargo en el mismo grupo y a la misma edad, la excreción urinaria de proteínas también se incrementó en el grupo tratado con Cd, aunque el grupo con Cd-Se administrado simultáneamente, no disminuyó al valor del grupo testigo (Cuadro 4, gráfica 5). En las ratas adultas el cadmio aumentó la excreción de glucosa y el tratado con selenio no modificó este efecto. Cuando se determinó la concentración urinaria de proteínas el cadmio la incrementó, en tanto que la presencia del selenio no permite que se eleve al valor del grupo testigo (Cuadro 4).

DETERMINACION DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRACION URINARIA

Efecto del Pb y Pb-Se sobre la capacidad de concentración urinaria.

En el grupo tratado con Pb y a la edad de 21 días la osmolalidad urinaria y la relación U/P, después de un periodo sin ingesta de agua no presentaron cambios significativos.

En el grupo de adultas los grupos tratados con plomo y selenio mostraron una tendencia a disminuir en presencia de los dos elementos.

En la osmolalidad plasmática en ambos grupos de edades hubo una disminución en presencia de selenio, con respecto a los valores de los grupos testigo y con un valor de $p < 0.05$ (Cuadro 5).

**EFEECTO DEL Cd Y Cd-Se SIMULTANEAMENTE SOBRE LA
CAPACIDAD DE CONCENTRACION URINARIA**
*Osmolalidad urinaria y Relación U/P en las ratas recién destetadas y
tratadas con Cd.*

En los grupos de ratas recién destetadas tratadas con Cd, la osmolalidad urinaria, la relación U/P después de un periodo sin ingesta de agua y la osmolalidad plasmática no mostraron cambios significativos (Cuadro 6). Lo mismo se observó en animales adultos.

**EFEECTO DEL Pb y Pb-Se SOBRE EL PESO CORPORAL EN LA
RATA RECIEN DESTETADA**

No se observaron diferencias entre los grupos tratados con Pb y los dos elementos en forma simultánea, con respecto a los testigo en las ratas de 21 días de edad.

**EFEECTO DEL Pb Y Pb-Se SOBRE EL PESO CORPORAL EN LA
RATA ADULTA**

Se observó comportamiento similar en la ganancia de peso corporal entre el grupo testigo y el tratado con Pb, el grupo tratado con Pb y Se, mostró una tendencia a disminuir el incremento de peso en relación a los otros grupos.

EFEECTO DEL Cd Y Cd-Se SOBRE EL PESO CORPORAL EN LA RATA RECIÉN DESTETADA

Los grupos tratados con Cd y Cd-Se no presentaron diferencia en cuanto al peso corporal, pero el grupo testigo se mostró alejado de estos, en las ratas jóvenes con un valor de $p < 0.05$ (Gráfica 6).

EFEECTO DEL Cd Y Cd-Se SOBRE EL PESO CORPORAL EN LA RATA ADULTA

Se observó un comportamiento similar a lo sucedido en las ratas recién destetadas, siendo el grupo tratado con Cd-Se el que menor peso corporal obtuvo (Gráfica 7).

EFEECTO DEL Pb Y Se SOBRE LA INGESTA DE AGUA EN LA RATA RECIÉN DESTETADA

Estos grupos muestran un comportamiento similar tanto en el testigo como en los tratados con Pb y Pb-Se con respecto a la ingestión de agua, llegando a ingerir hasta 50 ml en un día; ocurriendo lo mismo en el grupo de ratas adultas (Gráfica 8).

EFEECTO DEL Pb Y Se SOBRE LA INGESTA DE AGUA EN LA RATA ADULTA

Se observó una mayor ingestión de agua en el grupo tratado con plomo y el de los dos elementos una menor ingestión con respecto al grupo testigo (Gráfica 9).

EFEECTO DEL Cd Y Se SOBRE LA INGESTA DE AGUA EN LA RATA RECIEN DESENTADA

Los grupos tratados con Cd y Cd-Se no mostraron diferencias al inicio del tratamiento, el grupo tratado con Cd mostró una menor ingesta de agua a partir del sexto y décimo día y después aumenta en el doceavo día; el grupo tratado con Cd-Se a partir del día 12 presentó un elevado consumo de agua con respecto al testigo y el grupo tratado con Cd (Gráfica 10).

**EFEECTO DEL Cd Y Cd-Se SOBRE LA INGESTA DE AGUA EN
LA RATA ADULTA**

Se observa en los datos mostrados una gran dispersión siendo el grupo tratado con Cd-Se el que menor ingesta de agua tuvo a partir del inicio del tratamiento y es hasta el día 12 que tiende a incrementarse; el grupo testigo mostró una disminución del día 9 al 14 de tratamiento (Gráfica 11).

**EFEECTO DEL Pb Y Se SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO
EN LA RATA RECIENTE DESTETADA**

No se observaron diferencias entre los grupos tratados con plomo y los dos elementos administrados simultáneamente con respecto a los testigo a esta edad. No se grafica.

**EFEECTO DEL Pb Y Se SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO
EN LA RATA ADULTA**

Los grupos tratados con Pb y Pb-Se mostraron un menor consumo de alimento con respecto al grupo control al inicio del tratamiento y a partir del día 5 este se incrementó aun más que el del grupo testigo manteniéndose así hasta el final del tratamiento (Gráfica 12).

EFECTO DEL Cd Y Se SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO EN LA RATA RECIEN DESTETADA

Los grupos tratados con Cd y Cd-Se tuvieron un consumo de alimento similar desde el inicio del tratamiento hasta el día 8 donde el grupo de cadmio mostró una disminución severa y después el día 11 vuelve a aumentar, mientras el grupo de cadmio y selenio mostró una disminución entre el día 15 y 17 y después se incrementa aunque no igual que el grupo tratado con cadmio (Gráfica 13).

EFECTO DEL Cd Y Se SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO EN LA RATA ADULTA

Los grupos tratados con Cd y Cd-Se mostraron un comportamiento similar al inicio del tratamiento con respecto al grupo control a partir del día 7 de tratamiento el grupo tratado con cadmio mostró un menor consumo de alimento con respecto a los otros, pero se incrementó en el día 11 y vuelve a disminuir al día siguiente hasta el día 18 de tratamiento (Gráfica 14).

CUADRO 1
EFFECTO DEL PLOMO Y SELENIO SOBRE EL HEMATOCRITO Y
HEMOGLOBINA

RATAS JOVENES	TESTIGO	PLOMO	Pb-Se
Hematocrito (%)	53.9 ± 0.6 (6)	55.3 ± 1.1 (11)	54.8 ± 1.3 (8)
Hemoglobina (g/dl)	28.7 ± 2.6 (16)	29.4 ± 2.5 (15)	28.6 ± 2.5 (13)
RATAS ADULTAS			
Hematocrito (%)	52.9 ± 0.7 (19)	52.7 ± 1.0 (16)	53.0 ± 0.9 (17)
Hemoglobina (g/dl)	30.4 ± 1.9 (12)	28.3 ± 1.4 (12)	30.5 ± 1.7 (16)

CUADRO 2
EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE EL HEMATOCRITO Y
LA HEMOGLOBINA.

RATAS JOVENES	TESTIGO	CADMIO	Cd-Se
Hematocrito (%)	53.9 ± 0.6 (6)	49.1 ± 0.8 (5)	50.1 ± 0.8 (5)
Hemoglobina (g/dl)	28.7 ± 2.6 (15)	25.6 ± 1.2 (5)	28.5 ± 1.3 (5)
RATAS ADULTAS			
Hematocrito (%)	52.9 ± 0.7 (19)	52.6 ± 1.2 (12)	53.0 ± 0.8 (12)
Hemoglobina (g/dl)	30.4 ± 1.9 (12)	29.8 ± 1.9 (12)	28.1 ± 2.6 (12)

Los valores representan la media + el error estándar de la media.

() Número de datos.

CUADRO 3
EFFECTO DEL PLOMO Y SELENIO EN GLUCOSA Y PROTEINAS

RATAS JOVENES	TESTIGO	PLOMO	PLOMO-SELENIO
Glucosa (mg/dl)	9.1 + 1.2 (9)	14.8 + 1.1 (8)	14.3 + 1.6 (7)
Proteinas (mg/dl)	1.5 + 0.2 (10)	2.0 + 0.3 (11)	2.1 + 0.4 (6)
RATAS ADULTAS			
Glucosa (mg/dl)	17.5 + 2.0 (15)	19.4 + 2.0 (11)	19.2 + 3.4 (12)
Proteinas (mg/dl)	3.8 + 0.5 (12)	3.8 + 0.5 (14)	3.3 + 0.6 (10)

CUADRO 4
EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE GLUCOSA Y PROTEINAS.

RATAS JOVENES	TESTIGO	CADMIO	CADMIO-SELENIO
Glucosa (mg/dl)	9.1 + 1.2 (9)	11.2 + 1.8 (8)	9.5 + 1.9 (8)
Proteinas (mg/dl)	1.5 + 0.2 (10)	2.2 + 0.3 (11)	2.1 + 0.3 (8)
RATAS ADULTAS			
Glucosa (mg/dl)	17.5 + 2.0 (15)	19.6 + 2.7 (14)	19.0 + 2.2 (14)
Proteinas (mg/dl)	3.8 + 0.5 (12)	5.2 + 0.9 (10)	3.5 + 0.6 (11)

Los valores representan la media + el error estándar de la media.

() Número de datos.

CUADRO 5

EFECTO DE PLOMO Y SELENIO SOBRE LA CONCENTRACION URINARIA

RATAS JOVENES	TESTIGO	PLOMO	PLOMO-SELENIO
Osmolalidad urinaria (mOsm.Kg-1) Sin ingesta de agua	2586 + 122 (9)	2622 + 101 (9)	2580 + 194 (8)
Relación U/P	8.70 + 0.41 (9)	8.91 + 0.39 (8)	8.17 + 0.64 (6)
Osmolalidad plasmática (mOsm.Kg-1)	298.5 + 5.2 (10)	295.5 + 2.9 (9)	293.2 + 3.2 (5)
RATAS ADULTAS			
Osmolalidad urinaria (mOsm.Kg-1) Sin ingesta de agua	2718 + 178 (8)	2708 + 102 (8)	2539 + 119 (7)
Relación U/P	9.24 + 0.60 (8)	9.18 + 0.28 (8)	8.78 + 0.33 (7)
Osmolalidad plasmática (mOsm.Kg-1)	298.2 + 3.0 (15)	300.4 + 3.4 (15)	290.3 + 3.5 (14)

Los valores representan la media + el error estándar de la media.

() Número de datos

CUADRO 6

EFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE LA CONCENTRACION URINARIA

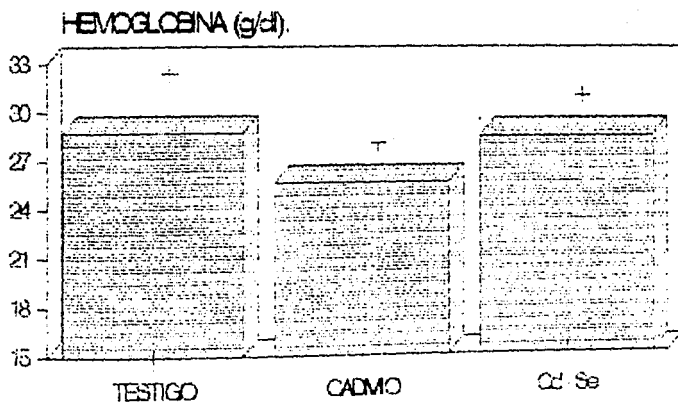
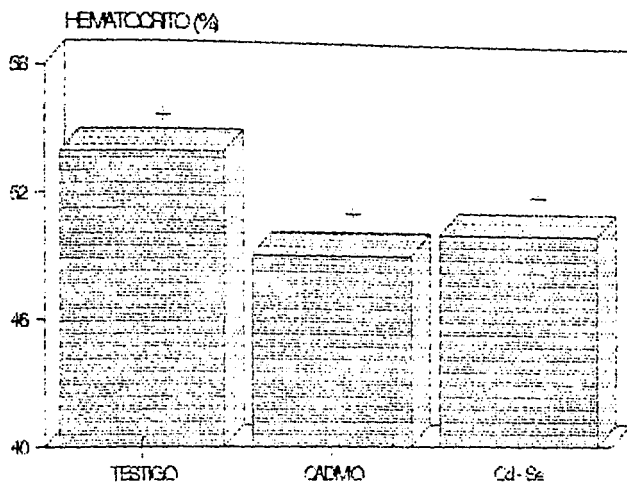
RATAS JOVENES	TESTIGO	CADMIO	CADMIO-SELENIO
Osmolalidad urinaria (mOsm.Kg-1) Sin ingesta de agua	2586 + 122 (9)	2407 + 160 (8)	2486 + 134 (9)
Relación U/P	8.70 + 0.41 (9)	7.91 + 0.67 (7)	8.43 + 0.48 (8)
Osmolalidad plasmática (mOsm.Kg-1)	298.5 + 5.2 (10)	300.0 + 4.7 (7)	302.0 + 2.9 (8)
RATAS ADULTAS			
Osmolalidad urinaria (mOsm.Kg-1) Sin ingesta de agua	2718 + 178 (8)	2345 + 131 (8)	2326 + 149 (8)
Relación U/P	9.24 + 0.60 (8)	8.14 + 0.42 (8)	8.01 + 0.53 (8)
Osmolalidad plasmática (mOsm.Kg-1)	298.2 + 3.0 (15)	290.1 + 4.3 (15)	289.7 + 3.5 (13)

Los valores representan la media + el error estándar de la media.

() Número de datos.

GRAFICA 1

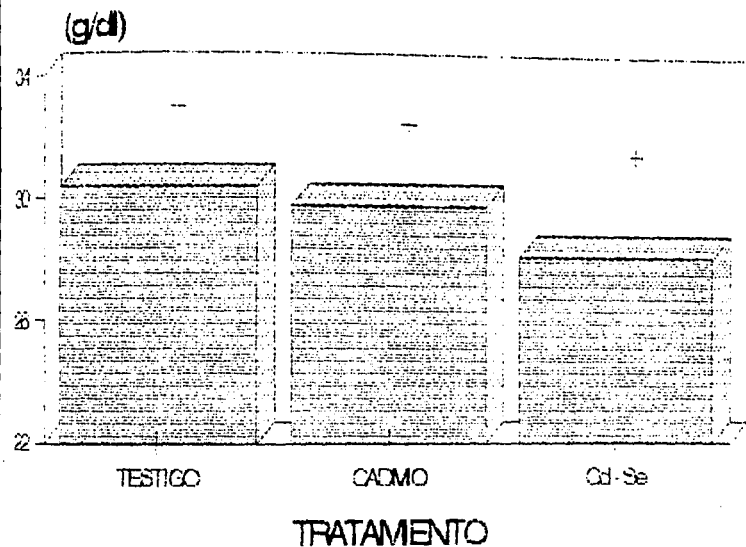
EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO EN RATAS JOVENES



TRATAMIENTO

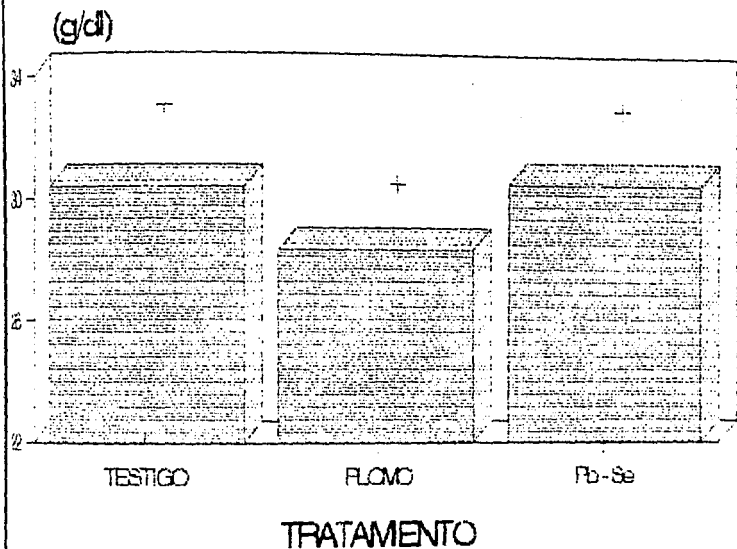
GRAFICA 2

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE HEMOGLOBINA EN LA RATA ADULTA



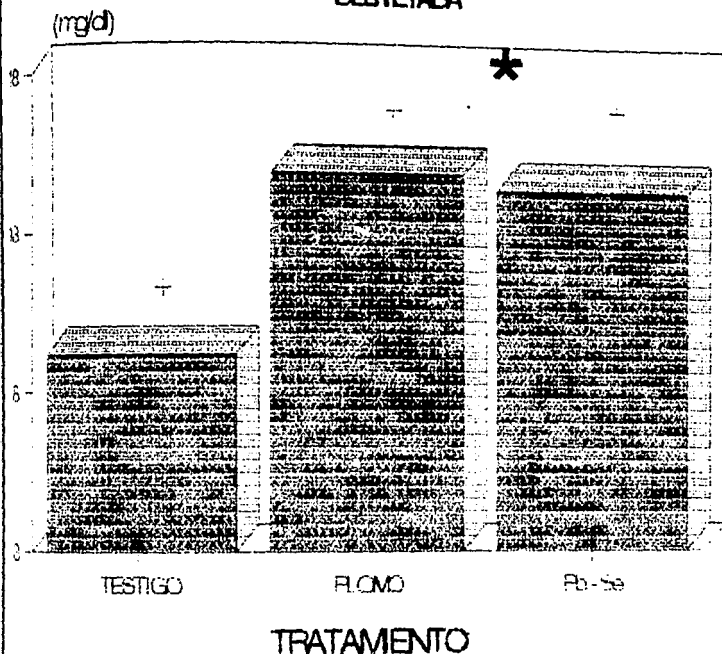
GRAFICA 3

EFFECTO DEL PLOMO Y SELENIO SOBRE LA HEMOGLOBINA
EN LA RATA ADULTA



GRAFICA 4

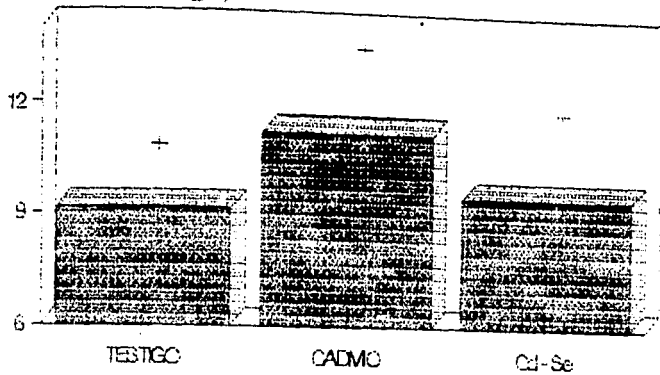
EFFECTO DEL PLOMO Y SELENIO SOBRE GLUCOSA EN LA RATA RECIENTE
DESTETADA



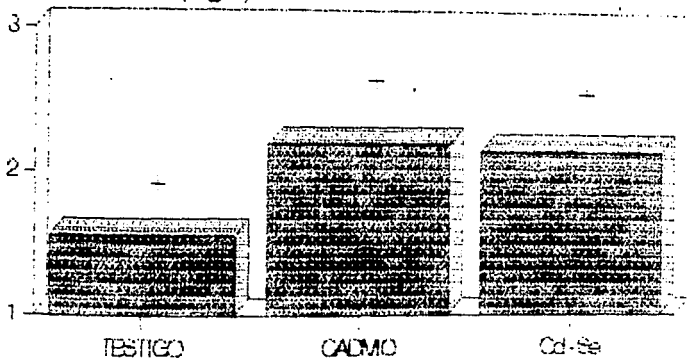
GRAFICA 5

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENO EN RATAS JOVENES

GLUCOSA (mg/d)



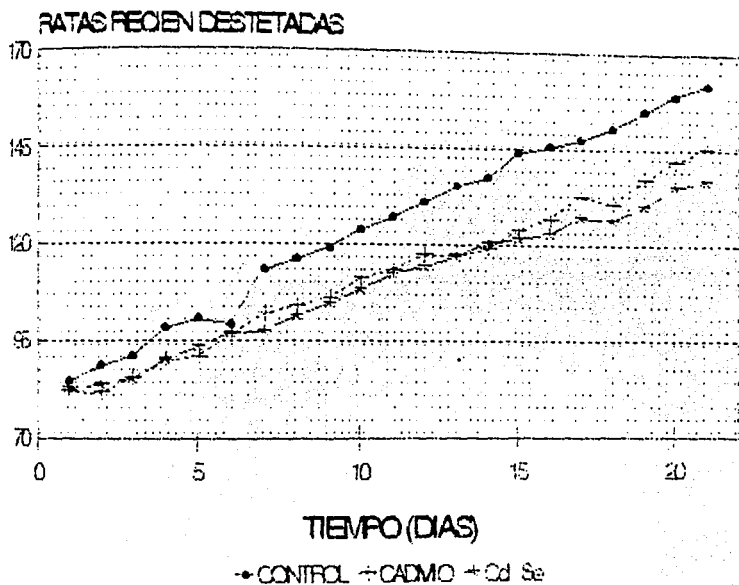
PROTEINAS (mg/dl)



TRATAMIENTO

GRAFICA 6

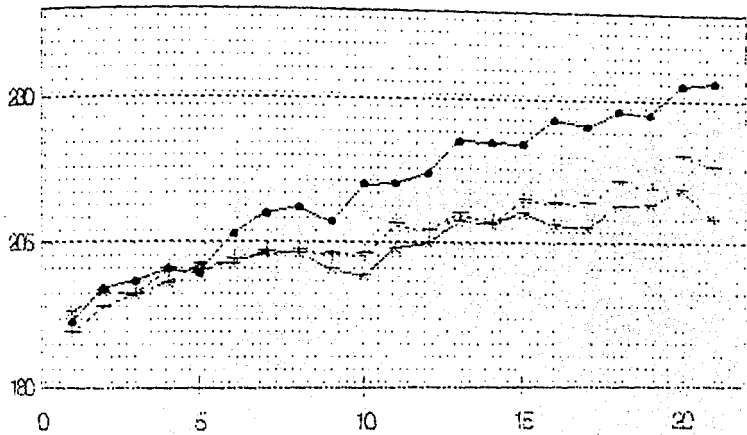
EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE EL PESO CORPORAL



GRAFICA 7

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE EL PESO CORPORAL

FATAS ADULTAS

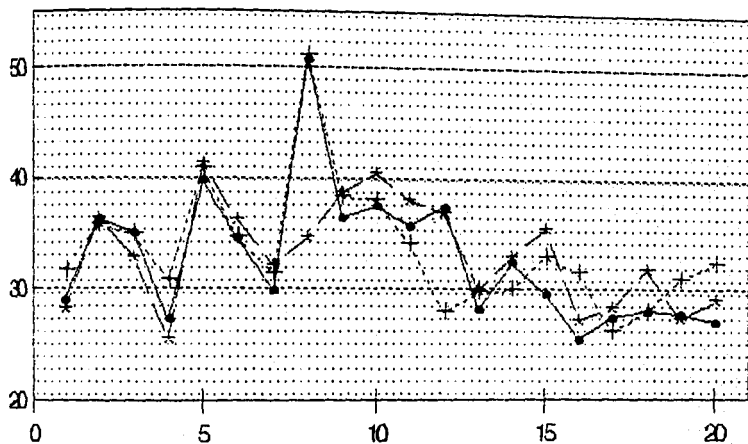


TIEMPO (DIAS)
● CONTROL + CADMIO + Cd+Se

GRAFICA 8

EFFECTO DEL PLOMO Y SELENIO SOBRE LA INGESTA DE AGUA

RATAS RECIENTE DESTETADAS

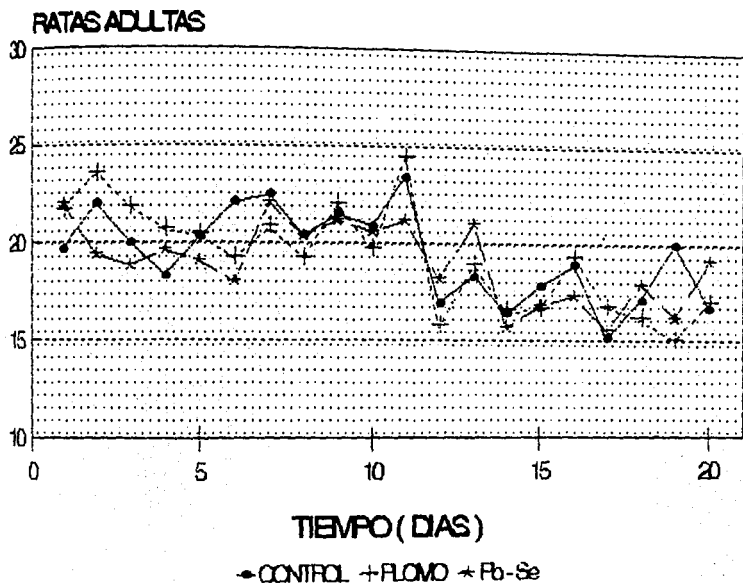


TIEMPO (DIAS)

● CONTROL + PLOMO * Pb-Se

GRAFICA 9

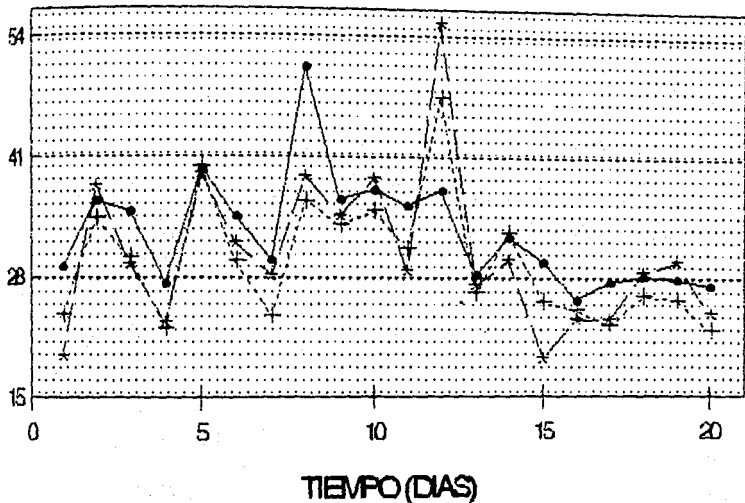
EFFECTO DEL PLOMO Y SELENO SOBRE LA INGESTA DE AGUA



GRAFICA 10

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE LA INGESTA DE AGUA

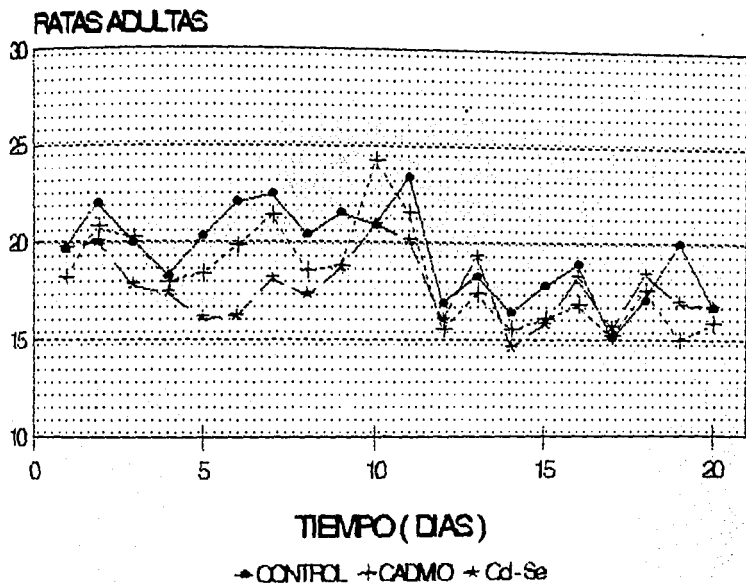
RATAS RECIENTE DESTETADAS



● CONTROL * CADMIO + Cd-Se

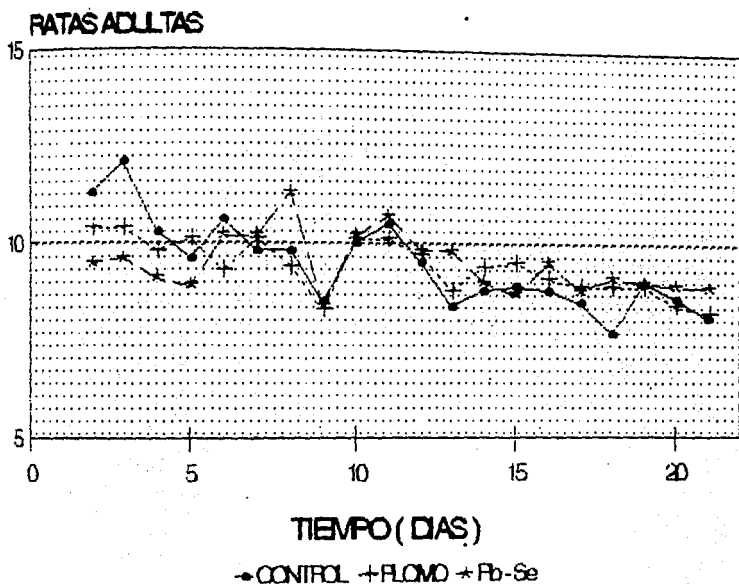
GRAFICA 11

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE LA INGESTA DE AGUA



GRAFICA 12

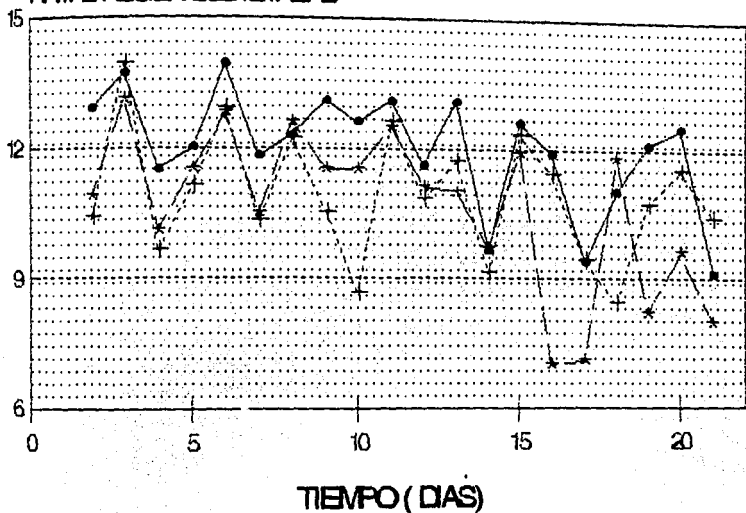
EFFECTO DEL PLOMO Y SELENO EN EL CONSUMO DE ALIMENTO



GRAFICA 13

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO

RATAS RECIBIENDO DESTETADAS

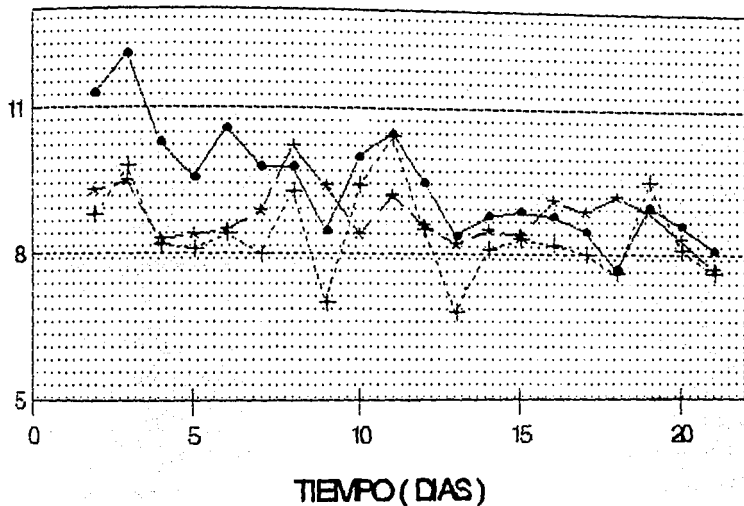


→ CONTROL + CADMIO * Cd-Se

GRAFICA 14

EFFECTO DEL CADMIO Y SELENIO SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO

RATAS ADULTAS



● CONTROL ■ CADMIO * Cd-Se

DISCUSION

La respuesta biológica a xenobióticos es modificada por varios factores incluyendo la edad, el sexo, la especie y el régimen de dosificación, así como las variaciones circadianas, el estado ácido-base y las condiciones patológicas del animal (Meléndez y López, 1991).

También la respuesta biológica a un xenobiótico puede modificarse por la presencia de uno o varios xenobióticos, debido a que pueden presentarse interacciones de tipo farmacocinético o farmacodinámico, que por lo general representan un problema en la terapéutica, es por tanto importante conocer el riesgo de suscitar una interacción al administrar simultáneamente dos xenobióticos (Vidrio y Rojas, 1988).

En el presente trabajo se utilizaron animales de dos edades diferentes (ratas recién destetadas y ratas adultas), ya que en el individuo recién nacido las funciones renal y hepática son diferentes a los del adulto.

Las dosis administradas durante los 21 días de tratamiento fueron: 10 ppm de plomo (Pb) como acetato de plomo $[Pb(CH_3COO)_2]$; 5 ppm de cadmio (Cd) como cloruro de cadmio $(CdCl_2)$; 0.5 ppm de selenio (Se) como selenito de sodio $(Na_2 SeO_3)$, la cual es una dosis intermedia entre las que han sido reportadas que ofrecen protección contra la toxicidad del Pb y Cd (0.2-1 ppm) (Rana S. y Boora P., 1992; Flora y Col., 1983; Chakraborty y col. 1987; Rastogi y col., 1976).

Los signos presentados por los animales del grupo tratado con plomo de ambas edades fueron: agresividad, alteraciones en el comportamiento psicológico, aunque quizá algunos pasaron en forma inadvertida como pudieron ser un síndrome de anorexia y debilidad mostrando los mismos signos el grupo tratado con Pb-Se.

Los signos presentados por las ratas tratadas con Cd en ambas edades fueron salivación, piloerección, epistaxis (hemorragia nasal), y diarrea, zonas alopecicas, disminución del peso corporal, consumo de agua y alimento, respecto al testigo. En el caso de los grupos tratados con Cd-Se conjuntamente el único signo que desapareció fue la diarrea.

En los grupos de ratas adultas y recién destetadas el efecto del Pb y Pb-Se simultáneamente, sobre el hematocrito no se modificó significativamente aún cuando hubo una ligera elevación en la recién destetada; sin embargo se observó una disminución de la concentración de hemoglobina en ratas adultas tratadas con Pb, lo que nos permite sugerir que el Pb afecta al sistema hematopoyético. La interferencia por el plomo se hace en algunas de las etapas enzimáticas de la biosíntesis del grupo hemo, en la utilización del hierro y en la síntesis de globina en los eritrocitos (Coreq y col., 1989). El Pb compite con el Zn como un cofactor con hemoenzimas en particular la dehidratasa del ácido amino levulínico y la ferroquelatasa. Una deficiencia de hierro aumenta la actividad eritrocítica de protoporfirina incrementando los niveles PbB (Goyer, 1993).

La marcada inhibición de la actividad de δ -ALA-D (hidratasa) sanguínea, la hemoglobina, la anemia, el hematocrito (P.C.V.) volumen de paquete corpuscular y la entrada renal y hepática de plomo fueron estudiados por Flora y col., 1983. En los grupos tratados con Pb-Se simultáneamente y en ambas edades se pudo observar que existe un antagonismo del selenio y puede ser atribuido a la competición entre el selenio y el plomo por la unión con las proteínas funcionales y bioligaduras o sitios de tejido activo o por la formación de un componente reversible como es el selenito de plomo; de este modo reduciendo la disponibilidad de iones libres tóxicos de plomo en el cuerpo.

La formación de selenito de plomo puede resultar de la interacción del plomo y el selenio activo (selenito) liberado de la reducción in vivo de la administración del selenito de sodio.

En el caso de los grupos tratados con Cd-Se simultáneamente y Cd, de ambas edades, el hematocrito disminuyó ligeramente, siendo más acentuado en el grupo de las jóvenes.

En un estudio fué administrado Cd como CdCl₂ por 8 semanas en el alimento, observó un incremento en la actividad de las transaminasas plasmáticas, ligera anemia y alteración en la acumulación de Fe. Con respecto a los valores obtenidos para la concentración de hemoglobina, se observó una disminución en el grupo de las recién destetadas tratadas con Cd, cuando se administró Cd-Se simultáneamente la concentración de hemoglobina aumentó al valor del grupo testigo en las ratas jóvenes. Estudios realizados por Cerklowski y Forbes (1976), demostraron que el selenio a dosis bajas en la dieta, protegió de los efectos del Pb, en cambio a dosis altas potenciaba la toxicidad (Groten y col., 1991).

Las manifestaciones hepatotóxicas de cadmio y mercurio conjugados con glutatión y plomo forman ácidos mercaptúricos. Aunque varios estudios confirmaron que el selenio ofrece protección contra la toxicidad por alterar la distribución en tejidos y la capacidad para unirse a proteínas, así como mejorar su excreción biliar. El daño hepatotóxico no se reporta en este trabajo por no resultar afectado el hígado por la dosis empleada de Pb (Rana y Boora, 1992).

En cuanto al daño renal podría considerarse desde el aspecto físico de la orina que siempre se obtenía turbia y en ocasiones se notaba un sedimento blanquecino, algunas veces de color rojizo. Se observó un incremento significativo ($p < 0.05$) en la excreción urinaria de glucosa en las ratas recién destetadas y adultas tratadas con Pb, la presencia de selenio no modificó este efecto. La excreción urinaria de proteínas se incrementó ligeramente en ambos grupos con Pb-Se y para ambas edades pero sin alcanzar significancia estadística.

En una intoxicación crónica con Pb por una aplicación cutánea de una solución de naftenato de plomo por un período de 8 semanas y una intoxicación crónica de selenio fue inducida por la administración de 5, 10 y 15 ppm de Se en el agua de bebida, se eligió el naftenato de plomo por ser posible administrar el Pb y Se utilizando dos diferentes rutas, esto para evitar su interacción antes de la entrada en el cuerpo. Se sabe que 3 ppm de Se dadas en el agua de bebida producen toxicidad crónica por Se en las ratas. Ellos sugieren que el Pb con el Se forma un complejo PbSeO3 que es altamente soluble en agua, el cual se libera de los tejidos a la sangre y se acumula en riñón donde la concentración de éstos materiales es alta. En el presente trabajo se realizó una prueba piloto utilizando el selenio a una dosis de 1 ppm con 10 ppm de plomo, los resultados eran que las ratas no resistían más de cuatro días de tratamiento y morían, a éstos animales no les fueron practicadas ningunas pruebas (Rastogi y col., 1989).

El daño producido por intoxicación con plomo es a nivel renal tubular caracterizado por el desarrollo de cuerpos de inclusión intranucleares patognomónicos. Estudios fisiológicos del transporte del plomo en riñón han mostrado que este metal es recogido en el túbulo proximal por un proceso que es inhibido por inhibidores metabólicos (Fowler, 1992).

El manejo intracelular del Pb parece estar mediado a dosis bajas por proteínas solubles unidas a él que parecen actuar como receptores para mediar la biohabilidad del Pb a enzimas sensibles tales como deshidratasa Ó ácido aminolevulínico y mediar el transporte intracelular del Pb y cromatina unida. La principal proteina unida al Pb (PbBp) es un producto pegajoso de O2 microglobulina y parece tener intercambio de ion similar y característico para ser químicamente similar con alto porcentaje de glutamato y aspartato.

Los organelos de más alta sensibilidad al plomo dentro del riñón son las mitocondrias de las células del túbulo proximal ocasionando alteraciones en la estructura morfológica y funcional disminuye la función respiratoria, que esta vinculada para disminuir la capacidad de transformación morfológica; disminución en las actividades específicas de las bases hemo mitocondriales y la senda de enzimas por lo que son consideradas blanco temprano para el Pb en el riñón. A nivel de núcleo provoca alteraciones en la expresión gen renal, asociado con la formación de cuerpos de inclusión intranucleares y mitosis tubular (Fowler, 1992).

Otros encontraron proteinuria y enzimuria renal en ratas administradas con plomo. El incremento significativo en la actividad renal glucosa 6 - fosfato en animales tratados con Pb, puede estar relacionado por el bajo rango fósforo - oxígeno para la oxidación de la glucosa debida al plomo (Flora y col., 1983).

En los grupos tratados con Cd la excreción urinaria de glucosa y proteínas se incrementó y cuando administraban Cd y Se estos disminuían a los valores del grupo testigo en las ratas recién destetadas. Sin embargo en las ratas adultas el grupo tratado con Cd aumentó la excreción de glucosa y proteínas, en el caso de glucosa el Se no modificó este efecto, mientras que en las proteínas si regresan a los valores del grupo testigo. En la administración simultánea con Se, el incremento en la excreción de glucosa y proteínas provocado por el Cd, fue contrarrestado en ambas edades, lo que parece sugerir un efecto antagónico del Se sobre el efecto del Cd en el transporte tubular renal. Este efecto se podría deber a un incremento en la presión del capilar glomerular, provocado por el aumento de la presión sanguínea general; ya que se ha reportado que el Cd induce hipertensión (Curtis, 1991).

Ratas tratadas con 40 $\mu\text{mol/Kg}$ de cadmio y 10 $\mu\text{mol/Kg}$ de selenio ambos por vía subcutánea, motivo a creer que el selenio tiene una fuerte tendencia para formar complejos con metales pesados y se ha sugerido que los efectos protectores del selenio se deben a tal formación de complejos con el Cd y a la habilidad del Se para inducir metalotioneína proteína fijadora de metales y se cree confiere tolerancia a la toxicidad del cadmio (Whaba y col., 1993).

El Cd inhibe la capacidad de concentración urinaria, el organismo tendrá alterado el balance hídrico. La reabsorción y la secreción tubular permiten mantener el equilibrio electrolítico y eliminar las sustancias de desecho del organismo. A nivel del túbulo proximal se reabsorben aminoácidos y glucosa, además se lleva a cabo la secreción de aniones y cationes orgánicos, que es una vía de eliminación de fármacos y toxinas (Pitts, 1974; Meléndez y Reyes, 1982).

El cadmio afecta la función de la nefrona en particular la secreción del para amino hipurato (PAH) y la capacidad de concentración urinaria (Cavita y col., 1987), cuyos efectos fueron diferentes dependiendo de la dosis y los días de tratamiento.

En la capacidad de concentración urinaria en el grupo de ratas recién destetadas, tratadas con Pb, la osmolalidad urinaria y la relación U/P, después de un periodo sin ingesta de agua no presentaron cambios significativos. Sobre la capacidad de concentración urinaria en el grupo de ratas adultas, mostraron una tendencia a disminuir en presencia de los dos elementos. En la osmolalidad plasmática en ambos grupos de edades mostró una disminución en presencia de selenio con respecto a los valores de los grupos testigos, lo que indicaría que al parecer el plomo induce daño en el eritrocito ya que disminuye la Hb y aumenta la osmolalidad, el Se contrarresta este efecto.

La capacidad de concentración urinaria en las ratas de 21 días de edad tratadas con Cd, así como las osmolalidades urinaria y plasmática, la relación U/P no mostraron cambios significativos. En el grupo de ratas adultas la osmolalidad urinaria, la relación U/P y la osmolalidad plasmática disminuyeron; la presencia de selenio provoca una disminución más acentuada con respecto al grupo testigo, pero no fueron significativos estos cambios.

La unión Cadmio-metalotioneina (Cd²⁺Mt) juega varios papeles centrales en el mecanismo del Cd para causar toxicidad. El complejo Cd-Mt sintetizado en el hígado en respuesta a la exposición al Cd, es transportado a través de la circulación hacia el riñón, donde es absorbido con gran eficiencia y rápidamente degradado con liberación de iones Cd²⁺ que estimulan la síntesis de metalotioneina en las células del túbulo proximal. Este proceso continúa hasta que la capacidad de las células es excedida como una función de la dosis o exposición crónica. Una vez que este umbral es excedido, el daño renal es iniciado (Fowler, 1992).

El selenio en algunos casos, que no parecen estar relacionados con la edad del individuo, protege al túbulo proximal de los efectos tóxicos de los metales, este segmento de la nefrona es muy sensible a los efectos tóxicos de los metales.

El peso corporal de las ratas tratadas con Cd y Cd-Se fue menor en ambas edades con respecto a los testigos, Galvao y Corey (1987) y Cavita y col (1987), obtuvieron resultados similares en la rata; aunado a la menor ganancia de peso corporal se observó menor ingesta de alimento.

Yuhás, 1979 y Sutou y col, 1980 encontraron una disminución no significativa y explican este efecto como consecuencia del menor consumo de alimento y a la inhibición de la absorción de nutrientes incluyendo cationes (Fe +2) debido a una hiperplasia de intestino producida por el cadmio (Cavita, Meléndez, 1987).

El nivel de crecimiento y consumo alimenticio de ratas que recibieron Pb-Se se acercaron a los niveles normales, mientras que animales tratados unicamente con uno de ellos mostraron crecimiento estancado y consumo alimenticio bajo; argumentando que una concentración alta de Pb o Se en varios órganos no puede ser aceptada como el único factor responsable cuando la toxicidad por el metal es expresada (Rastogi y col, 1989).

CONCLUSIONES

El cadmio disminuyó ligeramente la concentración de hemoglobina y el hematocrito, el selenio no modificó en forma importante este parámetro.

El plomo incrementó la excreción urinaria de glucosa ($p < 0.05$) en ambas edades, el selenio no modificó este efecto.

El cadmio incrementó las excreciones de glucosa y proteínas sin alcanzar significancia estadística, el selenio no modificó estos efectos.

Ninguno de los elementos modificaron la capacidad de concentración urinaria a ninguna edad.

Las ratas de 21 días y adultas tratadas con cadmio disminuyeron la ganancia de peso corporal. El selenio antagonizó este efecto.

El cadmio y cadmio-selenio disminuyeron la ingesta de alimento a partir del quinto día de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- Bhagavan, N.V., Bioquímica. 2ª ed. Ed. Interamericana. México, p. 852, 1983.
- Burnight, G.R., William, J. and Donovick, P. "Postpartum aggression in plasma prolactin levels in mice exposed to lead". Physiol. and Behaviour, V(46): 889-893. U.S.A. (1989)
- Cavita, J., Meléndez, E., Reyes, J.L. "Efecto nefrotóxico del cadmio en la rata". Acta Mex. de Cienc. y Tecnol. V(20): 59-68; (1987)
- Cerklewski, F.L., and Forbes, R.M. "Influence of dietary selenium on lead toxicity in the rat". J.Nutr. 10: 778-783, (1976)

- Chakraborty, Y. Sharma, A. and Talukder, G. "Antagonistic and Synergistic effects of lead and selenium in *rattus norvegicus*". Toxicol Letters 37: 21-26 (1987).
- Coreq, D., Galván, A.C. Luis., *Serie Vigilancia 8: plomo*, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, O.P.S. O.M.S. México, 1989.
- Curtis D. Klaassen, *Metales pesados y antagonistas de los metales pesados*. En: Goodman A., Rall T., Nies A., Taylor P., *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Ed. Panamericana 8ª ed., México, pp 1537-1555, 1991.
- Fenner, R. William., *Medicina Veterinaria de perros y gatos*. *Manual de diagnóstico rápido*, Ed. Noriega, pp 365-366, 1989.

- Flora, S.J.S. Singh, S. and Tandon, S.K. "Role of selenium in protection against lead intoxication". Acta Pharmacol. Et toxicol 53: 28-32, (1983).
- Fowler, B.A. "Mechanisms of Kidney cell injury from metals. Environ". Health Persp. 100: 57-63, (1993).
- García de Alba, J. Rivas Solís F. Olivares N. "Concentraciones de plomo en el cabello". Sal. Publ. Méx.: 25, 393-399, 1983.
- Galvao, L.A., Corey G., Serie Vigilancia 4: Cadmio, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, O.P.S. O.M.S. México, 1987.
- Ganong, W., Fisiología Médica, Ed El Manual Moderno. 13ª ed., México, pp 453-458, 635-662, 1992.

- Goyer, A.R. "Lead toxicity: Current Concerns". Environ. Health Persp. (100): 177-187, (1983)

- Groten, J., Sinkeldam, E., Muys, T., Luten J., and Bradersen P. "Interaction of dietary Ca, P, Mg, Mn, Cu, Fe, Zn y Se with the accumulation and oral toxicity of cadmium in rats, Food". Chem. Toxicol., 29 (4): 249-258, (1991)

- Kampen, E. y Zijlstra, W. Clin. Chim. Acta (1961), 6, 538.

- Kar, A.B., Das, R.P., and Mujerki, B., Proc. Natl. Inst. Sci. India, 26 B, 40 (1960)

- Kelly, W.R., Diagnóstico Clínico Veterinario. Compañía Editorial Continental, pp 250-276, México, D.F., 1980.

- Khandelwal S., Agnihotri, N., Tandon, S., "Biochemical response to cadmium. Dose-time effect". Biol. Trace. Elem. Res., 29 (2): 157-164, 1991.
- Kirk W.R., *Terapéutica Veterinaria Práctica Clínica en pequeñas especies.*, Tomo 1, Ed. Continental, pp 152-160, 1985.
- Koller, A., *Proteínas Urinarias.* En: *Química Clínica*. Ed. Kaplan Pesce. Ed. Panamericana pp 1558-1665, Buenos Aires. 1990.
- Kudo, N., Nakagawara, Y., Waku, K., "The effect of cadmium on the composition and metabolism of hepatic fatty acids in zinc deficient rats". Toxicol. Lett., 50 (2-3): 203-212, 1990.

- Meléndez, E., y López, C. "Effect of amikacin on the renal function in the adult rat". Proc. West. Pharmacol. Soc., 34: 363-367. (1991)
- Meléndez, E., Reyes, J., Meléndez, M. "Effects of furosemide on the renal function of the unanesthetized newborn rat". Dev. Pharmacol. Ther., 17: 210-219. (1991)
- Merck & Co. Inc., *The Merck Index*, Tenth ed. Rahway, N.Y., U.S.A., pp 223-225, 1212-1213, 1241, 1983.
- Merck & Co. Inc., *El Manual Merck de Veterinaria*, segunda edición en español, Tomo 1 p 729, 1981.
- Nogawa, K., Tsuritani I., Kido T., Honda, R., Ishisaki M., y Yamada Y. "Serum vitamin D metabolites in cadmium exposed persons with renal damage". Int. Arch. Occup. Environ. Health 62 (3): 189-193, (1990)

- Pitts, R., *Fisiología del niño y líquidos corporales*. Ed. Interamericana, 3ª ed., México, 1976.
- Ramírez, A.V. "Contaminación ambiental por cadmio en una ciudad metalúrgica". Bol. of Sanit. Panam. 101 (5): 514-521, (1986).
- Rana, S., Boora, P.R. "Antiperoxidative mechanisms offered by selenium against liver injury caused by cadmium and mercury in rat". Environ. Contam. Toxicol. 48: 120-124, (1992).
- Rastogi, S.C., Clausen J., and Srivastava, K.C. "Selenium and lead: mutual detoxifying effects". Toxicol. (6): 377-388, (1989).
- Ríos, C., Altagracia, M., Kravzov, J., Monroy, A. "Situación de los fármacos antidotos en México y las intoxicaciones por agentes no-medicinales". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 23: 11-17, (1992).

- Soutou, S. Yamamoto K, Sendohta H, Tomomatsu K, Y. And Sugiyama M. "Toxicity, fertility, teratogenicity and dominant lethal test in rats administered cadmium subchronically". Ecotoxicol. Environ. Safety 4: 39-50, (1980).
- Vidrio, H. y Rojas, J.A., *Principios de Farmacología General*, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, México, D.F., 1988.
- Weast, C.R., *Handbook of Chemistry and Physics*, a reference book of chemical and physical data, V 61 St., p.B-37, 1981.
- Wei-chun-ma. "Effect of soil pollution with metallic lead pellets on lead bioaccumulation and organ/body weight alterations in small mammals". Arch. Environ. Contam. and Toxicol. (18): 617-622, (1989).

- Wahba, Z., Coogan T., Rhodes S., Waalkes M.: "Protective effects of selenium on cadmium toxicity in rats: role of altered toxicokinetics and metallothionein". J. Toxicol Environ. Health 38: 171-182, (1993)

- William, C.W., y Lott, J., Glucosa. En: Química Clínica, Ed. Kaplan Pescé, Ed. Panamericana, Buenos Aires, pp 1289-2296, 1990.

- World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 58, Selenium, (1987)

- World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria for cadmium; 1979.

- Yuhas E.M., Mivat. S. and Schecher C.: "Dose related alterations in growth and mineral disposition by chronic oral cadmium administration in the male rat". Toxicol. 12 : 19-29, 1979.